

TESIS

PERBANDINGAN ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TERHADAP ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA DALAM MENDIAGNOSIS PLEURITIS TUBERKULOSIS

COMPARISON OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST WITH PLEURAL FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN DIAGNOSING TUBERCULOSIS PLEURITIS

NADILA RAVITA
C185221004



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025

**PERBANDINGAN ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TERHADAP
ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA DALAM MENDIAGNOSIS
PLEURITIS TUBERKULOSIS**

***COMPARISON OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST WITH
PLEURAL FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN DIAGNOSING
TUBERCULOSIS PLEURITIS***



NADILA RAVITA

C185221004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

**PERBANDINGAN ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TERHADAP
ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA DALAM MENDIAGNOSIS
PLEURITIS TUBERKULOSIS**

*COMPARISON OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST WITH
PLEURAL FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN DIAGNOSING
TUBERCULOSIS PLEURITIS*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar dokter
spesialis 1

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

Nadila Ravita

C185221004

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN MAKASSAR
2025**

TESIS

**PERBANDINGAN ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TERHADAP
ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA DALAM MENDIAGNOSIS
PLEURITIS TUBERKULOSIS**

NADILA RAVITA

NIM : C185221005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 5 Maret 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi pendidikan Dokter Spesialis (PPDS)
Departemen Pulmonologi dan Respirasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan :

Pembimbing Utama



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 197206172000122001

Pembimbing Pendamping,



dr. Bulkis Natsir, SpP(K), FISR
NIP. 198501262024126001

Ketua Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 197206172000122001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 196805301996032001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama mahasiswa : Nadila Ravita
NIM : C185221004
Program studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis penelitian yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal penelitian ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2025

Yang menyatakan



Nadila Ravita

PRAKARTA

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K), FISIR, MHPE.** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini.
2. **dr. Bulkis Natsir, SpP(K), FISIR.** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Jamaluddin Maddolangan, Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISIR,** sebagai Tim Penguji yang senantiasa memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc,** selaku Rektor UNHAS. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K), FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS. **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An- KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS.
2. **dr. Arif Santoso, Sp.P(K) Onk,T, Ph.D,FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISIR, MHPE** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan

kepada staf pengajar **Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Erwin Arif, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Jamaluddin Maddolangan, Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISR, dr. Bulkis Natsir, SpP(K), FISR, Dr. dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), FISR, FISQua, AIFOK, dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P dan dr. Imam Nurjaya Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sanga berguna selama penulis mengikuti Pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas

4. Rasa hormat dan ucapan terima kasih yang setinggi-tinggi nya kepada kedua orang tua **Alm Ravichan dan Selvia**, saudara kandung saya **Alm Nova Ravita SH, Mkn, Ikb al Ravindra, Varhan Ravindra, Azzam Ravindra**, serta suami **Rizal Bagus Ginanjar SE**, dan ibu angkat **Ani Masruroh dan alm Ade Hartini** yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan dan mendoakan sepanjang waktu
5. Teman- Teman seangkatan **PNC** periode Juli 2022, **dr Andi Muhammad Gunawan, dr Anni, dr Andi Muhammad Cesarian Noor, dr Mutiara Balqis, dr Megasari Widyastuti, dr Farmawati Humairah Hasanni, dr Amirah, dan dr Yusuf Harkian Hamundu**, yang sealu Bersama dalam suka maupun duka selama pendidikan termasuk dalam penyelesaian tesis ini
6. Kepada senior dan junior yang tidak bisa di seutkan satu-persatu, yang selalu membantu selama proses pendidikan.
7. Staf Administrasi Kak Wawan, kak Ana, kak Rahmat, kak Amel, Pak uceng dan pak Basir serta ibu Ati.
8. Kepada kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan

Makassar, Agustus 2025

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang: Pleuritis tuberkulosis merupakan salah satu bentuk tuberkulosis ekstraparu yang sering dijumpai di negara dengan prevalensi TB tinggi. Diagnosis pleuritis TB masih menjadi tantangan karena rendahnya sensitivitas pemeriksaan bakteriologis cairan pleura dan keterbatasan prosedur invasif. Adenosine deaminase (ADA) merupakan biomarker yang banyak digunakan untuk membantu diagnosis efusi pleura tuberkulosis.

Tujuan: Menganalisis hubungan nilai ADA test dengan karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis pleuritis tuberkulosis.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang dilakukan pada 52 pasien pleuritis tuberkulosis terkonfirmasi bakteriologis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Universitas Hasanuddin periode Mei–Agustus 2025. Parameter yang dinilai meliputi nilai ADA, pH, LDH, protein total, glukosa, karakteristik eksudat/transudat, jumlah leukosit, dan sitologi cairan pleura. Analisis dilakukan menggunakan uji Spearman, Mann–Whitney, kurva ROC, Cohen’s Kappa, dan regresi logistik.

Hasil: Mayoritas cairan pleura bersifat eksudatif (88,5%) dengan dominasi mononuklear (75%) dan gambaran inflamasi kronik (90,4%). Nilai ADA ≥ 40 U/L berhubungan signifikan dengan kadar protein, LDH, glukosa, jumlah leukosit, karakteristik eksudatif, dan sitologi ($p < 0,05$). Analisis ROC menunjukkan AUC 0,84 terhadap sitologi dan 0,68 terhadap analisa cairan pleura, dengan cut-off optimal ≥ 42 U/L. Sensitivitas dan spesifisitas terhadap sitologi masing-masing 68,1% dan 100%. Uji kesesuaian menunjukkan Cohen’s Kappa 0,91 (sangat baik) terhadap sitologi dan 0,78 (baik) terhadap analisa cairan pleura. Komorbiditas berhubungan signifikan dengan nilai ADA yang lebih rendah ($p = 0,020$).

Kesimpulan: Nilai ADA cairan pleura berhubungan bermakna dengan karakteristik biokimia dan sitologi pleuritis tuberkulosis. Pemeriksaan ADA dengan cut-off ≥ 42 U/L memiliki akurasi diagnostik baik dan kesesuaian tinggi terhadap parameter cairan pleura, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker pendukung dalam diagnosis pleuritis tuberkulosis dengan tetap mempertimbangkan kondisi klinis dan komorbiditas pasien.

Kata kunci: Adenosine deaminase, pleuritis tuberkulosis, efusi pleura, sitologi, analisa cairan pleura.

ABSTRACT

Background: Tuberculous pleuritis is a common form of extrapulmonary tuberculosis in high TB-burden countries. Diagnosis remains challenging due to the low sensitivity of bacteriological pleural fluid examination and the limited availability of invasive procedures. Adenosine deaminase (ADA) is widely used as a biomarker in the evaluation of tuberculous pleural effusion.

Objective: To analyze the association between ADA levels and pleural fluid biochemical characteristics and cytology in diagnosing tuberculous pleuritis.

Methods: This analytical cross-sectional study included 52 bacteriologically confirmed tuberculous pleuritis patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and affiliated hospitals of Hasanuddin University from May to August 2025. Variables analyzed included ADA levels, pleural fluid pH, LDH, total protein, glucose, exudative/transudative characteristics, leukocyte count, and pleural fluid cytology. Statistical analyses included Spearman correlation, Mann–Whitney test, ROC curve analysis, Cohen’s Kappa, and logistic regression.

Results: Most pleural effusions were exudative (88.5%), with mononuclear predominance (75%) and chronic inflammatory cytology (90.4%). ADA ≥ 40 U/L was significantly associated with protein level, LDH, glucose, leukocyte count, exudative characteristics, and cytology ($p < 0.05$). ROC analysis demonstrated an AUC of 0.84 for cytology and 0.68 for pleural fluid analysis, with an optimal cut-off ≥ 42 U/L. Sensitivity and specificity against cytology were 68.1% and 100%, respectively. Agreement analysis showed a Cohen’s Kappa of 0.91 (excellent) with cytology and 0.78 (good) with pleural fluid analysis. Comorbidities were significantly associated with lower ADA levels ($p = 0.020$).

Conclusion: Pleural fluid ADA levels are significantly associated with biochemical and cytological characteristics of tuberculous pleuritis. An ADA cut-off ≥ 42 U/L demonstrates good diagnostic accuracy and strong agreement with pleural fluid parameters, supporting its role as a reliable adjunct biomarker in diagnosing tuberculous pleuritis while considering clinical context and comorbidities.

Keywords: Adenosine deaminase, tuberculous pleuritis, pleural effusion, cytology, pleural fluid analysis.

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PRAKARTA.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Pendidikan	5
1.5.2 Penelitian.....	5
1.5.3 Pelayanan/Pengabdian Masyarakat	5
BAB II.....	6
2.1 Pleuritis Tuberkulosis.....	6
2.1.1 Pendahuluan	6
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Patogenesis	8
2.1.4 Manifestasi Klinis	11
2.1.5 Radiologi	12
2.1.6 Diagnosis	14
2.1.7 Tatalaksana.....	15
2.2 Hubungan ADA dengan Pleuritis Tuberkulosis	16
2.2.1 Peran Adenosine Deaminase (ADA) dalam sistem imun	16

2.2.2	Mekanisme infiltrasi sel imun dan peningkatan ADA	17
2.2.3	Aktivasi dan proliferasi limfosit T sebagai sumber utama ADA	17
2.2.4	Pengaruh respon imun tuberkulosis terhadap kadar ADA.....	18
2.2.5	Keterbatasan Sistem Tubuh dalam pengendalian ADA Dan implikasinya.....	18
2.2.6	Kriteria diagnosis berdasarkan nilai ADA	19
2.2.7	Penyakit dan faktor yang mempengaruhi nilai ADA.....	19
2.3	Analisa Cairan pada Pleuritis TB.....	21
2.3.1	pH cairan pleura	21
2.3.2	LDH cairan pleura.....	22
2.3.3	Glukosa cairan pleura	22
2.3.4	Protein total cairan pleura	23
2.3.5	Nilai Mononuklear (MN) dan Polimorfonuklear (PMN).....	24
2.4	Sitologi cairan pleura terhadap efusi pleura terkait TB	24
2.5	Kerangka Teori	25
2.6	Kerangka Konsep	26
BAB III		27
3.1	Rancangan penelitian	27
3.2	Tempat dan waktu penelitian	27
3.3	Populasi penelitian.....	27
3.4	Sampel penelitian dan cara pengambilan sampel.....	27
3.5	Kriteria inklusi dan eksklusi	28
3.5.1	Kriteria Inklusi	28
3.5.2	Kriteria Eksklusi	28
3.6	Identifikasi variabel	29
3.7	Definisi operasional dan kriteria objektif	29
3.8	Prosedur penelitian	30
3.9	Skema alur penelitian	31
3.10	Pengolahan Data	32
3.11	Analisis data	32
3.12	Penyajian data.....	32
3.13	Interpretasi data	33
3.14	Pelaporan.....	33

