

TESIS

**HUBUNGAN NILAI ADENOSIN DEAMINASE TERHADAP ANALISA
DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA PADA EFUSI PLEURA
EKSUDATIF NON TUBERKULOSIS**

***RELATION OF ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST WITH PLEURAL
FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN NON TUBERCULOSIS
EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION***

**AMIRAH
C185221006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I PROGRAM
STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

TESIS

**HUBUNGAN NILAI ADENOSIN DEAMINASE TERHADAP ANALISA
DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA PADA EFUSI PLEURA EKSUDATIF
NON TUBERKULOSIS**

***RELATION OF ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST WITH PLEURAL
FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN NON TUBERCULOSIS
EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION***

Penulis

**AMIRAH
C185221006**

Pembimbing :

**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P (K) FISR, MHPE
Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P (K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2026



**HUBUNGAN NILAI *ADENOSIN DEAMINASE* TERHADAP ANALISA DAN
SITOLOGI CAIRAN PLEURA PADA EFUSI PLEURA EKSUDATIF NON
TUBERKULOSIS**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Spesialis 1

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

Amirah

C185221006

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

TESIS

**HUBUNGAN NILAI ADENOSIN DEAMINASE TERHADAP ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN
PLEURA PADA EFUSI PLEURA EKSUDATIF NON TUBERKULOSIS**

**RELATION OF ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST WITH PLEURAL FLUID ANALYSIS
AND CYTOLOGY IN NON TUBERCULOSIS EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION**

AMIRAH

C185221006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 04 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

Pembimbing Pendamping,



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



Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P (K), FISR
NIP. 197405202006042001

Ketua Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **“Hubungan Nilai *Adenosin Deaminase* Terhadap Analisa Dan Sitologi Cairan Pleura Pada Efusi Pleura Eksudatif Non Tuberkulosis”** adalah benar karya saya dengan arahan tim pembimbing Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P (K), FISR, MHPE sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P (K), FISR sebagai Pembimbing Pendamping 2. Karya ilmiah ini belum pernah diajukan dan tidak sedang tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dari Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 03 Maret 2026

Yang menyatakan



Amirah
C185221006

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan 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 penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P (K), FISR, MHPE.** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini.
2. **Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P (K), FISR.** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan 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)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS. **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An- KMN** selaku Kepala Pusat PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS.
2. **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR, 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 terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), Dr. dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), FISR, FISQua, AIFO- K, dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.

4. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua orang tua **H. Warsid Jauri Syair, Amd. Kep** dan **Hj. Nur Isra Ibrahim, Amd. Kep**, putri tersayang **Aliyah Maisarah Firman**, saudara-saudari **Aisyah Warsid, S.Gz, M.Kes** dan **Kapten Ckm dr. Abdurrahman Warsid**, dan pasangan **dr. Putra Noviandhika** yang tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
5. Teman-teman seangkatan **Paired & Connected** periode Juli 2022, yang selalu bersama dalam suka maupun duka selama pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
6. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Kepada kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamin YRA.

Makassar, Maret 2026

Penulis



Amirah

ABSTRAK

AMIRAH. HUBUNGAN NILAI ADENOSIN DEAMINASE TERHADAP ANALISA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA PADA EFUSI PLEURA EKSUDATIF NON TUBERKULOSIS. (Dibimbing oleh Irawaty Djaharuddin dan Sitti Nurisyah)

Latar Belakang : Efusi pleura eksudatif non tuberkulosis merupakan kondisi klinis yang sering dijumpai dalam praktik pulmonologi dan memiliki etiologi yang beragam seperti infeksi parapneumonik, keganasan, dan penyakit autoimun. Pemeriksaan analisa dan sitologi cairan pleura merupakan metode diagnostik rutin, namun keduanya memiliki keterbatasan sensitivitas dan spesifisitas. Adenosin Deaminase (ADA) dikenal luas sebagai penanda diagnostik pada efusi pleura tuberkulosis, tetapi perannya pada efusi pleura eksudatif non tuberkulosis masih belum sepenuhnya jelas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan nilai ADA terhadap hasil analisa dan sitologi cairan pleura pada pasien efusi pleura eksudatif non tuberkulosis. **Metode :** Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode April–Juni 2025. Sampel penelitian adalah 63 pasien dengan diagnosis efusi pleura eksudatif non tuberkulosis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data diperoleh dari hasil pemeriksaan analisa cairan pleura, sitologi cairan pleura, serta kadar ADA. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji chi-square untuk menilai hubungan antara nilai ADA dengan parameter analisa dan hasil sitologi cairan pleura. **Hasil :** Penelitian menunjukkan bahwa rata-rata nilai ADA adalah 20,27 IU/L. Nilai ADA cenderung lebih tinggi pada efusi dengan proses inflamasi aktif dibandingkan dengan efusi keganasan. Terdapat hubungan bermakna antara nilai ADA dengan dominasi jenis leukosit pada analisa cairan pleura ($p < 0,05$). Namun, hubungan antara nilai ADA dengan hasil sitologi keganasan tidak menunjukkan signifikansi statistik. **Kesimpulan :** Nilai ADA memiliki hubungan dengan parameter analisa cairan pleura pada efusi pleura eksudatif non tuberkulosis, terutama yang berkaitan dengan respons inflamasi. Namun, ADA tidak dapat digunakan sebagai penanda tunggal untuk menentukan etiologi spesifik, khususnya dalam membedakan efusi ganas dan non-ganas. Pemeriksaan ADA tetap perlu diinterpretasikan bersama temuan klinis, radiologis, serta analisa dan sitologi cairan pleura untuk meningkatkan akurasi diagnostik.

Kata kunci: Adenosin Deaminase, efusi pleura eksudatif non tuberkulosis, analisa cairan pleura, sitologi, biomarker.

ABSTRACT

AMIRAH. *RELATION OF ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST WITH PLEURAL FLUID ANALYSIS AND CYTOLOGY IN NON TUBERCULOSIS EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION.* (Supervised by Irawaty Djaharuddin dan Sitti Nurisyah)

Background : Non-tuberculous exudative pleural effusion is a common clinical condition encountered in pulmonology practice and has various aetiologies, including parapneumonic infection, malignancy, and autoimmune diseases. Pleural fluid analysis and cytology are routinely used diagnostic methods; however, both have limitations in sensitivity and specificity. Adenosine Deaminase (ADA) is widely recognized as a diagnostic biomarker for tuberculous pleural effusion, but its role in non-tuberculous exudative pleural effusion remains unclear. Therefore, this study aimed to analysed the relationship between ADA levels and pleural fluid analysis and cytology findings in patients with non-tuberculous exudative pleural effusion. **Methods :** This study was an observational analytic study with a cross-sectional design conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, from April to June 2025. The study included 63 patients diagnosed with non-tuberculous exudative pleural effusion who met the inclusion and exclusion criteria. Data were obtained from pleural fluid analysis, pleural fluid cytology, and ADA measurements. Statistical analysis was performed using the chi-square test to assess the association between ADA levels and pleural fluid analysis parameters as well as cytology results. **Results :** Mean ADA level was 20.27 IU/L. ADA levels tended to be higher in pleural effusions associated with active inflammatory processes compared to malignant effusions. A significant association was found between ADA levels and leukocyte predominance in pleural fluid analysis ($p < 0.05$). However, no statistically significant association was observed between ADA levels and malignant cytology findings. **Conclusion :** ADA levels are associated with pleural fluid analysis parameters in non- tuberculous exudative pleural effusion, particularly those related to inflammatory response. However, ADA cannot be used as a single biomarker to determine specific aetiology especially in differentiating malignant from non-malignant effusions. ADA measurement should be interpreted alongside clinical, radiological, and pleural fluid analysis findings to improve diagnostic accuracy.