3.15	Organisasi penelitian	33
3.16	Etik penelitian	33
BAB IV		35
HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4. 1.	Hasil.....	35
4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	35
4.2.	Hubungan Nilai ADA Tes dan Parameter Cairan Pleura	36
4.3.	Perbandingan Parameter Cairan Pleura Berdasarkan Kategori ADA.....	37
4.4.	Perbandingan ADA Test Terhadap Hasil Sitologi dan Analisa Cairan Pleura	38
4.5.	Analisis Kurva ROC Nilai ADA terhadap Diagnosis Pleuritis Tuberkulosis	42
4.6.	Kesesuaian ADA Test Terhadap Parameter Cairan Pleura	45
4.7.	Analisis Regresi Logistik.....	46
5.	Pembahasan.....	48
5.1.	Karakteristik Sampel Penelitian	48
5.2.	Hubungan Nilai ADA Tes dan Parameter Cairan Pleura.....	49
5.3.	Perbandingan Parameter Cairan Pleura Berdasarkan Kategori ADA.....	51
5.4.	Perbandingan ADA Test Terhadap Hasil Sitologi dan Analisa Cairan Pleura berdasarkan Komorbiditas	52
5.5.	Analisis Kurva ROC Nilai ADA terhadap Diagnosis Pleuritis Tuberkulosis	53
5.6.	Kesesuaian ADA Test Terhadap Parameter Cairan Pleura	54
5.7.	Analisis Regresi Logistik.....	56
BAB VI.....		58
Kesimpulan dan Saran		58
5.1.	Kesimpulan	59
5.2.	Saran	61
DAFTAR PUSTAKA.....		62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Mekanisme Immunologis	10
Gambar 2. 2 Biomaker dan Jalur yang Terlibat	11
Gambar 2. 3 Ultrasonografi Dua Dimensi.....	13
Gambar 2. 4 Foto Toraks Pleuritis TB	13
Gambar 2. 5 CT dari Pasien dengan Efusi Pleura TB	14
Gambar 2. 6 Algoritma Evaluasi Diagnostik Pasien dengan Pleuris TB	15
Gambar 2. 7 Kerangka Teori	25
Gambar 2. 8 Kerangka Konsep.....	26
Gambar 3. 1 Skema Alur Penelitian	31
Gambar 4. 1 Kurva ROC ADA Test dan Parameter Sitologi Cairan Pleura	43
Gambar 4. 2 Kurva ROC ADA Test dan Parameter Analisa Cairan Pleura	44

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	35
Tabel 4.2. Korelasi antara Nilai ADA dengan Parameter Cairan Pleura pada Pasien Pleuritis TB.....	37
Tabel 4.3. Karakteristik Cairan Pleura berdasarkan Kategori ADA.....	40
Tabel 4.4. Perbandingan ADA dan Sitologi Cairan Pleura Berdasarkan Komorbiditas.....	42
Tabel 4.5. Tabel ROC ADA Test dan Parameter Pemeriksaan Cairan Pleura.....	43
Tabel 4.6. Kesesuaian ADA dalam Mendiagnosa Pleuritis TB.....	45
Tabel 4.7. Analisa Kappa Kesesuaian ADA Test dengan Diagnosa Pleuritis TB.....	45
Tabel 4.8. Regresi Logistik untuk Diagnosis TB.....	46

DAFTAR SINGKATAN

ADA – Adenosine Deaminase
ADA1 – Isoenzim Adenosine Deaminase tipe 1
ADA2 – Isoenzim Adenosine Deaminase tipe 2
AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome
APC – Antigen Presenting Cell
ATS – American Thoracic Society
AUC – Area Under the Curve
BTA – Basil Tahan Asam
BTS – British Thoracic Society
CD4 – Cluster of Differentiation 4
CI – Confidence Interval
CKD – Chronic Kidney Disease
CT – Computed Tomography
eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate
HIV – Human Immunodeficiency Virus
IFN- γ – Interferon Gamma
IL – Interleukin
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDH – Lactate Dehydrogenase
MHC II – Major Histocompatibility Complex Class II
MN – Mononuklear
MTB – Mycobacterium tuberculosis
OR – Odds Ratio
PDPI – Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PMN – Polimorfonuklear
PNPK – Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
PPOK – Penyakit Paru Obstruktif Kronik
ROC – Receiver Operating Characteristic
SD – Standar Deviasi
SLE – Systemic Lupus Erythematosus

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TB – Tuberkulosis

TB-RO – Tuberkulosis Resistensi Obat

TNF- α – Tumor Necrosis Factor Alpha

U/L – Unit per Liter

WSD – Water Sealed Drainage

Xpert MTB/RIF – Cartridge Based Nucleic Acid Amplification Test for
Mycobacterium tuberculosis and Rifampicin Resistance

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi yang menyebar lewat udara. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di seluruh dunia. Tuberkulosis seringkali menyerang paru (disebut juga sebagai TB paru), tetapi juga bisa menyerang bagian tubuh lainnya yang disebut sebagai tuberkulosis ekstraparu.¹ Pleuritis TB merupakan bentuk tuberkulosis ekstraparu kedua terbanyak dan merupakan penyebab umum dari efusi pleura pada area endemik TB. Insidensinya bervariasi pada pasien dengan TB menurut geografi dan bisa berkisar dari 4% hingga 10% atau 20-25% di daerah dengan prevalensi tinggi.^{2,3}

Pleuritis TB disebabkan oleh respons inflamasi yang dipicu oleh makrofag dan neutrophil, kemudian dilanjutkan oleh limfosit T CD4+ yang menghasilkan interferon- γ . Respons inflamasi ini muncul setelah antigen *mycobacterium* masuk ke ruang pleura setelah terjadi ruptur fokus *caseous* subpleura. Inflamasi yang terjadi akan menyebabkan pembentukan efusi pleura eksudat akibat peningkatan permeabilitas kapiler pleura dan obstruksi limfatik pleura parietal yang menyebabkan penurunan klirens cairan.^{2,3}

Pasien dengan pleuritis TB seringkali mengalami gejala batuk nonproduktif dan nyeri dada pleuritik, demam, keringat malam hari, penurunan berat badan, malaise, dan sesak napas yang bergantung pada derajat efusi. Gejala yang dialami cenderung terjadi dalam periode yang berkepanjangan pada pasien lansia, sementara pasien dengan imunokompromais seperti infeksi HIV biasanya mengalami gejala yang lebih sedikit. Pasien yang berusia lebih muda sering memiliki gejala klinis yang lebih akut.⁴⁻⁶ Berdasarkan keterlibatan pleura, pleuritis TB sering muncul sebagai efusi pleura unilateral (98.5%) dengan ukuran yang bervariasi. Salah satu studi melaporkan bahwa sebanyak 56% kasus efusi pleura TB terjadi pada sisi kanan.⁵

Diagnosis definitif pleuritis TB memerlukan kultur cairan pleura yang menunjukkan keberadaan *mycobacteria* ataupun biopsi pleura. Analisis cairan pleura dapat memberikan informasi penting untuk diagnosis. Analisis awal, seperti penentuan karakteristik cairan (transudat vs eksudat) berdasarkan kriteria Light, memberikan dasar untuk evaluasi lebih lanjut. Pada efusi pleura terkait TB, cairan pleura sering menunjukkan sifat eksudatif dengan dominasi limfosit, kadar protein tinggi, dan glukosa rendah. Namun, sifat ini tidak patognomonik, sehingga diperlukan biomarker tambahan untuk meningkatkan akurasi diagnostik.^{3,5}

Analisis untuk temuan positif bakteri tahan asam (BTA) pada cairan pleura hanya menghasilkan nilai positif pada kurang dari 10% pasien pleuritis TB. Selain itu, data terkait hasil diagnostik untuk pleuritis TB masih bervariasi dan tidak konsisten antar studi.²⁻⁴ Pemeriksaan kultur untuk *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) juga memiliki sensitivitas yang rendah dengan rentang 12-70% dan memerlukan waktu lama hingga mencapai 8 minggu.⁴ Studi menunjukkan bahwa temuan *mycobacteria* pada cairan pleura sangat sulit didapatkan dan sensitivitas kulturnya rendah sehingga diagnosis pleuritis TB yang definitif sulit untuk didapatkan. Oleh karena itu, banyak pasien yang terdiagnosis pleuritis TB namun tanpa ada bukti organismenya yang terisolasi.⁷

Adenosine deaminase (ADA) merupakan *biomarker* cairan pleura yang paling banyak diteliti dan memiliki akurasi diagnosis yang sangat baik untuk menilai efusi pleura akibat tuberkulosis. Sekalipun pada pasien dengan HIV, pasien immunosupresi dan gagal ginjal, nilai ADA tetap bisa digunakan. Pada negara endemis, peningkatan kadar ADA pada cairan pleura seringkali dianggap sebagai konfirmasi untuk pasien pleuritis TB dengan temuan klinis yang konsisten TB. Pada negara dengan insidensi TB rendah, kadar ADA tes pada cairan pleura yang rendah dianggap dapat mengeksklusi pleuritis TB. Walaupun demikian, beberapa studi juga menunjukkan bahwa peningkatan nilai ADA dapat menunjukkan penyebab non-tuberkulosis.⁸