Keywords: Adenosine Deaminase, non-tuberculous exudative pleural effusion, pleural fluid analysis, cytology, biomarker.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I 1	
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat bagi Peneliti	4
1.5.2 Manfaat bagi Pendidikan.....	4
1.5.3 Manfaat bagi Penelitian.....	4
1.5.4 Manfaat bagi Pelayanan/Pengabdian Masyarakat.....	4
BAB II	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Efusi Pleura	5
2.2.1. Klasifikasi dan pemeriksaan efusi pleura	5
2.2.2. Penyebab Efusi Pleura	7
2.2.3. Diagnosis efusi pleura	8
2.2.4. Patofisiologi Efusi Pleura Non Tuberkulosis	13
2.2.5. Penanda efusi pleura	17
2.3 Adenosine Deaminase	20
2.3.1 Pengertian dan fungsi adenosine deaminase	20
2.3.2 Nilai <i>adenosine deaminase</i> pada efusi pleura non tuberkulosis.....	20
2.2. Kerangka Teori	23
2.3. Kerangka Konsep.....	24
BAB III	25
METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Desain Penelitian	25
3.2 Tempat dan Waktu	25
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	25

3.3.1	Populasi target	25
3.3.2	Populasi terjangkau	25
3.3.3	Sampel penelitian	25
3.3.4	Besar sampel	25
3.4	Cara Pengambilan Sampel	26
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	26
3.6	Metode Pengambilan Sampel	27
3.7	Definisi Operasional	27
3.8	Anggaran Penelitian	29
3.9	Alur Penelitian	29
3.10	Pengolahan Data	30
3.11	Analisa Data	31
3.12	Penyajian Data	31
3.13	Pelaporan Data	31
3.14	Organisasi Penelitian	31
3.15	Etik dan Izin Penelitian	32
DAFTAR PUSTAKA		59

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Diagnosis diferensial hasil cairan pleura.....	7
Tabel 2. Pemeriksaan cairan pleura saat efusi pleura infeksius diduga	19
Tabel 3. Definisi Operasional.....	27
Tabel 4. Karakteristik subyek penelitian.....	42
Tabel 5. Hubungan hasil sitologi terhadap nilai ADA	45
Tabel 6. Hubungan hasil analisa terhadap nilai ADA	47
Tabel 7. Hubungan penyakit terhadap nilai ADA	48
Tabel 8. Nilai ADA terhadap Efusi Pleura Eksudatif Non Tuberkulosis	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Algoritma yang menunjukkan klasifikasi efusi pleura dan diferensiasi lebih lanjut dari efusi eksudatif berdasarkan jenis sel	6
Gambar 2.	Radiografi dada posteroanterior dan lateral menunjukkan efusi pleura sisi kiri. Sumber: Nicholson et al. (2023)	9
Gambar 3.	Ultrasonografi toraks menunjukkan efusi pleura anechoic dengan struktur di sekitarnya.....	10
Gambar 4.	Computed tomography (CT) dada menunjukkan efusi pleura bilateral	11
Gambar 5.	Konsep patogenesis efusi pleura pada keganasan.....	16
Gambar 6.	Kerangka Teori.....	23
Gambar 7.	Kerangka Konsep.....	24
Gambar 8.	Alur penelitian	29

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efusi pleura merupakan masalah medis umum dari penyakit lokal pada paru atau penyakit lain yang mendasari seperti kondisi sistemik dan disfungsi organ.¹ Cairan pleura terdapat di rongga pleura dalam keadaan seimbang, dengan sekresi dan reabsorpsi yang konstan. Fungsi utama cairan pleura fisiologis ini adalah untuk mempertahankan tekanan intratoraks negatif dan menjaga fungsi paru selama fase inspirasi. Efusi pleura ditandai dengan cairan yang terkumpul berlebihan di rongga pleura.² Efusi pleura terjadi pada sekitar 3000 kasus per 1 juta orang secara global.³ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi efusi pleura di Indonesia mencapai 2,7% atau sekitar 1,39 juta jiwa.⁴

Prinsip patogenesis efusi pleura adalah peningkatan produksi cairan atau penurunan pengeluaran cairan dari rongga pleura, terutama oleh lapisan pleura parietal. Berdasarkan penyebab, patogenesis efusi pleura dapat disebabkan oleh peningkatan permeabilitas, penurunan tekanan onkotik atau peningkatan tekanan hidrostatik kapiler pleura parietal, peningkatan tekanan onkotik cairan, invasi tumor ke pleura, peningkatan tekanan hidrostatik pembuluh limfatik, peradangan paru, dan peningkatan kandungan cairan interstisial paru.⁵

Diagnosis efusi pleura sangat sulit karena gejala tumpang tindih dengan kondisi seperti pneumonia, emboli paru, sindrom koroner akut, pneumotoraks, penyakit paru obstruktif kronik, gagal jantung, edema paru, dan lain-lain. Alat diagnostik yang tepat sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang akurat. Berbagai tes pencitraan, termasuk rontgen dada/radiografi, *Ultrasonografi* (USG), *Computerized Tomograph* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).^{6,7} Namun penggunaan alat radiologi tersebut memiliki kelemahan dan keterbatasan seperti subjektivitas, persyaratan pelatihan khusus, biaya tinggi, dan bahaya radiasi.⁸

Alat diagnostik untuk efusi pleura lain yang tersedia saat ini meliputi sitologi dan penanda cairan pleura.^{8,9} Sensitivitas sitologi dalam mendeteksi

keberadaan sel ganas pada efusi pleura dilaporkan sebesar 40%–87%.⁹ Pemeriksaan sitologi membutuhkan jumlah volume cairan pleura yang harus diproses untuk pemeriksaan sitologi minimal 25 mL.¹⁰ Sementara itu, analisa penanda cairan pleura menjadi andalan pendekatan diagnostik untuk efusi pleura.¹¹ Kelebihan pengukuran penanda cairan pleura yaitu mudah diakses, waktu penyelesaian singkat, objektif, dan berbiaya rendah.⁸ Berbagai penanda cairan pleura meliputi *Laktat Dehidrogenase* (LDH), albumin, protein, prokalsitonin (PCT), dan *C-Reaktif Protein* (CRP). Penanda tersebut telah digunakan secara klinis dengan beragam sensitivitas dan spesifisitas, tetapi belum ditemukan hasil yang sempurna dalam mendiagnosis efusi pleura.¹² *Adenosine Deaminase* (ADA) pada efusi pleura telah menjadi penanda diagnostik yang diterima secara luas untuk tuberkulosis pleura.

Adenosine Deaminase (ADA) adalah enzim yang terlibat dalam degradasi purin dan pematangan leukosit mononuklear. Enzim ini paling banyak ditemukan pada limfosit T dan makrofag.¹³ *Adenosine Deaminase* (ADA) merupakan biomarker yang penting dalam diagnosis efusi pleura tuberkulosis, namun kadar ADA pada efusi dengan penyebab non tuberkulosis juga telah diteliti. Beberapa temuan mengenai kadar ADA pada berbagai jenis efusi selain tuberkulosis meliputi Efusi Parapneumonia / Empiema dengan kadar ADA meningkat, bahkan mencapai nilai kadar yang mirip dengan tuberkulosis (>40 U/L), efusi keganasan dengan kadar ADA rendah hingga sedang (10-40 U/L), efusi reumatoid dengan kadar ADA rendah (<30 U/L), efusi pericardial dengan nilai <40 U/L, efusi pada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan kadar ADA rendah (<30 U/L), dan efusi eksudatif lain dengan kadar <40 U/L.¹⁴

Tes *Adenosin Deaminase* merupakan tes yang relatif murah, mudah dilakukan, dan tidak membutuhkan waktu yang banyak untuk analisa.¹⁵ Namun hasil penelitian terdahulu menunjukkan perbedaan efektivitas penggunaan tes *Adenosin Deaminase* berdasarkan etiologi dan tipe efusi pleura. Tes *Adenosine Deaminase* (ADA) dapat berpotensi digunakan untuk identifikasi secara spesifik efusi pleura non spesifik. Namun efektivitas diagnostik penggunaan tes *Adenosin Deaminase* sebagai penanda efusi pleura non spesifik belum pernah dilakukan. Penemuan penanda yang tepat dalam mendiagnosis efusi pleura non spesifik

berguna untuk menegakkan diagnosis secara dini dan akurat serta menentukan tindakan yang tepat pada pasien. Oleh karena itu, penelitian ini untuk menganalisa tes *Adenosin Deaminase* pada efusi pleura non spesifik sebagai penanda.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah terdapat hubungan nilai *Adenosin Deaminase* terhadap analisa dan sitologi cairan pleura dalam diagnosis efusi pleura eksudatif non tuberkulosis di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan nilai *Adenosin Deaminase* terhadap analisa dan sitologi cairan pleura dalam diagnosis efusi pleura eksudatif non tuberkulosis di rumah sakit wahidin sudirohusodo.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi analisa cairan pleura pada pasien efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.
2. Mengidentifikasi sitologi cairan pleura pada pasien efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.
3. Mengetahui nilai *Adenosin Deaminase* pada pasien efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.
4. Menganalisis hubungan nilai *Adenosin Deaminase* dengan analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pada pasien efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah nilai *Adenosin Deaminase* yang tinggi sesuai dengan analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pada efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat terhadap beberapa stakeholder yang terkait, yaitu :

1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

Peneliti memperoleh pengalaman dalam merancang, melaksanakan, dan menganalisis penelitian observasional terkait efektivitas diagnostik dari nilai *Adenosine Deaminase* dalam efusi pleura eksudatif non tuberkulosis sebagai penanda dari cairan pleura. Hal ini diharapkan dapat kemampuan akademik dan klinis dalam bidang pulmonologi.

1.5.2 Manfaat bagi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah pada dunia Pendidikan, terutama mengenai penggunaan nilai *Adenosine Deaminase* dalam efusi pleura eksudatif non tuberkulosis sebagai penanda cairan pleura yang akurat untuk diagnosis efusi pleura eksudatif non tuberkulosis.

1.5.3 Manfaat bagi Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam mengembangkan uji diagnostik efusi pleura non tuberkulosis, terutama dalam menilai peran dan akurasi nilai *Adenosine Deaminase* dibandingkan analisa serta sitologi cairan pleura.

1.5.4 Manfaat bagi Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat dan tenaga kesehatan mengenai pemanfaatan nilai *Adenosine Deaminase* sebagai pemeriksaan tambahan yang efektif untuk membantu diagnosis efusi pleura eksudatif non tuberkulosis sehingga dapat meningkatkan ketepatan diagnosis dan kualitas pelayanan medis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Efusi Pleura

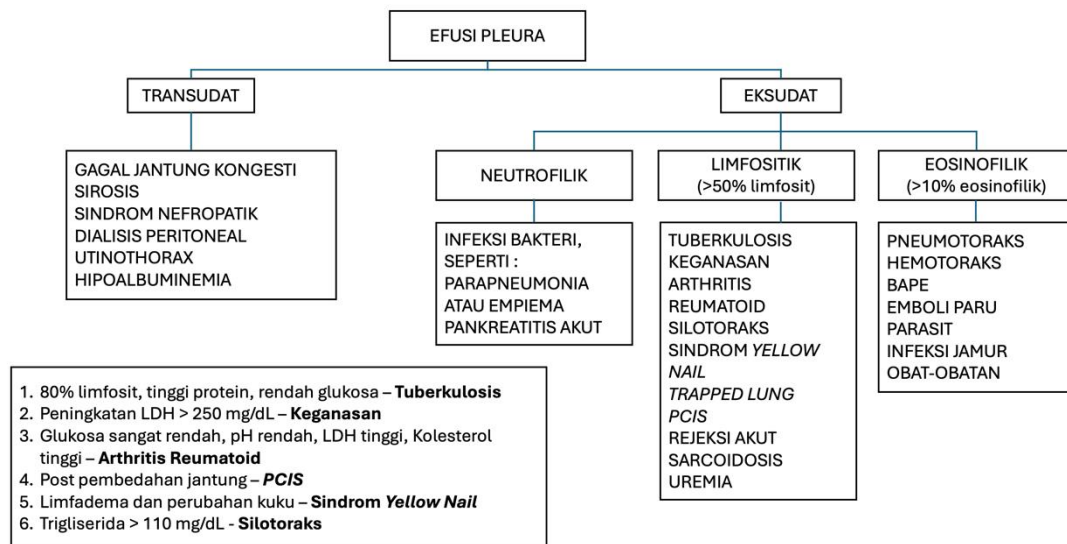
2.2.1. Klasifikasi dan pemeriksaan efusi pleura

Efusi pleura merupakan manifestasi umum dari banyak penyakit paru dan sistemik, terutama yang memiliki angka kematian tinggi seperti keganasan dan infeksi.¹¹ Cairan pleura diproduksi terutama oleh pleura parietal dan diserap kembali melalui sistem limfatik pleura. Pada individu yang sehat, rongga pleura berisi sekitar 0,3 mL/kg cairan. Efusi pleura terjadi ketika produksi melebihi penyerapan kembali atau ketika mekanisme penyerapan kembali terganggu, yang terakhir lebih umum terjadi.¹⁶ Langkah awal dalam evaluasi efusi pleura adalah menentukan apakah cairan tersebut merupakan transudat atau eksudat. Kriteria Light masih menjadi metode utama untuk membedakannya dengan memanfaatkan kadar protein dan laktat dehidrogenase baik dalam cairan pleura maupun dalam darah.² Kriteria Light didefinisikan sebagai berikut:^{11,17-19}

- (I) Protein cairan pleura: protein serum $>0,5$
- (II) Laktat dehidrogenase (LDH) cairan pleura: LDH serum $>0,6$
- (III) LDH cairan pleura lebih besar dari $2/3$ batas atas LDH serum.

Efusi eksudatif didefinisikan sebagai efusi harus memenuhi minimal satu dari kriteria Light. Transudat disebabkan oleh ketidakseimbangan antara tekanan hidrostatik dan onkotik, seperti yang umum ditemukan pada gagal jantung dan sirosis. Eksudat disebabkan oleh peradangan yang menyebabkan peningkatan kebocoran kapiler, gangguan drainase limfatik karena obstruksi, atau keduanya. Namun, kriteria Light dapat salah mengklasifikasikan hampir 25% transudat, terutama pada pasien dengan gagal jantung yang diobati dengan diuretik. Kesalahan klasifikasi tersebut memerlukan pengujian tambahan dengan gradien albumin serum-cairan dan peptida natriuretik untuk memastikan diagnosis.¹¹

Efusi eksudatif dominan limfosit, yang didefinisikan sebagai limfosit lebih dari 50% dari total sel darah putih, sering kali menunjukkan proses pleura kronis atau lama. Pada efusi predominasi neutrofilik lebih sering diamati dalam respons akut. Garis sel lain dapat memberikan petunjuk tambahan. Kondisi yang terkait dengan jumlah sel darah merah yang sangat tinggi ($>100.000 \text{ sel/mm}^3$) meliputi keganasan, infark paru, dan trauma. Peningkatan jumlah eosinofil ($>10\%$ dari jumlah sel darah putih) paling sering diamati pada pneumotoraks dan hemotoraks (Gambar 1).¹¹



Gambar 1. Algoritma yang menunjukkan klasifikasi efusi pleura dan diferensiasi lebih lanjut dari efusi eksudatif berdasarkan jenis sel

PCIS: sindrom cedera pasca kardiotomi; ESRD: penyakit ginjal stadium akhir; BAPE: efusi pleura asbes jinak.