Beberapa penelitian terkait efusi pleura dan ADA tes, Aggarwal AN, dkk (2019), mengatakan ADA pada cairan pleura memiliki akurasi diagnostik tinggi

untuk efusi pleura tuberkulosis (TPE). Meta-analisis besar (174 studi; 27.009 pasien) melaporkan sensitivitas 92% dan spesifisitas 90% secara keseluruhan; pada ambang 40 ± 4 IU/L, sensitivitas 93% dan spesifisitas 90%. Ambang 35–40 IU/L banyak digunakan, namun angka pasti bergantung konteks; kualitas bukti bervariasi dan tidak ada satu ambang “terbaik” yang universal. Karena itu, interpretasi harus mempertimbangkan prevalensi TB lokal dan gambaran klinis. Nilai diagnostik ADA dipengaruhi prevalensi TB: di wilayah prevalensi rendah, ADA terutama berguna sebagai uji eksklusi (nilai duga negatif tinggi) ketimbang penetapan diagnosis. Rekomendasi ini juga tercermin dalam BTS Guideline 2023.^{9,10}

Penelitian lain dari Puspa dkk (2017) meneliti tentang akurasi diagnostik ADA, mendapatkan hasil perbedaan yang bermakna pada kadar ADA cairan pleura akibat tuberkulosis dan non TB ($P = 0,001$). Kadar ADA cairan pleura dapat digunakan sebagai penanda efusi pleura akibat TB, dimana kadar ADA $\geq 36,55$ IU/L lebih sugestif suatu efusi pleura akibat TB. Tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi ADA dalam menegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis berturut-turut adalah 95,8%, 90,99%, 95,8%, 90,99% dan 94,2%..¹¹

Kadar ADA dan karakteristik analisis cairan pleura dapat dipengaruhi oleh eksistensi komorbiditas atau kondisi imun tertentu. Pada pasien dengan gangguan imun, seperti HIV atau kondisi immunosupresif lainnya, sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ADA dapat mengalami variasi, meskipun studi menunjukkan nilai diagnostiknya tetap cukup baik.¹² Faktor-faktor klinis lain, termasuk penyakit ginjal kronis atau penyakit sistemik, juga dilaporkan berperan dalam memengaruhi kadar ADA cairan pleura.¹³ Hal ini sejalan dengan temuan bahwa meskipun ADA sering dijadikan penanda diagnostik pada Pleuritis TB, pada kondisi dengan prevalensi komorbiditas tinggi, interpretasi hasil perlu dilakukan lebih hati-hati karena peningkatan ADA juga dapat dijumpai pada efusi pleura non-TB limfositik seperti keganasan atau penyakit autoimun.¹⁴ Dengan demikian, penting untuk melakukan kajian lebih lanjut mengenai perbandingan nilai ADA dan analisa cairan pleura pada pasien Pleuritis TB.

Pemeriksaan ADA test memiliki diagnosis yang baik, tetapi penggunaannya masih perlu dikombinasikan dengan metode lain seperti kultur bakteri dan analisa cairan pleura untuk meningkatkan akurasi diagnosis. Penelitian mengenai perbandingan ADA terhadap analisa cairan pleura terkait Pleuritis TB masih terbatas di Indonesia, terutama di daerah Indonesia bagian timur. Keterbatasan ini menjadi motivasi bagi peneliti untuk mengkaji lebih lanjut hubungan antara kadar ADA dan karakteristik analisa cairan pleura pada pasien Pleuritis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Universitas Hassanuddin. Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya menilai akurasi ADA, tetapi juga membandingkan karakteristik pasien Pleuritis TB dengan hasil Analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura untuk menilai potensi variasi hasil diagnosis dan komorbid terkait. Studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi penting dalam pengembangan strategi diagnosis yang lebih efisien pada pasien efusi pleura terkait TB di wilayah Indonesia Timur.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat kesesuaian nilai ADA dengan karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis pleuritis TB.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara nilai ADA test terhadap karakteristik Analisis cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura terkait TB.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui karakteristik analisis cairan pleura pada pasien Pleuritis TB
- Mengetahui hasil sitologi cairan pleura pada pasien Pleuritis TB
- Mengetahui nilai ADA test sebagai biomarker pada pasien Pleuritis TB.
- Menganalisis hubungan antara nilai ADA test cairan pleura dengan karakteristik analisis cairan pleura pada Pleuritis TB
- Menganalisis hubungan antara nilai ADA test dengan sitologi cairan pleura pada pasien dengan Pleuritis TB

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara nilai ADA test terhadap analisis cairan pleura dan sitologi cairan pleura sebagai diagnosis pada pasien Pleuritis TB.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Peneliti

Penelitian ini memberikan manfaat bagi peneliti dalam meningkatkan pemahaman ilmiah dan kompetensi akademik terkait pleuritis tuberkulosis, khususnya mengenai peran adenosine deaminase (ADA) serta hubungannya dengan parameter biokimia, sitologi, dan karakteristik inflamasi cairan pleura. Melalui penelitian ini, peneliti memperoleh pengalaman dalam pengelolaan dan analisis data klinis serta laboratorium, pemilihan dan penerapan metode statistik yang sesuai, serta interpretasi hasil penelitian secara kritis dan berbasis bukti ilmiah.

1.5.2 Peneliti

Penelitian ini memberikan dasar ilmiah bagi penggunaan pemeriksaan ADA sebagai alat bantu diagnostik yang cepat, relatif murah, dan reliabel dalam evaluasi efusi pleura terduga tuberkulosis, khususnya di fasilitas kesehatan dengan keterbatasan pemeriksaan invasif.

1.5.3 Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi rujukan akademik bagi pengembangan penelitian lanjutan terkait biomarker efusi pleura serta sebagai bahan pembelajaran dalam pendidikan kedokteran respirasi berbasis bukti.

1.5.4 Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

- Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai peranan *biomarker* ADA test, karakteristik Analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pada pasien pleuritis TB
- Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat terutama bagi praktisi kesehatan agar meningkatkan kualitas pelayanan dan diagnosis pasien di masa yang akan datang

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pleuritis Tuberkulosis

2.1.1 Pendahuluan

Pleuritis tuberkulosis (TB) merupakan bentuk tuberkulosis ekstraparu kedua terbanyak setelah limfadenitis TB dan merupakan penyebab umum dari efusi pleura pada area endemik TB. Insidensinya bervariasi pada pasien dengan TB menurut geografinya dan bisa berkisar dari 4% hingga 10% atau 20-25% di daerah dengan prevalensi tinggi. Pleuritis TB disebabkan oleh respons inflamasi yang pada tahap pertama dipicu oleh makrofag dan neutrofil dan selanjutnya oleh limfosit T CD4+ yang menghasilkan interferon- γ . Respons inflamasi ini muncul setelah antigen *mycobacterium* masuk ke ruang pleura setelah terjadi ruptur fokus *caseous* subpleura. Inflamasi yang terjadi akan menyebabkan pembentukan efusi pleura eksudat akibat peningkatan permeabilitas kapiler pleura dan obstruksi limfatik pleura parietal yang menyebabkan penurunan klirens cairan.^{2,3}

Pasien dengan pleuritis TB pada umumnya mengalami gejala batuk nonproduktif dan nyeri dada pleuritik, demam, keringat malam hari, penurunan berat badan, malaise, dan sesak nafas yang bergantung pada derajat efusi. Gejala yang dialami cenderung terjadi dalam periode yang berkepanjangan pada pasien lansia, sementara pasien dengan imunokompromais seperti infeksi HIV biasanya mengalami gejala yang lebih sedikit. Pasien yang berusia lebih muda lebih sering memiliki gejala klinis yang lebih akut.⁵⁻⁷ Berdasarkan keterlibatan pleura, pleuritis TB seringkali muncul sebagai efusi pleura unilateral (98.5%) dengan ukuran yang bervariasi. Salah satu studi melaporkan bahwa sebanyak 56% kasus efusi pleura TB terjadi pada sisi kanan.⁵

Diagnosis definitif pleuritis TB memerlukan kultur cairan pleura yang menunjukkan keberadaan *mycobacteria* ataupun biopsi pleura. Analisis cairan pleura dapat memberikan informasi penting untuk diagnosis. Akan tetapi, analisis untuk temuan positif bakteri tahan asam (BTA) pada cairan pleura hanya menghasilkan nilai positif pada kurang dari 10% pasien pleuritis TB. Selain itu,

data terkait hasil diagnostik untuk pleuritis TB masih bervariasi dan tidak konsisten antar studi.³⁻⁵ Pemeriksaan kultur untuk *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) juga memiliki sensitivitas yang rendah dengan rentang 12-70% dan memerlukan waktu lama hingga mencapai 8 minggu.⁵ Studi menunjukkan bahwa temuan *mycobacteria* pada cairan pleura sangat sulit didapatkan dan sensitivitas kulturnya rendah sehingga diagnosis pleuritis TB yang definitif sulit untuk didapatkan. Maka, banyak pasien yang terdiagnosis pleuritis TB namun tanpa ada bukti organismenya yang terisolasi.¹⁵

2.1.2 Epidemiologi

Pada tahun 2021, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) merupakan penyakit menular yang mematikan kedua setelah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19), yang menyebabkan 10,6 juta kasus penyakit TB aktif dan menewaskan 1,6 juta orang di seluruh dunia. TB ekstra paru, yang mana pleuritis TB merupakan bentuk paling umum kedua setelah limfadenitis TB, mencakup 15–25% kasus TB di seluruh dunia dan dapat mencakup hingga 50% kasus pada populasi dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. TB paru yang terjadi bersamaan dengan penyakit parenkim terdeteksi hingga pada 85% pada pemindaian tomografi terkomputasi (CT) yang dilakukan pada pasien dengan pleuritis TB.¹⁵