Sumber: Chang Li *et al.* (2022)

Untuk membedakan antara efusi transudatif dan eksudatif sangat penting dalam mengidentifikasi proses yang mendasari. Perbedaan utama antara efusi transudatif dan eksudatif adalah bagaimana cairan pleura terakumulasi. Transudat hampir selalu dikaitkan dengan ketidakseimbangan cairan atau protein di seluruh tubuh, bukan patologi pleura tertentu. Transudat dapat terjadi dalam dua cara; pertama, dari kelebihan cairan, di mana tekanan hidrostatik memaksa cairan keluar dari kapiler dan masuk ke ruang ekstrasvaskular seperti penyakit jantung kongestif. Kedua, penurunan tekanan onkotik dalam kapiler dapat menyebabkan cairan keluar

dari pembuluh dan kembali terakumulasi di ruang ekstrasvaskular; hal ini ditemukan pada kondisi albumin rendah seperti gagal hati atau sindrom nefrotik. Pada efusi eksudatif disebabkan oleh penyakit yang terlokalisasi pada pleura. Kebocoran cairan disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler yang dipicu oleh cedera seperti infeksi atau keganasan.¹⁶

2.2.2. Penyebab Efusi Pleura

Efusi pleura merupakan temuan klinis dan radiologis yang umum, dengan gejala yang muncul meliputi sesak napas, batuk, dan nyeri dada. Penyebab umum dari efusi pleura adalah gagal jantung, kanker, dan pneumonia, tetapi ada lebih dari 50 penyebab lain. Diagnosis penyebab efusi pleura memerlukan kombinasi pemeriksaan klinis, radiologis, dan laboratorium.¹⁶ Pemahaman tentang situasi klinis penting saat menyelidiki penyebab efusi pleura. Pada pasien dengan gagal jantung kongestif dan efusi bilateral, kemungkinan besar inilah penyebab efusi. Bila ada kecurigaan patologi lain, diuresis harus dilakukan dibandingkan torakosentesis segera untuk memastikan respons pengobatan.¹³ Pasien dengan efusi dan penanda inflamasi tinggi, demam atau nyeri dada harus selalu menjalani torakosentesis karena kemungkinan infeksi pleura.¹⁶

Tabel 1. Diagnosis diferensial hasil cairan pleura

Hasil cairan pleura	Penyebab
Glukosa rendah dan/atau LDH tinggi	Infeksi pleura, efusi pleura ganas, efusi reumatoid, ruptur esofagus, radang selaput dada lupus dan, kadang-kadang, efusi pleura tuberkulosis
Tingkat protein tinggi	Efusi eksudatif dan etiologi apa pun, tingkat yang sangat tinggi sering disebabkan oleh tuberkulosis
Protein sangat rendah (<15 g/dL)	Kebocoran dural, urinothorax, paru-paru terperangkap
Dominasi limfosit	Efusi pleura tuberkulosis, limfoma, pasca cangkok bypass jantung, gagal ginjal atau hati, artritis reumatoid, PPE
Dominasi neutrofil	PPE, efusi pleura tuberkulosis dini, lebih jarang disebabkan oleh emboli paru atau pankreatitis
Dominasi eosinofil	Efusi pleura ganas, idiopatik dan PPE

LDH = lactate dehydrogenase; PPE = parapneumonic effusions

Sumber: Mercer *et al.* (2019)

Dalam pemeriksaan penunjang radiologi juga dapat membantu dalam membuat diagnosis dimana USG yang menunjukkan kumpulan ekogenik, bersepta dengan gelembung udara, meningkatkan kemungkinan infeksi pleura. Ada juga beberapa kriteria tomografi terkomputasi (CT) yang menunjukkan penyakit pleura ganas sehingga efusi pleura dalam konteks ini akan sangat mencurigakan untuk efusi pleura ganas (MPE). Banyak efusi pleura yang tidak memiliki etiologi yang jelas, sehingga dalam interpretasi hasil cairan pleura, selain informasi klinis dan radiologis, sangat penting dalam membuat diagnosis efusi pleura (Tabel 1).¹⁶

2.2.3. Diagnosis efusi pleura

Diagnosis efusi pleura dijelaskan sebagai berikut:

1. Anamnesis

Gejala efusi pleura berupa sesak napas saat beraktivitas, tergantung pada keterbatasan gerakan toraks. Jumlah efusi tampak berkorelasi buruk dengan tingkat keparahan gejala. Dampak efusi pada ekspansi toraks memberikan pengaruh yang paling menonjol. Etiologi lain termasuk gangguan oksigen dan penyakit intraparenkim yang terjadi bersamaan, seperti edema paru dalam kondisi gagal jantung. Pasien dapat mengalami gejala seperti batuk, demam, dan tanda sistemik, tergantung pada penyebab efusi yang mendasarinya. Pasien dengan peradangan pleura aktif yang disebut pleuritis mengeluhkan nyeri tajam, parah, dan lokal yang meningkat dengan cepat saat bernapas atau batuk. Nyeri pleuritik cenderung mereda saat efusi berkembang. Nyeri konstan juga merupakan ciri penyakit ganas seperti mesothelioma.²⁰⁻²²

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dapat mengidentifikasi cairan pleura ketika temuan khas konsolidasi, yaitu krepitasi halus atau kasar, bronkofoni, dan peningkatan fremitus, digantikan oleh penurunan suara napas dan penurunan fremitus.²³ Pada sebagian besar pasien, tanda-tanda klinis berikut muncul dalam pemeriksaan klinis dan meliputi:²⁴⁻²⁶

a. Demam, takipnea, dan takikardia

- b. Efusi pleura (perkusi redup, fremitus taktil menurun, dan suara napas menurun atau tidak ada)

3. Pemeriksaan tambahan

a. Pemeriksaan radiografi

1) X-ray dada polos

Efusi pleura dapat dideteksi oleh radiografi konvensional dimana konsistensi kepadatan dasar pleura ini menunjukkan lokulasi cairan pleura. Pada pandangan posteroanterior tegak, tanda meniskus menunjukkan sejumlah besar cairan pleura melebihi 200 mL dan menumpulkan sudut kostofrenikus. Pada efusi pleura dengan jumlah yang lebih sedikit, penumpukan sudut kostofrenikus pada foto rontgen dada tegak posteroanterior berfungsi sebagai petunjuk untuk mendapatkan pemeriksaan lebih lanjut. Namun, pandangan dekubitus lateral dapat mendeteksi minimal 50 mL cairan di rongga pleura.²⁰

Pencitraan sinar-X anteroposterior umum dilakukan, dengan pasien dalam posisi terlentang. Posisi ini dapat menyebabkan cairan pleura terkumpul di toraks posterior, sehingga kurang mencolok pada radiografi toraks anteroposterior. Pada pasien tegak, efusi pleura terlihat pada rontgen toraks sebagai opasitas seragam di lapangan paru bawah dengan sudut kostofrenikus yang tumpul (Gambar 2). Efusi ini dapat menunjukkan batas atas yang melengkung ke atas secara lateral, ilusi radiologis yang diciptakan oleh paru-paru yang sebagian berventilasi antara lapisan cairan anterior dan posterior yang dikenal sebagai kurva Ellis atau tanda meniskus. Pergeseran mediastinum menjauhi efusi sangat penting untuk membedakan efusi pleura dari atelektasis.²⁷

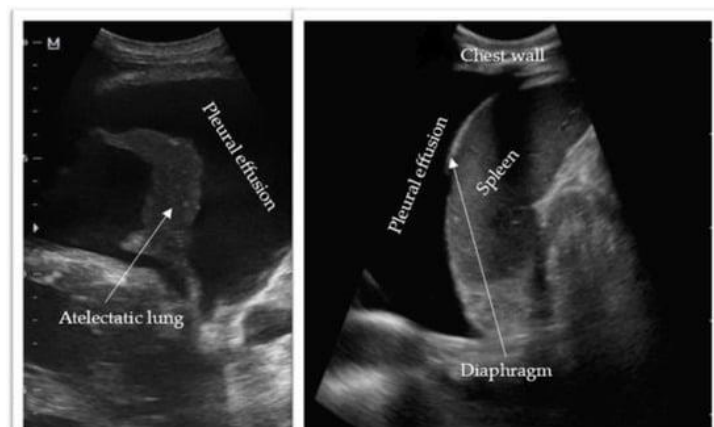


Gambar 2. Radiografi dada posteroanterior dan lateral menunjukkan efusi pleura sisi kiri. Sumber: Nicholson *et al.* (2023)

2) Ultrasonografi toraks

Ultrasonografi membantu mengidentifikasi efusi pleura bebas atau terlokalisasi dan membantu memandu torakosentesis. Ultrasonografi toraks membantu dalam membedakan akumulasi cairan dari kondisi lain yang muncul sebagai kelainan radiopak pada radiografi dada, seperti pneumonia atau atelektasis juga memfasilitasi penilaian homogenitas cairan, septasi, dan ekogenisitas.²⁰ Beberapa penelitian menyoroti keunggulan ultrasonografi dibandingkan pencitraan CT dalam mendeteksi karakteristik efusi pleura intrinsik.²⁰

Berdasarkan pada etiologi dan kompleksitas efusi, empat pola sonografi utama dapat diidentifikasi: anechoic (hitam murni), kompleks non-septa (hitam dengan untaian putih), kompleks septa (hitam dengan septa putih), dan homogen echogenic (putih murni). Penampakan kompleks dikaitkan dengan efusi eksudatif, sedangkan efusi anechoic dapat berupa transudatif atau eksudatif. Efusi echogenic memerlukan drainase untuk mengeksplorasi etiologi yang mendasari, seperti empiema atau hemotoraks. Posisi pasien secara signifikan memengaruhi evaluasi ultrasonografi toraks. Cairan pleura terakumulasi secara dependen di dalam toraks, menjadikan posisi duduk tegak ideal karena mendorong pergerakan cairan ke toraks bagian bawah.²⁷

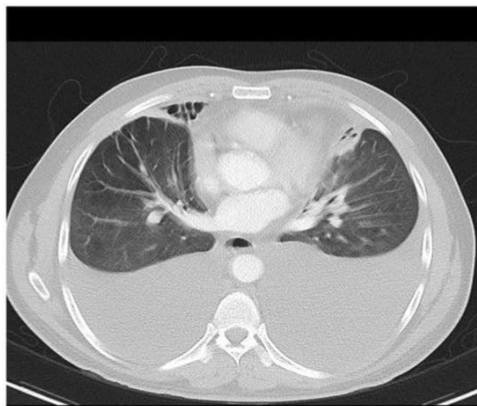


Gambar 3. Ultrasonografi toraks menunjukkan efusi pleura anechoic dengan struktur di sekitar.

Sumber: Nicholson *et al.* (2023)

3) Computed tomography (CT) dada

Pada pemindaian CT, efusi pleura bermanifestasi sebagai kekeruhan berbentuk sabit di daerah toraks yang bergantung (Gambar 4). Fitur CT tertentu, seperti udara dalam cairan pleura, penebalan pleura, dan peningkatan pleura, dapat memberikan wawasan berharga tentang patologi yang mendasari seperti empiema dan keganasan. Meskipun demikian, dalam hal merinci atribut cairan pleura intrinsik, ultrasonografi memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Terlepas dari keterbatasan, CT dengan kontras tetap menjadi alat diagnostik yang banyak digunakan dalam penyelidikan efusi pleura, menawarkan informasi berharga, terutama dalam kasus-kasus di mana penilaian komprehensif patologi pleura dan paru-paru diperlukan.²⁷



Gambar 4. Computed tomography (CT) dada menunjukkan efusi pleura bilateral

Sumber: Nicholson *et al.* (2023)

b. Torakosentesis

Torakosentesis berperan penting dalam mendiagnosis dan mengobati efusi pleura. Meskipun pedoman khusus tidak ada, disarankan untuk memastikan minimal kedalaman cairan 10 mm untuk USG toraks guna mengurangi komplikasi yang terkait dengan torakosentesis. Untuk sebagian besar skenario, efusi pleura unilateral harus diambil sampel untuk mengevaluasi eksudat.²⁴ Efusi pleura bilateral yang terkait dengan gagal jantung kongestif atau kondisi hipervolemik lain tidak memerlukan pengambilan sampel. Namun, beberapa kontraindikasi relatif perlu dipertimbangkan. Kontraindikasi relatif utama adalah diatesis perdarahan.²⁷

c. Mikrobiologi

Kultur efusi pleura yang positif merupakan diagnostik infeksi pleura, tetapi ini hanya terjadi pada 58% kasus. Proporsi ini meningkat menjadi 74% jika mikrobiologi molekuler digunakan. Infeksi pleura diduga terjadi sebagai akibat migrasi bakteri yang terdapat di parenkim paru-paru, sehingga infeksi tersebut disebut PPE kronis, dengan asumsi bahwa etiologi bakteri dari semua infeksi pleura sama dengan pneumonia.¹

d. Analisa darah

Tes darah meliputi hitung darah lengkap dengan diferensial, yang mana leukositosis dapat mengindikasikan infeksi, perdarahan, atau keganasan, elektrolit serum, urea, kreatinin, tes fungsi hati dan enzim, albumin, lipase, dan enzim jantung. Penanda yang dinilai secara rutin diperiksa setelah torakosentesis meliputi pH cairan, kadar protein cairan dan serum, kadar LDH cairan dan serum, kadar glukosa cairan, diferensial jumlah sel cairan, pewarnaan gram cairan, dan kultur untuk menentukan penyakit dasar dari efusi pleura tersebut.²⁰

e. Analisa cairan pleura

Cairan pleura diperiksa secara kasar untuk warna, kekeruhan, dan bau. Cairan dianalisa untuk glukosa cairan pleura, LDH, kadar protein, pH, dan ADA. Sampel cairan pleura juga dikirim untuk kultur bakteri, pewarnaan Gram, studi sitologi, dan apusan mikobakteri dan jamur. Hasil kultur lebih tinggi jika cairan pleura langsung diinokulasi ke dalam botol kultur darah pada saat torakosentesis. Kultur cairan pleura pada pasien dengan efusi parapneumonia seringkali negatif. Untuk mengidentifikasi organisme yang bertanggung jawab atas pneumonia, amplifikasi asam nukleat telah digunakan. Teknik amplifikasi asam nukleat mengidentifikasi bakteri dalam 70 sampel yang negatif pada kultur.^{23,28-30}

f. Sitologi

Pemeriksaan sitologi diperlukan pada kasus dugaan efusi pleura ganas. Sensitivitas sitologi cairan pleura untuk mendiagnosis efusi ganas setelah torakosentesis pertama adalah sekitar 60%.²⁰ Sensitivitas sitologi cairan pleura untuk sel ganas sebesar 60% pada torakosentesis awal, dengan hasil meningkat sebesar 27% untuk torakosentesis kedua dan tambahan 5% untuk pengambilan

sampel ketiga. Volume optimal untuk analisa sitologi masih belum pasti. Penelitian terdahulu menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi pada sampel 60 mL dibandingkan dengan 10 mL.²⁷

Namun, penyelidikan selanjutnya tidak menunjukkan peningkatan sensitivitas pada volume yang melebihi 50 mL. British Thoracic Society merekomendasikan 25–50 mL cairan pleura untuk pengujian sitologi selama torakosentesis diagnostik. Memanfaatkan blok sel bersama dengan apusan sitologi dapat meningkatkan hasil untuk mendeteksi keganasan. Jika sitologi tidak akan segera dilakukan, maka mendinginkan sampel pada suhu 4 °Celsius dapat mempertahankan integritas hingga 14 hari. Mengumpulkan sampel dalam wadah polos memudahkan pemisahan sel, mengisolasi sel ganas dari cairan pleura dan meningkatkan hasil.^{10,27,31}

2.2.4. Patofisiologi Efusi Pleura Non Tuberkulosis

Rongga pleura pada orang sehat memiliki sangat sedikit cairan, yang berfungsi sebagai pelumas antara dua permukaan pleura. Cairan pleura dipertukarkan secara teratur dan jumlah sekitar 0,1 ml/kg hingga 0,3 ml/kg. Cairan pleura diproduksi oleh pembuluh darah permukaan pleura parietal dan diserap oleh sistem limfatik di permukaan diafragma dan mediastinum yang bergantung pada pleura parietal. Cairan interstisial diasumsikan didorong ke dalam rongga pleura oleh tekanan hidrostatik dari arteri sistemik yang memasok pleura parietal, sehingga memiliki kadar protein yang lebih rendah daripada serum. Cairan berlebih dapat menumpuk jika produksi terlalu banyak, penyerapan terlalu sedikit, dan proses homeostatis yang teratur menjadi kewalahan.³²