Pleuritis TB global mencakup 13,37–53% dari TB. Efusi pleura TB dapat terjadi bersamaan dengan pleuritis TB, atau terjadi sendiri atau TB ekstra paru lainnya pada saat yang sama. Studi epidemiologi di Indonesia melaporkan tahun 2020 melaporkan bahwa pleuritis TB menempati posisi pertama pada infeksi tuberkulosis di luar paru (50,15%) dan menjadi komorbiditas pada 65,31% penderita TB. Sementara itu, prevalensi pleuritis TB di negara Barat hanya tidak sampai mencapai 1%. Di Turki pada Januari 2007 hingga Desember 2017, ditemukan bahwa 73 pasien (44,8%) menderita pleuritis TB, 71 pasien (43,6%) menderita TB ekstra paru, 19 pasien (11,7%) menderita pleuritis TB dan TB ekstra paru pada saat yang sama.¹⁶

Pleuritis tuberkulosis mencakup sekitar 4% dari semua kasus tuberkulosis di Amerika Serikat dan Brasil, sementara 20% dari kasus di Afrika Selatan. Di

Korea, 2.884 kasus pleuritis tuberkulosis baru dilaporkan pada tahun 2012, yang mencakup 7,3% dari total 39.545 kasus tuberkulosis baru dan 34% dari semua kasus tuberkulosis ekstra paru. Pleuritis tuberkulosis adalah bentuk tuberkulosis ekstra paru yang paling umum di Korea. Dalam sebuah penelitian yang menyelidiki pendekatan diagnostik optimal yang melibatkan 51 pasien dengan efusi pleura yang tidak terdiagnosis di Afrika Selatan, diagnosis akhir adalah pleuritis TB pada 82%. Di sisi lain, dalam tinjauan terhadap 147 torakoskopi yang dilakukan di Denmark, hanya 2% kasus yang mewakili pleuritis TB. Pleuritis TB mencakup 4% dari semua kasus TB di AS, 10% di Spanyol dan 20% di Afrika Selatan.⁸

2.1.3 Patogenesis

Pleuritis TB merupakan reaksi hipersensitivitas tipe 4 terhadap antigen *mycobacterium*. Belum jelas apakah diperlukan bakteri yang intak atau hidup untuk mencetuskan respons imunogenik ini. Hal ini memperjelas Tingkat yang rendah hasil kultur *mycobacterium* pada kondisi pleuritis TB. Bukti bahwa patogenesis yang mendasari pleuritis TB adalah respons hipersensitivitas lambat adalah adanya pembentukan efusi pleura eksudat pada saat terdapat antigen TB di dalam ruang pleura dalam suatu penelitian menggunakan model hewan. Selain itu, terdapat supresi efusi pleura dengan pemberian serum antilimfosit pada model hewan yang sama. Bukti lain meliputi rendahnya hasil MTB dari cairan pleura pada literatur yang ada, tingginya limfosit dari mayoritas cairan aspirat dengan proporsi sel Th yang tinggi dibandingkan di darah, dan angka interferon- γ yang tinggi serta sitokin terkait Th1 yang tinggi di dalam cairan pleura.^{6,8}

Dikutip dari studi oleh Vorster et al., diketahui bahwa saat ini sebanyak 70% kasus sudah dapat dilakukan kultur MTB dari cairan pleura dan jaringan pleura. Studi tersebut menyatakan bahwa efusi pleura yang terjadi kemungkinan merupakan manifestasi infeksi MTB pausibasiler di dalam ruang pleura yang didapat dari lesi parenkim awal dan menyebabkan respons imunologis yang meningkatkan produksi dan menurunkan pembuangan cairan pleura. Mekanisme imunopatogenik spesifik berperan penting dalam tampilan heterogen dari pleuritis TB.¹⁶

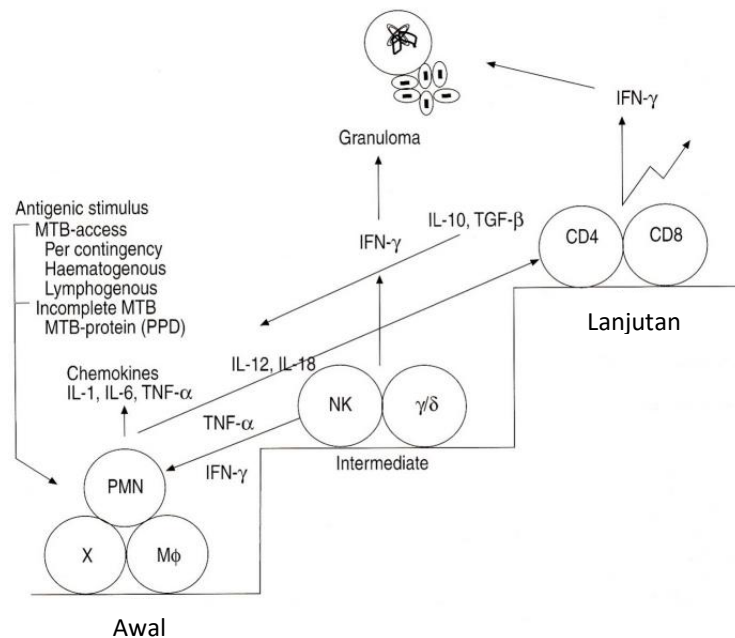
Invasi bacili TB terjadi ketika masuk ke dalam ruang pleura, terdapat influks awal leukosit polimorfonuklear (PMN) diikuti dengan makrofag dan kemudian limfosit. Pembentukan granulomata *caseating* dan inflamasi pleura difus merupakan ciri khas dari pleuritis TB. Selama proses ini, sitokin Th1 multipel terutama IFN- γ dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) ikut terlibat sementara sitokin Th2 seringkali mengalami supresi. Bukti klinis juga mendukung adanya perubahan selular dari dominansi neutrofilik menjadi limfositik pada cairan pleura dan penurunan positivitas kultur *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) pada pleura ketika dilakukan torakosentesis serial, yang diikuti juga oleh pembentukan granuloma pleura dan pelepasan *adenosine deaminase* (ADA).^{8,16} Studi yang ada menunjukkan bahwa nilai kemungkinan positif kultur cairan pleura akan menurun seiring waktu seiring dengan efusi menjadi dominan limfosit dan MTB *viable* yang tertutupi.^{16,17}

Faktor yang mencetuskan terjadinya infeksi adalah ruptur fokus *caseous* subpleura yang menyebabkan penetrasi antigen MTB ke dalam ruang pleura. Reaksi inflamasi awal terhadap antigen menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga memungkinkan influks protein. Kandungan protein yang tinggi di dalam cairan menstimulasi pembentukan cairan pleura secara lebih tinggi. Pleuritis inflamasi akan menghambat stomata limfatik pada pleura parietal dan mengurangi kecepatan klirens cairan pleura. Komponen selular dari respons inflamasi melewati beberapa fase yang bervariasi antar pasien.¹⁶

Respon paling awal terhadap cedera pleura akibat MTB dicirikan oleh influks leukosit PMN secara cepat terutama neutrofil. Kemudian, akan terjadi influks makrofag dan reaksi imun yang didorong oleh limfosit, dengan pelepasan *adenosine deaminase* (ADA) serta pembentukan granuloma. Cairan di efusi tuberkulosa memiliki proporsi sel Th yang sangat tinggi dibandingkan di serum atau darah perifer; fenomena ini disebut sebagai '*compartmentalization*'. Evolusi dari respons Th1 yang kuat terhadap infeksi MTB dengan *compartmentalization* cairan pleura dan *containment* yang efektif dari bacili MTB diyakini merupakan penyebab dari sifat pausibasilar dari efusi ini. Selain itu, rendahnya hasil kultur MTB

menunjukkan bahwa kondisi ini adalah hipersensitivitas tipe lambat ketimbang infeksi pleura sejati.¹⁸

Pleura sendiri terbagi menjadi lapisan parietal yang melapisi aspek dalam dari dinding dada dan lapisan visceral yang melapisi fisura interlobar. Rerata jumlah cairan pleura normalnya adalah 8.4 ± 4.3 ml. Cairan yang memasuki pleura bisa berasal dari kapiler pleura, ruang interstitial paru, limfatik intratorakal, pembuluh darah intratorakal atau kavitas peritoneum. Cairan pleura pada umumnya diabsorpsi melalui pembuluh limfatik di pleura parietal melalui stoma atau dengan transitoris alternatif. Akumulasi cairan di ruang pleura terjadi akibat peningkatan permeabilitas kapiler akibat reaksi inflamasi dengan influks protein berikutnya. Kadar protein yang tinggi di dalam cairan akan menstimulasi kecepatan pembentukan cairan pleura yang lebih tinggi, dan oklusi stomata limfatik pleura dari pleuritik limfositik akan mengakibatkan penurunan laju klirens cairan.^{7,19}

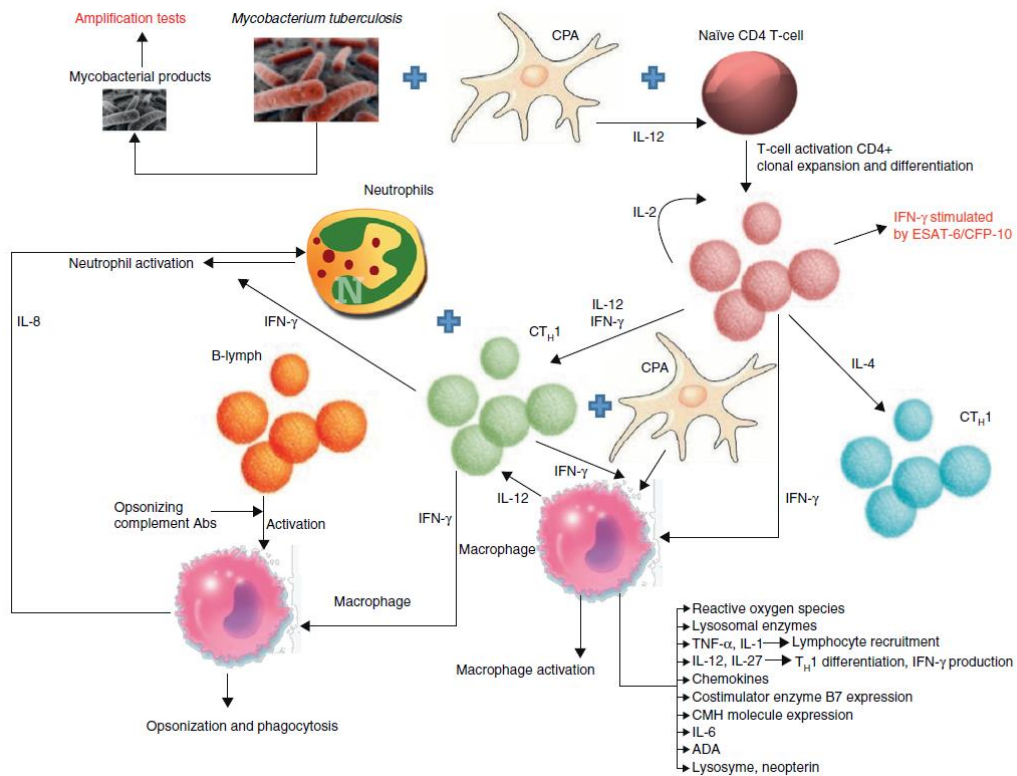


Gambar 2. 1 Mekanisme Immunologis

Pada gambar diatas mekanisme imunologis terjadinya pleuritis TB.¹⁷

(Dikutip dari kepustakaan 17)

No table of figures entries found.