Pada penyakit pleura tampak jelas ketika cairan berlebih terakumulasi dalam rongga pleura sehingga menciptakan efusi pleura. Efusi pleura terjadi akibat ketidakseimbangan mekanisme yang mengatur jumlah cairan pleura yang konstan. Pertukaran cairan normal didominasi oleh lapisan parietal. Secara khusus, cairan memasuki rongga pleura melalui bagian apikal pleura parietal menuruni gradien tekanan penyaringan bersih. Untuk penyerapan kembali, sebagian cairan melewati pleura viseral tetapi sebagian besar cairan mengalir menuju daerah dependen

rongga pleura, tempat cairan dikeluarkan oleh stomata limfatik. Hal ini ditemukan di sisi parietal, paling banyak di mediastinum, diafragma, dan bagian bawah daerah kosta dan sangat penting dalam mengeluarkan partikel, sel, dan protein dari rongga pleura. Efusi pleura berkembang ketika laju filtrasi melebihi potensi peningkatan penyerapan, atau ketika salah satu mekanisme penyerapan terutama diubah; Obstruksi stomata limfatik dan peningkatan permeabilitas sel mesotel dan endotel merupakan mekanisme utama terjadi efusi pleura eksudatif.^{33,34}

Salah satu mekanisme molekuler patofisiologi efusi pleura adalah efusi pleura pada penyakit ganas. Efusi pleura keganasan dapat berkembang dari keganasan primer atau metastasis pada pleura melalui penyebaran ke rongga pleura dan penyumbatan pembuluh limfa.³⁵ Keseimbangan fisiologis antara masuk cairan ke rongga pleura dan penyerapan kembali sebagian besar terganggu sehingga menghasilkan efusi pleura pada penyakit ganas, dan kedua mekanisme, peningkatan laju masuk dan penurunan laju keluar, berkontribusi pada perkembangan efusi pleura pada keganasan. Sel ganas dapat menginvasi rongga pleura melalui penyebaran hematogen, langsung, atau limfatik.³⁶

Keterlibatan tumor langsung pada pleura dapat menyebabkan akumulasi cairan pleura dengan semakin banyak produksi cairan dan dengan demikian memengaruhi fungsi limfatik pleura parietal yang normal. Tumor dapat menyusup secara luas ke kapiler pleura, yang menyebabkan peningkatan filtrasi, atau dapat menghasilkan berbagai sitokin yang meningkatkan permeabilitas kapiler, sementara tekanan osmotik plasma yang menurun atau tekanan pleura yang menurun dapat berkontribusi pada peningkatan cairan juga. Peningkatan tekanan hidrostatik dengan demikian juga dapat memperbesar filtrasi dari pembuluh mikro membran pleura.³⁶⁻³⁸

Di sisi lain, pertumbuhan tumor yang menyusup ke limfatik yang mengalir atau kelenjar getah bening dapat menghalangi drainase limfatik sehingga mengurangi laju keluar, laju penyerapan cairan pleura, dengan akumulasi cairan berikut di rongga pleura, sementara berbagai faktor ekstrinsik termasuk mobilitas pernapasan terbatas, kompresi mekanis pembuluh limfa dengan penyumbatan stomata mereka, dapat bertanggung jawab dalam kasus-kasus ketika aktivitas

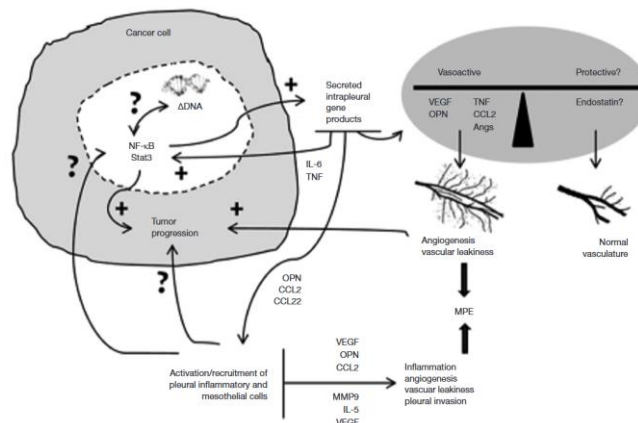
limfatik rusak secara signifikan, tetapi bukan karena kerusakan langsung pada pembuluh.^{36,39}

Dalam beberapa kasus infiltrasi limfatik, penurunan laju keluar dapat menjadi mekanisme utama perkembangan efusi pleura pada keganasan, ketika efusi dapat teratasi setelah penyinaran mediastinum pada kelenjar getah bening yang terlibat. Pada efusi pleura pada keganasan tertentu, keterlibatan ekstrapleura dari limfatik yang mengalirkan merupakan mekanisme pembentukan efusi, yang dapat menjelaskan jenis efusi ganas transudatif, yang tercatat pada sekitar 10 persen pasien dengan efusi pleura pada keganasan. Infiltrasi sel tumor yang luas pada kapiler pleura kemungkinan besar dapat menjelaskan kasus dengan laju masuk yang cepat, yang dapat dikenali secara klinis karena akumulasi ulang efusi yang cepat setelah drainase atau memiliki laju drainase tabung dada yang tinggi.^{36,40}

Dampak interaksi sel tumor-inang telah diakui sebagai mekanisme patogenetik penting dalam perkembangan efusi pleura pada keganasan, dengan hiperproduksi cairan pleura dari pembuluh darah yang hiperpermeabel, proses tersebut diakui sebagai mekanisme yang sangat penting tetapi kompleks dalam perkembangan efusi pleura pada keganasan. Berbagai sel dan molekul merupakan bagian dari proses kompleks ini, yang menghasilkan keragaman efek terkait peradangan pleura, angiogenesis tumor, dan hiperpermeabilitas vaskular.³⁶

Faktor yang berasal dari tumor dan host yang terlibat dalam perkembangan efusi pleura pada keganasan mencakup sejumlah mediator yang disekresikan: Osteopontin (OPN; protein fosfoprotein 1 yang disekresikan), ligan kemokin motif C-C 2 (CCL2; protein kemoatraktan monosit-1), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor nekrosis tumor (TNF), Angiopoietin 1 dan 2, Interleukin-5, Interleukin-6, dll. Beberapa yang merangsang peradangan pleura dan mencakup interleukin 2 (IL2), faktor nekrosis tumor (TNF), dan interferon (INF); Molekul yang merangsang angiogenesis tumor adalah angiopoietin 1 (ANG-1), angiopoietin 2 (AGN-2), sedangkan molekul yang memengaruhi hiperpermeabilitas vaskular meliputi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang meningkatkan permeabilitas kapiler, metaloproteinase matriks (MMP), ligan kemokin (motif c-c) 2 (CCL), osteopontin (OPN), dll.^{36,41-43}

Studi membuktikan bahwa mastosit memiliki kontribusi penting dalam menginduksi MPE sebagai sel kunci yang memproduksi sitokin, seperti triptase alfa/beta 1 (AB1) dan interleukin-1 β (IL1 beta), yang menyebabkan peningkatan permeabilitas. Sekresi triptase alfa/beta 1 dan interleukin-1 β meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan memiliki efek mendalam pada pengaktifan faktor transkripsi NF- κ B, yang mendorong akumulasi efusi dan perkembangan tumor. Dengan demikian, pada tumor pleura primer atau metastasis, keseimbangan antara mediator vasoaktif (VEGF, TNF, CCL2, OPN, dll.) dan kemungkinan molekul pelindung (endostatin) di dalam rongga pleura menentukan proses pensinyalan vasoaktif dengan perkembangan efusi pleura sebagai efek samping. Kombinasi sinyal ini merupakan proses utama yang menentukan aktivasi dan perekrutan sel inang lebih lanjut.^{36,41}



Gambar 5. Konsep patogenesis efusi pleura pada keganasan
Sumber: Jovanovic *et al.* (2021)

Di sisi lain, apabila sel inang yang menetap dan masuk menunjukkan beberapa peran aktif dalam sel, seperti dalam hal secara langsung mempengaruhi sel ganas (stimulasi faktor transkripsi; penolakan, promosi tumor, immunoediting dan/atau penghindaran tumor), serta menghasilkan beberapa efek tidak langsung pada pembuluh darah pleura, populasi sel imun, dan mesothelium, sehingga berdampak pada peradangan, angiogenesis, kebocoran vaskular, dan/atau metastasis intrapleura dengan perkembangan fokus ganas baru dalam pleura (Gambar 5).^{36,44}