Gambar 2. 2 Biomarker dan Jalur yang Terlibat

Gambar Biomarker dan jalur yang terlibat dalam respons imunologis efusi pleura akibat TB.⁵

(Dikutip dari kepustakaan 5)

2.1.4 Manifestasi Klinis

Pleuritis TB bisa terjadi pada TB primer dan reaktivasi. Kondisi ini lebih sering terjadi pada populasi muda dibandingkan tua. Pada TB reaktivasi, pasien kebanyakan berusia lebih tua.⁶ Pleuritis TB seringkali muncul sebagai penyakit akut atau subakut. Gejalanya terjadi kurang dari 1 minggu pada 35% pasien dan terjadi kurang dari 1 bulan pada 71% pasien. Gejala yang seringkali muncul meliputi batuk tidak berdahak (70%) dan nyeri dada pleuritik (70%) yang mendahului batuk. Demam juga umum ditemukan, akan tetapi, salah satu studi melaporkan bahwa sekitar 15% pasien afebris. Sesak napas juga dapat terjadi jika efusi masif. Gejala subakut meliputi nyeri dada ringan disertai demam ringan, batuk tidak berdahak,

penurunan berat badan dan mudah Lelah, keringat malam hari, diare, temuan hepatosplenomegali dan limfadenopati.^{6,8,20}

2.1.5 Radiologi

Pleuritis TB tidak memiliki temuan radiologis spesifik pada pleura selain dari efusi pleura yang bisa mengkonfirmasi diagnosis. Beberapa studi telah meneliti ciri radiologis pleura dan parenkim paru dan menunjukkan bahwa keberadaan *loculations* sebagai indikator pleuritis TB. Selain itu, *loculations* telah dilaporkan berkaitan dengan angka positif kultur untuk MTB. Studi lainnya menunjukkan bahwa diagnosis bisa dicurigai pada temuan klasik TB seperti infiltrat parenkim, lesi kavitas di lobus atas dan limfadenopati mediastinum. Angka deteksi keterlibatan parenkim pada pasien dengan pleuritis TB lebih tinggi secara konsisten ketika digunakan CT scan. Studi menunjukkan bahwa terdapat keterlibatan parenkim pada 80% pasien. Studi lain yang meneliti pasien dengan pleuritis TB melaporkan bahwa 77% memiliki mikronodul paru pada CT scan toraks dan 70% dari angka tersebut merupakan distribusi subpleural.¹⁵

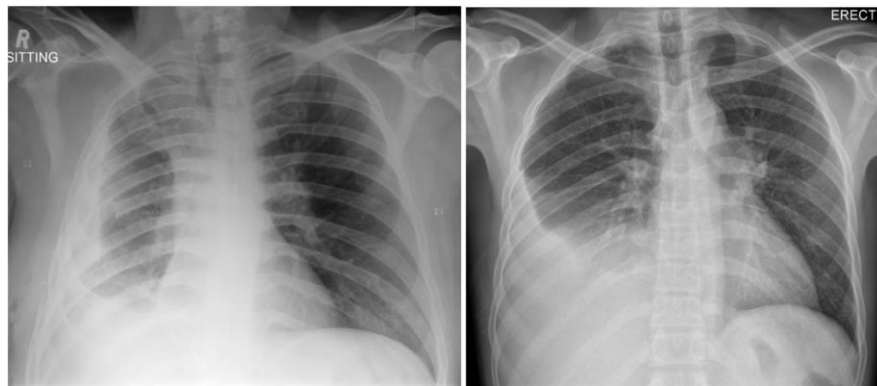
Pada foto toraks, dapat ditemukan efusi pleura unilateral dengan dominansi sisi kanan. Efusi biasanya berukuran kecil hingga sedang dan mengisi kurang dari satu per tiga hemitoraks. Pada kondisi kronis, pleuritis TB dapat menyebabkan gambaran fibrotoraks pada foto toraks. Ultrasonografi toraks sekarang diterima sebagai perawatan standar dalam melakukan torakosentesis dan biopsi pleura tertutup. Mendeteksi penebalan pleura lokal dan kelainan pleura lainnya dapat mengarahkan operator ke lokasi biopsy yang tepat. Namun, selain melakukan prosedur diagnostik invasif, ultrasonografi juga dapat membantu dalam mengkarakterisasi sifat efusi. Penampakan ultrasonografi efusi pleura sekunder akibat TB berkisar dari efusi pleura anechoic hingga efusi bersepta kompleks atau efusi ekhogenik homogen yang tidak bersepta.¹⁶



Gambar 2. 3 Ultrasonografi Dua Dimensi

Gambar ultrasonografi dua dimensi yang diperoleh dari pasien dengan efusi septa kompleks sekunder akibat tuberkulosis pleura.¹⁶

(Dikutip dari kepustakaan 16)



Gambar 2. 4 Foto Toraks Pleuritis TB

- Kiri tampak gambaran fibrotoraks sebagai komplikasi jangka panjang pleuritis TB.
- Kanan Gambaran efusi pleura kanan tanpa perubahan parenkim signifikan pada pasien terkonfirmasi pleuritis TB.¹⁶

(Dikutip dari kepustakaan 16)



Gambar 2. 5 CT dari Pasien dengan Efusi Pleura TB

Gambar dari pasien dengan efusi pleura TB yang dikonfirmasi dengan keterlibatan parenkim (konsolidasi sub-segmental dalam kasus khusus ini).¹⁹

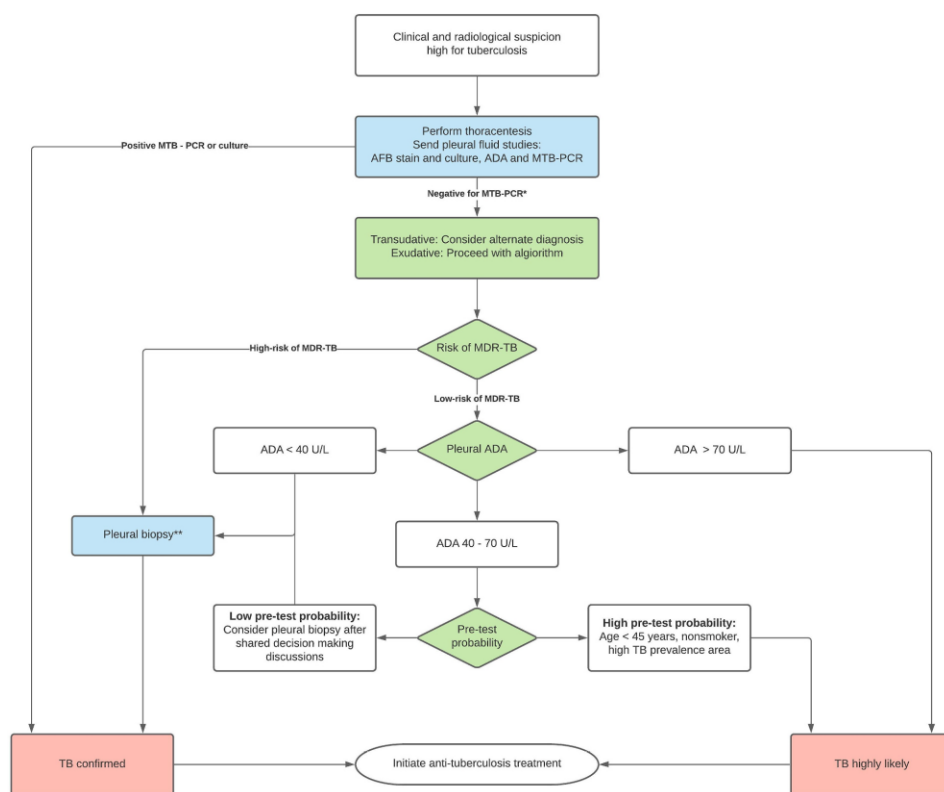
(Dikutip dari kepustakaan 19)

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis baku emas dari pleuritis TB adalah keberadaan isolasi MTB pada cairan pleura atau jaringan pleura dengan kultur, mikroskopis atau Xpert, atau biopsi pleura yang menunjukkan *granuloma caseating*. Pendekatan diagnostik meliputi analisis cairan pleura dan analisis sputum jika memungkinkan. Pada area yang tinggi prevalensi TB, diagnosis bisa dicurigai pada temuan eksudat dominan limfosit disertai kadar ADA yang tinggi. Jika terdapat angka tinggi pada probabilitas sebelum pemeriksaan terkait TB resisten obat (TB-RO), maka diperlukan pemeriksaan invasif untuk mengidentifikasi organisme dan sensitivitas obat secara definitif. Pada area prevalensi TB rendah, efusi eksudat dengan kadar ADA yang rendah kemungkinan menunjukkan diagnosis alternatif lainnya.¹⁸

Meskipun dikatakan bahwa deteksi MTB atau subunit spesifiknya secara langsung dari spesimen pleura dan deteksi pola sensitivitas obat merupakan cara yang paling ideal, pemeriksaan mikrobiologis konvensional dari cairan pleura memiliki sensitivitas yang rendah karena sifat pleuritis TB yang pausibasilar. Diagnosis dalam praktik sehari-hari seringkali diklasifikasikan sebagai definitif atau *probable* berdasarkan *level of certainty*. Pleuritis TB definitif didefinisikan

sebagai keberadaan konfirmasi mikrobiologis MTB pada cairan atau jaringan pleura, sesuai dengan temuan histopatologis dari jaringan pleura, atau positif kultur TB sputum dengan perbaikan efusi pleura setelah terapi TB. *Probable* merujuk pada sekumpulan parameter klinis atau laboratorium setelah mengeksklusi diagnosis alternatif, dan perbaikan klinis yang sesuai dengan terapi TB empiris.²¹ Gambar 1 di bawah ini menunjukkan evaluasi diagnostik pada pasien dengan pleuritis TB.



Gambar 2. 6 Algoritma Evaluasi Diagnostik Pasien dengan Pleuris TB

Gambar Algoritma evaluasi diagnostik pasien dengan pleuritis TB.^{18,20}

(Dikutip dari kepustakaan 18,20)

2.1.7 Tatalaksana

Paduan terapi adekuat dapat dimulai tanpa menunggu hasil biakan bila histologi dan gambaran klinis sesuai dengan diagnosis tuberculosis. Paduan terapi adekuat harus diteruskan meskipun hasil biakan negatif. Pengobatan pleuritis TB sama dengan pengobatan TB paru dengan paduan 2RHZE/4RH. Selain itu untuk

cairan yang ada dalam rongga pleura dilakukan evakuasi cairan seoptimal mungkin sesuai keadaan pasien. Evakuasi dapat dilakukan dengan thorakosintesis atau pemasangan *Water sealed drainage (WSD)*. Operasi dapat dilakukan pada kondisi yang berat dan tidak membaik dengan terapi medis seperti empiemektomi/pleurektomi dan dapat disertai dekortikasi.²²

2.2 Hubungan ADA dengan Pleuritis Tuberkulosis

Pemeriksaan kadar *adenoside deaminase (ADA)* merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah untuk menentukan diagnosis pleuritis TB. ADA merupakan enzim *purine-degrading* yang ditemukan pada seluruh sel, terutama monosit dan limfosit yang terdapat dalam konsentrasi tinggi pada pasien dengan efusi TB. ADA merupakan enzim dominan limfosit T yang mengkatalisir konversi adenosine dan deoxyadenosine menjadi inosine dan deoxyinosine. ADA memiliki dua bentuk molekular yaitu ADA1 dan ADA2. ADA1 bisa ditemukan dimana-mana dan terdapat pada banyak sel, sementara ADA2 terutama dihasilkan oleh monosit/makrofag.^{18,20,23}

ADA pada efusi pleura yang terjadi sekunder akibat TB merupakan ADA2. ADA1 muncul dari limfosit yang merupakan sel dominan pada efusi pleura akibat TB; namun sumber dari ADA pada cairan pleura adalah permukaan pleura ketimbang sel di dalam cairan pleura sehingga jenis ADA yang terdapat pada pleuritis TB merupakan ADA2. Rasio ADA1 dan total ADA kurang dari 0.42 dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas pengukuran ADA dalam mendiagnosis pleuritis TB.^{18,20,23}

2.2.1 Peran Adenosine Deaminase (ADA) dalam sistem imun

Adenosine deaminase (ADA) adalah enzim yang berperan penting dalam metabolisme purin, secara khusus pada konversi adenosin menjadi inosine. Enzim ini banyak ditemukan dalam sel-sel sistem imun, terutama limfosit T dan makrofag, yang memainkan peran penting dalam respon imun terhadap infeksi. Pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, aktivitas limfosit T meningkat untuk merespons keberadaan patogen, sehingga produksi ADA dalam cairan pleura meningkat secara signifikan. Respon imun yang kuat terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

menghasilkan akumulasi limfosit T dalam ruang pleura. Limfosit T ini melepaskan ADA sebagai bagian dari upaya menghancurkan sel-sel terinfeksi dan mengendalikan infeksi. Aktivitas ADA yang tinggi membantu dalam respon imun seluler, yang sangat penting pada infeksi TB karena sifat TB yang menginfeksi sel makrofag. Dengan meningkatnya aktivitas ADA, terjadi peningkatan kemampuan limfosit T untuk bereaksi dan berkembang biak dalam respons terhadap antigen TB, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi ADA dalam cairan pleura.²⁴

2.2.2 Mekanisme infiltrasi sel imun dan peningkatan ADA

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* di pleura memicu respon inflamasi yang signifikan, di mana sel-sel imun, termasuk makrofag, limfosit, dan neutrofil, bermigrasi ke lokasi infeksi di ruang pleura. Makrofag yang terinfeksi oleh bakteri ini melepaskan sinyal sitokin yang menarik limfosit T ke area infeksi. Pada tahap ini, jumlah limfosit T meningkat, dan karena sel-sel ini secara alami menghasilkan ADA, aktivitas enzim ini dalam cairan pleura pun meningkat. Selain itu, keberadaan bakteri TB merangsang makrofag untuk mempresentasikan antigen TB kepada limfosit T. Setelah teraktivasi, limfosit T meningkatkan produksi ADA sebagai respons terhadap keberadaan antigen. Pada pleuritis TB, peningkatan permeabilitas vaskular dan migrasi sel-sel inflamasi ke ruang pleura juga menyebabkan peningkatan kadar ADA, yang kemudian dapat diukur dalam cairan pleura dan dijadikan penanda diagnostik.^{24,25}

2.2.3 Aktivasi dan proliferasi limfosit T sebagai sumber utama ADA

Proliferasi dan aktivasi limfosit T adalah salah satu elemen penting dalam patofisiologi pleuritis TB. Dalam infeksi TB, antigen TB yang dipresentasikan oleh makrofag menyebabkan aktivasi limfosit T. Aktivasi ini merangsang limfosit untuk berkembang biak dan berfungsi melawan infeksi, menghasilkan lebih banyak ADA sebagai produk sampingan dari aktivitas metabolik seluler. Sifat pleuritis TB yang bersifat granulomatosa, yang melibatkan pembentukan granuloma atau struktur peradangan kecil yang terdiri dari makrofag dan limfosit, juga berkontribusi pada kadar ADA yang tinggi. Granuloma terbentuk sebagai cara tubuh mengisolasi dan membatasi penyebaran bakteri TB. Di dalam granuloma, aktivitas limfosit dan

makrofag tinggi, yang berperan penting dalam meningkatkan aktivitas ADA. Oleh karena itu, kadar ADA yang tinggi dalam cairan pleura menjadi indikasi dari proses inflamasi granulomatosa yang khas dari TB.²⁵

2.2.4 Pengaruh respon imun tuberkulosis terhadap kadar ADA

Respon imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* lebih didominasi oleh seluler daripada humoral. Karena itu, TB lebih banyak melibatkan limfosit T dibandingkan sel-sel lain. Dalam konteks ini, ADA berperan sebagai mediator yang mendukung respon imun seluler, karena diperlukan untuk menjaga aktivitas limfosit T yang optimal. Peningkatan kadar ADA dalam cairan pleura menggambarkan respons imun tubuh yang kuat dalam melawan infeksi TB, karena enzim ini mendukung kelangsungan hidup dan proliferasi limfosit T. Pada pleuritis TB, respon imun yang berlebihan dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah di pleura memungkinkan lebih banyak sel-sel inflamasi dan ADA untuk terakumulasi dalam cairan pleura. Hal ini menghasilkan peningkatan kadar ADA yang dapat diukur secara klinis dan menjadi salah satu indikator adanya infeksi TB di pleura.²⁶

2.2.5 Keterbatasan Sistem Tubuh dalam pengendalian ADA Dan implikasinya

Dalam kondisi pleuritis TB, ada keterbatasan alami tubuh untuk mengendalikan kadar ADA di ruang pleura akibat respon inflamasi yang terus berlangsung. Sifat TB sebagai infeksi kronis memungkinkan peradangan bertahan dalam waktu yang lama, yang menyebabkan ADA tetap tinggi dalam jangka waktu lama. Karena itu, ADA menjadi salah satu penanda yang bermanfaat untuk diagnosis TB pleura yang lebih kronis, dan lebih rendah kemungkinannya untuk kembali normal meskipun infeksi berangsur sembuh. Penumpukan ADA juga dipengaruhi oleh infiltrasi limfosit yang menetap di ruang pleura, karena sel-sel ini terus menghasilkan ADA sebagai bagian dari respons imun terhadap TB. Karena TB bersifat kronis, sistem imun tubuh juga sering mengalami respon inflamasi berulang, sehingga kadar ADA di cairan pleura tetap tinggi dan dapat diukur dengan stabil.²⁷

2.2.6 Kriteria diagnosis berdasarkan nilai ADA

Dalam diagnosa pleuritis TB, ADA memiliki cutoff atau ambang batas tertentu untuk mengindikasikan adanya infeksi TB:^{25,26}

- **Ambang Batas ADA:** Secara umum, nilai ADA pada cairan pleura di atas 40 U/L dianggap sebagai indikasi adanya pleuritis TB dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan nilai cutoff di sekitar 35-45 U/L sebagai indikator yang optimal, tergantung pada populasi yang diteliti.
- **Sensitivitas dan Spesifisitas:** Kadar ADA di atas ambang batas ini menunjukkan sensitivitas sekitar 90% dan spesifisitas sekitar 80-95% untuk diagnosis TB pleura. Artinya, sebagian besar kasus pleuritis TB akan terdeteksi dengan tes ADA, meskipun ada sedikit kemungkinan positif palsu pada beberapa kondisi lain, seperti limfoma atau rheumatoid pleuritis.