2.2.5. Penanda efusi pleura

Torakosintesis rutin dilakukan pada pasien dengan efusi pleura, dimana cairan pleura yang diaspirasi dikirim untuk analisa, analisa biokimia, mikrobiologi, dan sitologi. Diagnosis infeksi rongga pleura dapat ditegakkan jika pasien datang dengan penyakit akut berupa demam, infiltrat paru, dan efusi pleura. Demam dapat ditemui infiltrasi parenkim juga menimbulkan kekhawatiran tentang kanker paru atau emboli paru. Dalam beberapa tahun terakhir ini, ada beberapa Penanda yang dapat digunakan penegakan penyebab pada kasus efusi pleura yaitu:⁴⁵

1. Neutrofil Limfosit Ratio (NLR)

Neutrofil limfosit Ratio (NLR) dalam darah merupakan penanda pengganti peradangan dan respons imun. Nilai NLR dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit.⁴⁶⁻⁴⁸ Hitung neutrofil absolut dan limfosit absolut cairan pleura diketahui dengan pemeriksaan analisa cairan pleura menggunakan mesin Sysmex N 1000 berprinsip flow cytometry, kemudian dihitung rasio dari neutrofil absolut dan limfosit absolut cairan pleura.^{31,33}

2. Laktat Dehidrogenase (LDH)

LDH merupakan penanda peradangan atau cedera sel, sehingga merupakan penanda patologis yang sensitif, tetapi tidak spesifik. Kadar LDH yang lebih dari tiga kali batas atas normal (seringkali >1.000 U/L) sering kali menunjukkan infeksi pleura, dalam skenario klinis yang sesuai. Hal ini juga dapat dikaitkan dengan pleuritis reumatoid, pleuritis tuberkulosis atau keganasan.^{16,52-54} LDH cairan pleura adalah penanda yang sering digunakan untuk membedakan CPPE dari UPPE, dan tingkat LDH cairan pleura yang sangat tinggi dan terisolasi mungkin memiliki signifikansi diagnostik yang spesifik, terutama untuk empiema. LDH merupakan penanda peradangan atau cedera sel, sehingga merupakan penanda patologis yang sensitif namun tidak spesifik. Laktat merupakan produk dari jalur metabolisme glikolisis anaerobik, melalui dehidrogenase laktat. LDH cairan pleura adalah Penanda yang sering digunakan untuk membedakan CPPE dari UPPE, dan tingkat LDH cairan

pleura yang sangat tinggi dan terisolasi mungkin memiliki signifikansi diagnostik yang spesifik, terutama untuk empiema.¹⁶

3. C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) adalah protein respons fase akut yang disintesis oleh hati dan diregulasi selama kondisi peradangan akut atau kronis seperti infeksi bakteri, kanker, dan penyakit autoimun. Oleh karena itu, kadar CRP serum meningkat pada gangguan terkait inflamasi. Serum CRP banyak digunakan dalam praktik umum, sebagian besar sebagai alat diagnostik, prediktif, atau prognostik pada infeksi bakteri, penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit autoimun.⁵⁵⁻⁵⁷ Serum CRP telah dianggap sebagai penanda diagnostik yang berguna untuk CAP.⁸ PPE disebabkan oleh infeksi bakteri, dan sekitar 20-50% pasien dengan CAP akan berkembang menjadi efusi pleura. Oleh karena itu, kadar CRP dalam serum atau cairan pleura dapat membantu diagnosa.⁵⁸ Penanda alternatif dalam cairan pleura CRP telah digunakan untuk membedakan PPE dari eksudat non-parapneumonik, dan UPPE dari CPPE. Jika CRP > 100 mg/l disertai dengan pH < 7,20 atau glukosa < 60 mg/dl, spesifisitas untuk diagnosis CPPE adalah 97%.^{59,60} Ferreiro *et al.* memperkenalkan model untuk mendeteksi infeksi cairan pleura menggunakan penanda dalam cairan pleura, termasuk protein C-reaktif (CRP), jumlah leukosit, persentase neutrofil, dan IL-6. Jumlah sel diferensial yang didominasi neutrofil dan penanda inflamasi CRP, prokalsitonin, dan IL-6 lebih tinggi pada efusi infeksius.^{1,61}

4. Adenosine deaminase (ADA)

Adenosine deaminase (ADA) adalah enzim yang dihasilkan dari limfosit dan terlibat dalam metabolisme purin, yang telah diteliti secara ekstensif, merupakan penanda biokimiawi dalam cairan pleura selama penyelidikan TPE. Meskipun ADA cairan pleura bukan merupakan penanda yang sempurna, namun tingkat sangat meningkat pada pasien dengan TPE. Kadar ADA yang tinggi terkadang bisa terjadi diamati pada cairan pleura dari pasien empiema, keganasan, atau radang selaput dada.⁶²⁻⁶⁴ Oleh karena itu, peningkatan ADA cairan pleura dianggap sebagai penanda yang berguna untuk diagnosis TPE,

terutama pada pasien dengan efusi pleura eksudatif dan limfositik pada beban TB yang tinggi pengaturan.^{65,66}

Tabel 2. Pemeriksaan cairan pleura saat efusi pleura infeksius diduga

Pemeriksaan	Karakteristik	Komentar
CPPE/empiema		
pH	Jika < 7,20	Harus diukur pada alat analisa gas darah Nilai rendah jika asidosis di rongga pleura
Glukosa	Jika < 60 mg/dl	Karena peningkatan metabolisme sel
LDH	Jika > 1000 IU/l	Diukur dalam PF dan darah Karena kerusakan sel
Total protein	>3 g/dl	Diukur dalam PF dan darah
Jumlah sel berinti total dan persentase	Jumlah total tinggi dengan dominasi sel polimorfonuklear	Nilai sangat tersebar, karena bergantung pada keterlibatan ruang pleura yang disedot. Jika terdahulu diobati dengan antibiotik, tipe sel yang dominan bisa jadi limfositik
CRP	Jika >100 mg/l dan disertai dengan pH < 7,20 atau glukosa < 60 mg/dl	Spesifisitas tinggi untuk diagnosis PPE jika dikaitkan dengan sel polimorfonuklear yang dominan
Kultur cairan pleura	Positif	Hasil diagnostik yang lebih tinggi jika dikumpulkan dalam botol kultur darah
Sitologi cairan pleura	Negatif	Perubahan yang mirip dengan yang ada di PPE kadang-kadang diamati dalam cairan efusi ganas
ADA	Meningkat Dominasi sel polimorfonuklear	Akan ditentukan jika diduga tuberkulosis; dalam kasus ini, limfositik yang dominan

Sumber: Ferreiro *et al.* (2015)

Kriteria Light tetap menjadi metode standar untuk membedakan efusi eksudatif melalui temuan berikut: rasio protein cairan pleura terhadap protein serum lebih besar dari 0,5, rasio kadar laktat dehidrogenase (LDH) pleura terhadap kadar LDH serum lebih besar dari 0,6, atau kadar LDH cairan pleura lebih tinggi dari 200 IU per liter. Jika infeksi pleura dicurigai, pemeriksaan mikroskopis pewarnaan Gram, kultur, dan pH harus dilakukan. Namun, kultur cairan hanya positif pada empiema, dengan sensitivitas yang dilaporkan rendah (18–60%), dan waktu inkubasi adalah 24 hingga 72 jam. pH pleura rendah (<7,2) dan glukosa rendah (<40 mg/dL) telah dinilai sebagai fitur tambahan efusi parapneumonik yang rumit;

namun, sensitivitas penanda ini dilaporkan di bawah 50%. Sampai saat ini, tidak ada kriteria absolut untuk diagnosis efusi parapneumonik tanpa komplikasi. Tabel 2 menunjukkan bahwa fitur biokimia cairan pleura dapat membantu proses diagnostik.⁶⁷

2.3 Adenosine Deaminase

2.3.1 Pengertian dan fungsi adenosine deaminase

Adenosine Deaminase (ADA) merupakan enzim T-limfosit dominan, mengkatalisis konversi adenosine dan deoxyadenosine menjadi inosine dan deoxyinosine.⁶⁸ *Adenosine deaminase* (ADA), enzim yang diproduksi dari limfosit dan terlibat dalam metabolisme purin, telah dipelajari secara ekstensif sebagai penanda biokimia dalam cairan pleura pada efusi pleura tuberkulosis (TPE).⁶² ADA merupakan Penanda penting untuk TB pleura dan serositis TB multipel (TB abdomen). Aktivitas tersebut berkorelasi dengan infiltrasi sel T CD4+ dalam pleura dan cairan pleura. ADA adalah penanda nonspesifik aktivasi limfosit T dan modulator relevan diferensiasi sel T CD4+. Ada dua isoenzim utama dari total ADA, ADA1 dan ADA2. ADA1 ada di mana-mana sementara ADA2 hanya ditemukan pada monosit dan makrofag. Namun, kegunaan pengukuran total ADA rutin belum ditentukan dan tes tersebut tidak tersedia dalam praktik klinis.^{69–72}

ADA tes sederhana, murah, cepat, minimal invasif, dan dapat dilakukan di sebagian besar laboratorium. Meskipun ADA cairan pleura bukan pembeda yang sempurna, level ADA meningkat secara signifikan pada pasien dengan TPE. Kadar ADA yang tinggi juga dapat diamati dalam cairan pleura dari pasien empiema, keganasan, atau pleuritis reumatoid. Oleh karena itu, ADA cairan pleura yang meningkat dianggap sebagai penanda yang berguna untuk diagnosis TPE, pasien dengan efusi pleura eksudatif dan limfositik dalam pengaturan beban TB tinggi.^{62,73,74}

2.3.2 Nilai *adenosine deaminase* pada efusi pleura non tuberkulosis

Pada penelitian Wand *et al.* menggambarkan serangkaian kasus pasien dengan IgG4-RD dan efusi pleura. Sebanyak 4 pasien pria dengan efusi pleura yang disebabkan oleh IgG4-RD. Efusi tersebut merupakan eksudat limfosit, dengan

konsentrasi protein yang sangat tinggi. Pada dua pasien, kadar adenosin deaminase (ADA) diukur dalam efusi dan meningkat (309 dan 108 IU/L). IgG4-RD dapat menyebabkan eksudat limfositik positif ADA dengan konsentrasi protein tinggi.⁷⁵ ADA, enzim yang terlibat dalam metabolisme purin, mengkatalisis deaminasi adenosin menjadi inosin dan deoksiadenosin menjadi deoksiinosin. Enzim ini terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit, terutama limfosit T. Aktivasi sel T di hadapan patogen intraseluler hidup mencakup pelepasan ADA, sehingga dianggap sebagai penanda respons imun yang diperantarai sel. Meskipun demikian, interpretasi pengukuran ADA dalam evaluasi efusi pleura limfositik bersifat kompleks.⁷⁵

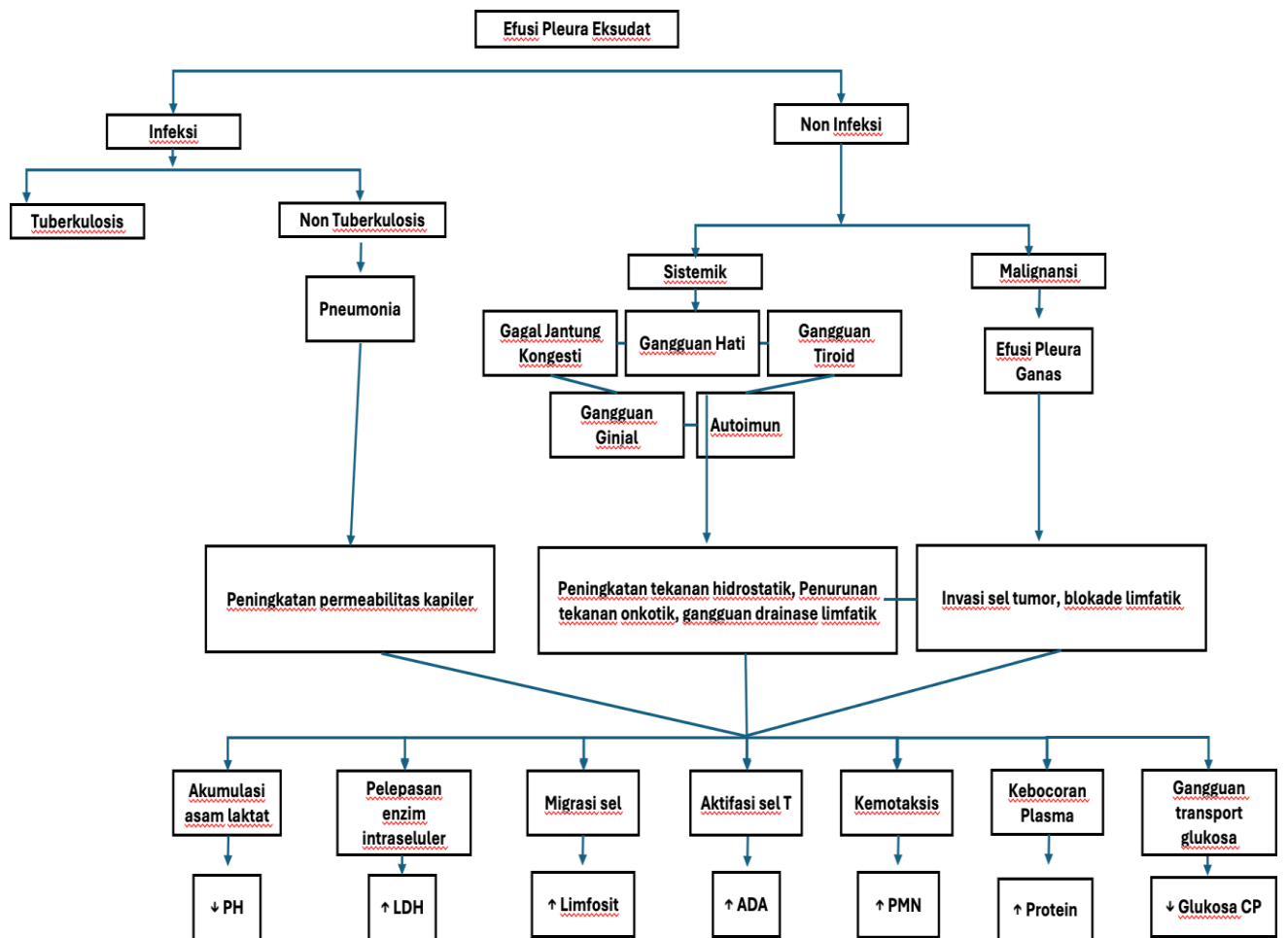
Di daerah endemis, hasil positif (> 35-40 IU/L) sangat sensitif dan spesifik untuk tuberkulosis (TB). Namun, mekanisme yang terkait dengan peningkatan kadar ADA dalam cairan pleura pasien dengan IgG4-RD tidak diketahui. Dalam IgG4-RD, respons sel Th2 sebagian besar diaktifkan di tempat yang terkena. Sementara dalam kondisi autoimun klasik, fungsi sel T regulator (Treg) terganggu. Mekanisme yang terlibat dalam patofisiologi IgG4-RD didukung oleh infiltrat besar sel Treg CD4+CD25+ di tempat yang terkena. Serupa dengan pengamatan pada pasien TB, menunjukkan kemungkinan jalur umum respons imun yang menginduksi kadar ADA yang tinggi.⁷⁵ Penelitian review menilai kadar ADA pleura pada efusi pleura diidentifikasi sebagai kadar sel limfosit yang sama dengan atau lebih besar dari 50% dari jumlah sel, tidak termasuk transudat (jantung, asites, atelektasis nefrotik, dialisis).⁷⁶

Penelitian Lee *et al.* mempelajari kadar ADA dalam berbagai efusi limfosit non tuberkulosis dan menganalisa hubungan antara ADA dan parameter hematologi dan biokimia konvensional. Kadar ADA mencapai batas diagnostik untuk tuberkulosis (40 U/L) hanya pada tiga kasus (2,8%): dua limfoma dan satu efusi parapneumonia yang kompleks. Kadar