2.2.7 Penyakit dan faktor yang mempengaruhi nilai ADA

- **Tuberkulosis (TB):** Tuberkulosis merupakan penyebab utama peningkatan nilai Adenosine Deaminase (ADA) dalam cairan pleura. Pada TB, nilai ADA biasanya meningkat >40 U/L dengan sensitivitas 90-100% dan spesifisitas 85-95%. Peningkatan ini disebabkan oleh aktivasi sel-T sebagai respons terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yang melepaskan enzim ADA dalam jumlah besar. Metaanalisis oleh Liang et al. (2008) menunjukkan bahwa ADA memiliki sensitivitas gabungan 92% dan spesifisitas 90% untuk diagnosis efusi pleura TB, menjadikannya alat diagnostik yang berharga terutama di daerah dengan prevalensi TB tinggi.²⁸
- **Keganasan (Limfoma dan Mesothelioma):** Beberapa keganasan, terutama limfoma dan mesothelioma, dapat meningkatkan nilai ADA dalam cairan pleura. Pada limfoma, ADA meningkat karena proliferasi sel-T neoplastik yang menghasilkan enzim ini. Antonangelo et al. (2012) melaporkan bahwa sekitar 15% kasus limfoma menunjukkan nilai ADA >40 U/L. Mesothelioma maligna juga dapat meningkatkan ADA, meskipun kurang konsisten dibandingkan limfoma. Penelitian Kim et al. (2014) menunjukkan bahwa isoenzim ADA2

lebih dominan pada TB, sedangkan ADA1 lebih tinggi pada keganasan, yang membantu dalam diferensiasi diagnostik.^{29,30}

- **Penyakit Autoimun (Lupus, Arthritis Reumatoid):** Penyakit autoimun seperti Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) dan arthritis reumatoid dapat mempengaruhi nilai ADA. Pada pleuritis lupus, nilai ADA biasanya meningkat moderat (30-45 U/L) karena aktivasi limfosit dan produksi sitokin inflamasi. Pada beberapa penelitian menemukan bahwa 10-15% pasien dengan pleuritis lupus memiliki nilai ADA >40 U/L. Pada arthritis reumatoid, efusi pleura dapat menunjukkan peningkatan ADA yang serupa. Krenke et al. (2016) menekankan pentingnya menggabungkan nilai ADA dengan rasio ADA pleura/serum dan kriteria klinis lainnya untuk membedakan pleuritis autoimun dari TB.³¹
- **Sirosis Hepatis dengan Efusi Pleura:** Pasien dengan sirosis hepatis yang mengalami efusi pleura (hidrotorak hepatis) dapat menunjukkan peningkatan nilai ADA moderat. Ini disebabkan oleh migrasi limfosit dari asites ke rongga pleura melalui defek diafragma atau kebocoran duktus limfatik. Studi oleh Jiménez Castro et al. (2013) menunjukkan bahwa hingga 30% pasien dengan hidrotorak hepatis memiliki nilai ADA antara 30-40 U/L, mendekati nilai cut-off diagnostik untuk TB. Pada kasus ini, pengukuran gradien albumin serum-pleura dan analisis kliniko-radiologis diperlukan untuk diagnosis tepat.¹³
- **Infeksi HIV dan Kondisi Imunodefisiensi:** Pada pasien dengan HIV/AIDS, interpretasi nilai ADA dapat lebih kompleks. Hsu et al. (2019) menunjukkan bahwa sensitivitas ADA untuk diagnosis TB pada pasien HIV positif dengan CD4 sangat rendah (<50 sel/ μ L) menurun hingga 80% dibandingkan 95% pada populasi imunokompetensi. Hal ini disebabkan oleh respons imun yang terganggu dan produksi enzim yang berkurang. Namun, pada pasien HIV dengan CD4 >200 sel/ μ L, nilai ADA masih dapat diandalkan dengan sensitivitas mendekati populasi umum. Penggunaan cut-off nilai ADA yang lebih rendah (>35 U/L) direkomendasikan pada populasi ini.¹²
- **Faktor Biologis :** Usia pasien mempengaruhi nilai ADA, dengan nilai yang lebih rendah pada pasien lanjut usia. Penelitian oleh Tay dan Tee (2013)

menunjukkan penurunan signifikan nilai ADA pada pasien >65 tahun dengan TB pleura (rata-rata 47 U/L) dibandingkan pasien yang lebih muda (rata-rata 72 U/L). Hal ini mencerminkan respons imun yang berkurang pada lansia dan dapat meningkatkan hasil negatif palsu jika menggunakan cut-off standar. Mereka merekomendasikan penggunaan cut-off nilai ADA yang lebih rendah (>35 U/L) pada populasi lanjut usia.¹⁴

- **Metode Pengukuran dan Persiapan Sampel:** Metode laboratorium yang digunakan untuk mengukur ADA dapat mempengaruhi nilai yang dilaporkan. Metode Giusti lebih umum digunakan, namun metode berbasis kolorimetri dan spektrofotometri juga tersedia dengan nilai referensi yang berbeda. Penelitian perbandingan oleh Garcia-Zamalloa et al. (2015) menunjukkan variasi hingga 15% antara metode pengukuran yang berbeda. Selain itu, penanganan sampel (waktu penyimpanan, suhu, antikoagulan yang digunakan) juga mempengaruhi nilai ADA. Sampel yang disimpan pada suhu ruang >4 jam dapat menunjukkan penurunan aktivitas ADA hingga 10%, sehingga direkomendasikan pemrosesan segera atau penyimpanan pada suhu 4°C jika terjadi penundaan.³²

2.3 Analisa Cairan pada Pleuritis TB

2.3.1 pH cairan pleura

Pada pleuritis TB, pH cairan pleura cenderung lebih rendah, sering kali di bawah 7,3. Hal ini disebabkan oleh lingkungan inflamasi di ruang pleura yang dihasilkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yang menyebabkan akumulasi produk-produk metabolisme asam dari sel-sel inflamasi. pH yang lebih rendah juga dapat mengindikasikan proses inflamasi yang sedang berlangsung dan adanya infeksi aktif. Studi Lee et.al menunjukkan bahwa penurunan pH cairan pleura ini dapat menjadi salah satu indikator penting dalam membedakan pleuritis TB dari kondisi lain, seperti efusi parapneumonik atau efusi pleura transudatif, di mana pH biasanya lebih tinggi.¹⁵

2.3.2 LDH cairan pleura

LDH pada cairan pleura timbul akibat filtrasi dari serum. LDH berfungsi sebagai indikator permeabilitas vascular. LDH sebagai enzim intraseluler, dapat menunjukkan tingkat pergantian sel dalam rongga pleura. Konsentrasi LDH cairan pleura harus diukur setiap kali melakukan torakosintesis diagnostik karena kadar LDH dalam cairan pleura mencerminkan derajat peradangan di ruang pleura. Jika konsentrasi LDH cairan pleura meningkat pada torakosintesis serial, derajat peradangan di ruang pleura dianggap memburuk. Di sisi lain, jika kadar LDH cairan pleura menurun pada torakosintesis serial, penyakit pleura dianggap sembuh dan pasien diindikasikan untuk dilakukan observasi. Kadar LDH dalam cairan pleura sering digunakan untuk membedakan efusi eksudatif dan transudatif. Menurut kriteria Light, efusi eksudatif memiliki kadar LDH lebih dari 200 IU/L atau lebih dari 2/3 batas atas normal serum. British Thoracic Society (BTS) menyebutkan bahwa pada pleuritis TB, LDH cairan pleura sering melebihi 2/3 batas normal, namun lebih rendah dibanding efusi pleura akibat pneumonia.^{33,34}

2.3.3 Glukosa cairan pleura

Pada pleuritis tuberkulosis, kadar glukosa dalam cairan pleura umumnya lebih rendah dibandingkan dengan kadar glukosa dalam serum. Secara umum, kadar glukosa cairan pleura pada pleuritis TB sering berada di bawah 60 mg/dL, dan dalam beberapa kasus bahkan bisa jauh lebih rendah. Tingkat glukosa yang rendah ini disebabkan oleh beberapa mekanisme fisiopatologis yang terkait dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan respons imun yang menyertainya.²⁵

a. Penggunaan Glukosa oleh Sel-sel Inflamasi dan Patogen

Pada kasus infeksi pleura TB, sel-sel inflamasi seperti makrofag dan limfosit, serta organisme *Mycobacterium tuberculosis*, menggunakan glukosa sebagai sumber energi untuk aktivitas metabolisme. Proses ini mengurangi kadar glukosa dalam cairan pleura secara signifikan, terutama ketika infeksi berada pada tahap aktif dan terjadi infiltrasi sel inflamasi yang tinggi. Oleh karena itu, kadar glukosa rendah sering kali dikaitkan dengan efusi eksudatif yang menunjukkan adanya proses infeksi dan inflamasi aktif.²⁶

b. Gangguan Transportasi Glukosa akibat Peningkatan Permeabilitas Pembuluh Darah

Efusi pleura TB memicu peningkatan permeabilitas kapiler pada pleura akibat inflamasi. Peningkatan permeabilitas ini menyebabkan gangguan dalam distribusi dan transportasi glukosa ke ruang pleura, karena pembuluh darah menjadi lebih mudah dilewati oleh cairan dan sel-sel inflamasi, tetapi transportasi molekul glukosa terganggu. Hal ini membuat konsentrasi glukosa dalam cairan pleura lebih rendah dibandingkan dengan serum.³⁵

Meskipun kadar glukosa yang rendah dapat membantu mengarahkan diagnosis ke arah pleuritis TB, nilai glukosa tunggal tidak cukup untuk diagnosis definitif. Kadar glukosa rendah dalam cairan pleura, bersama dengan kadar protein tinggi, LDH, dan dominasi limfosit, memberikan indikasi kuat adanya pleuritis TB. Kadar glukosa rendah yang disertai dengan ADA (adenosine deaminase) dan interferon gamma (IFN- γ) yang tinggi dalam cairan pleura semakin memperkuat diagnosis TB pleura. Dalam beberapa kasus, analisis kadar glukosa mungkin disertai dengan tes-tes biomarker lainnya untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis.^{26,27}

2.3.4 Protein total cairan pleura

Kadar protein cairan pleura cenderung meningkat pada kasus efusi pleura eksudatif. Pada kasus pleuritis TB, cairan pleura biasanya bersifat eksudatif dengan kadar protein yang cukup tinggi, sering kali melebihi 3 g/dL. Kondisi ini disebabkan oleh permeabilitas vaskular yang meningkat akibat proses inflamasi yang diinduksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Menurut kriteria Light, cairan pleura dapat dikategorikan sebagai eksudatif jika rasio protein cairan pleura terhadap serum lebih dari 0,5. Kadar protein tinggi ini merupakan karakteristik yang membedakan efusi pleura tuberkulosis dari efusi transudatif (misalnya karena gagal jantung), di mana kadar proteinnya jauh lebih rendah. Analisis protein ini penting dalam menentukan pendekatan diagnosis, terutama saat memutuskan langkah lanjutan untuk pemeriksaan kultur atau biomarker tambahan.^{24,25}

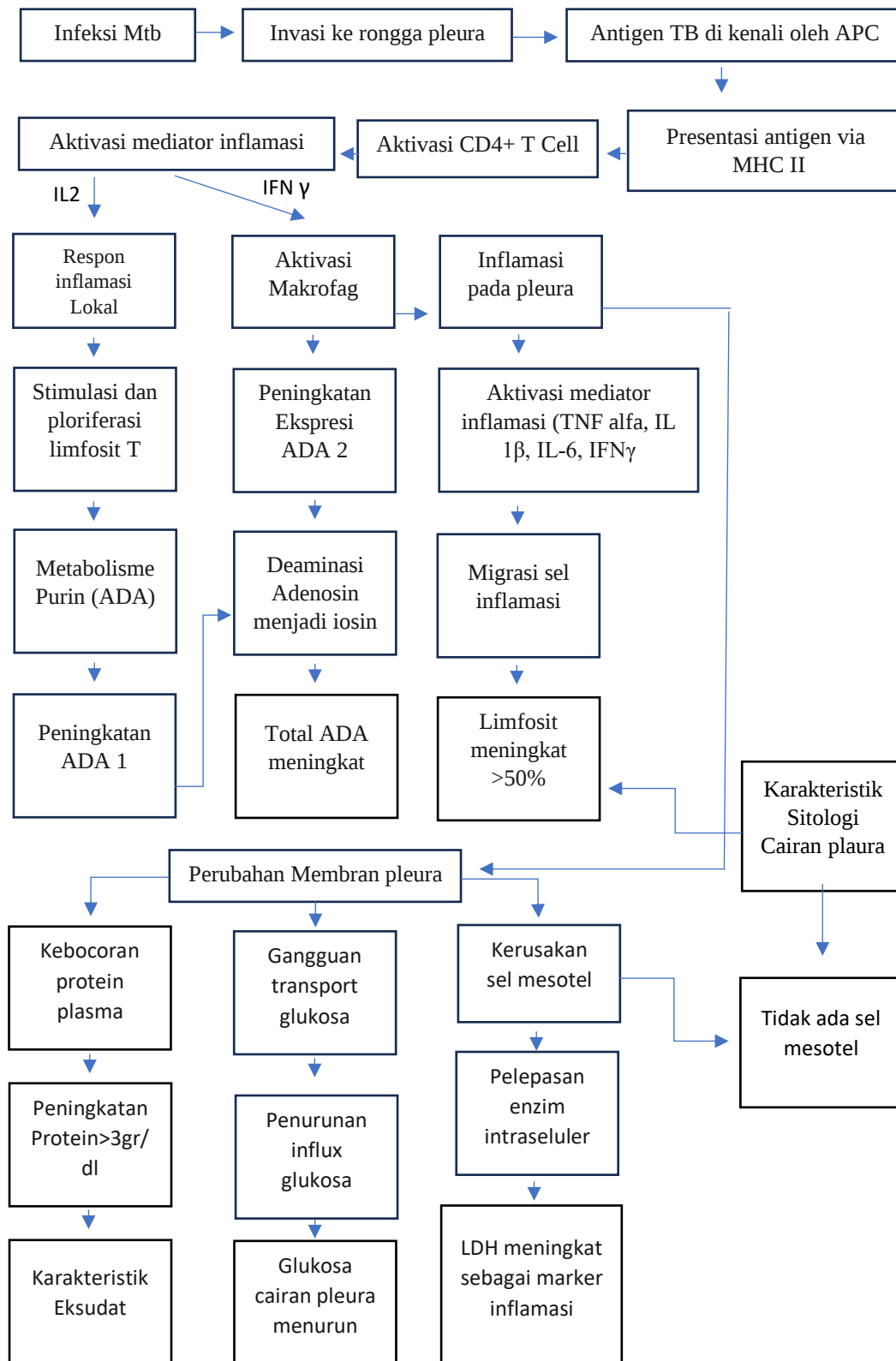
2.3.5 Nilai Mononuklear (MN) dan Polimorfonuklear (PMN)

Pleuritis TB biasanya menunjukkan dominasi sel limfosit (>50% dari total sel). Hal ini disebabkan oleh respon imun seluler terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* di rongga pleura, yang mengarah pada akumulasi limfosit sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh. American Thoracic Society (ATS) juga menyatakan bahwa dominasi MN dalam cairan pleura adalah karakteristik khas efusi pleura TB, berbeda dengan efusi parapneumonik yang lebih didominasi oleh neutrofil atau PMN. Selain itu, dalam beberapa kasus, dominasi limfosit juga dapat ditemukan pada efusi pleura akibat keganasan, sehingga analisis tambahan seperti pemeriksaan adenosine deaminase (ADA) dan interferon-gamma (IFN- γ) dapat membantu membedakan TB dari penyebab lain.³⁶

2.4 Sitologi cairan pleura terhadap efusi pleura terkait TB

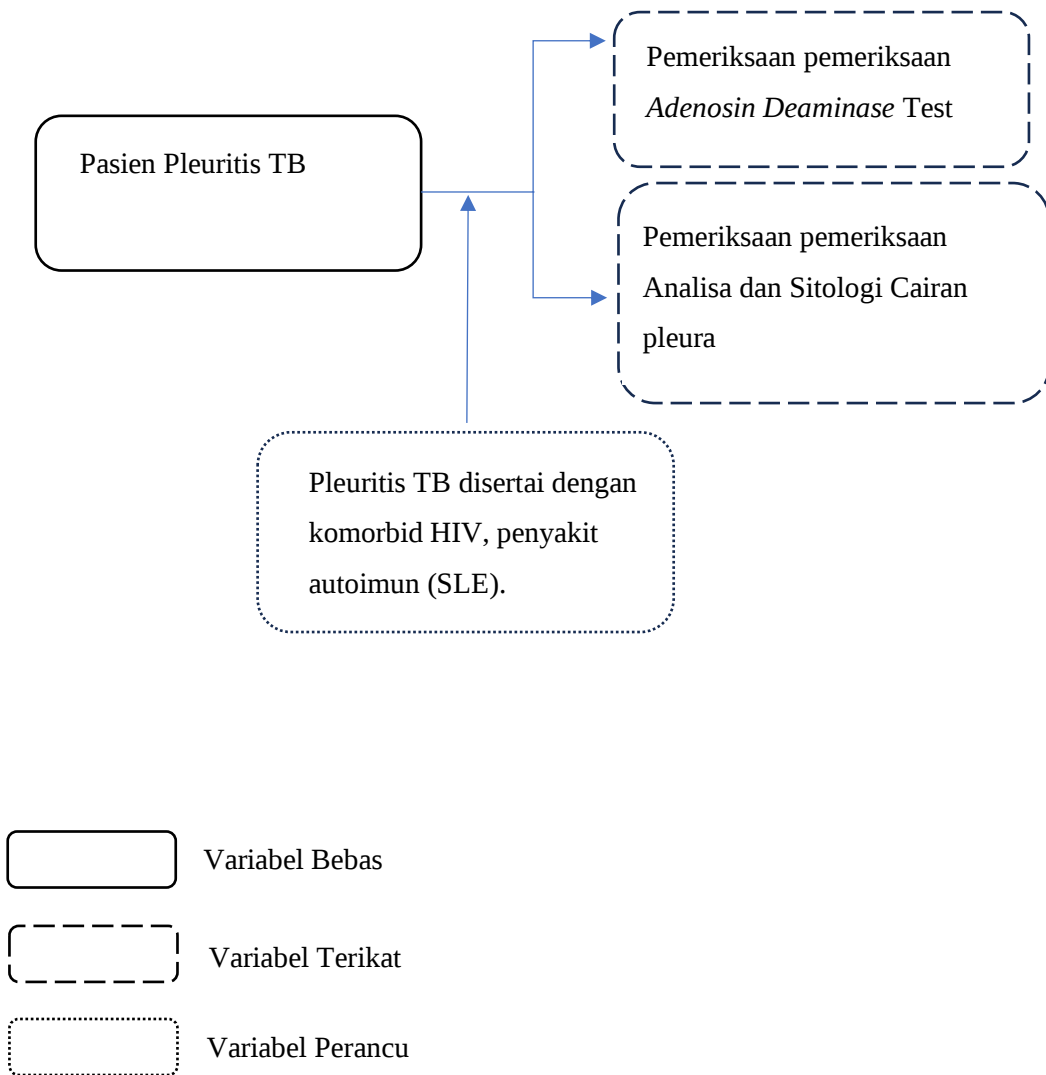
Gambaran sitologi efusi pleura tuberkulosis pada tahapan awal dapat didominasi oleh eksudat neutrofil. Akan tetapi, hasil sitologi akan menjadi dominan limfosit (umumnya >50%) sehingga menunjukkan gambaran rasio limfosit-neutrofil yang tinggi (>0.75) di negara-negara berprevalensi TB tinggi.¹⁵ Studi lainnya oleh Jamal et al. yang meneliti hasil sitologi cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura TB juga menunjukkan bahwa sel yang ditemukan merupakan mayoritas limfosit dan seluruh sel limfositik membesar dengan sedikit indentasi nukleus dan pemecahan kromatin *nuclear*. Temuan lainnya adalah sel-sel mesothelial. Studi menunjukkan bahwa tidak adanya sel-sel mesothelial hampir pasti mengkonfirmasi tuberkulosis sebagai penyebab.³⁷

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. 7 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep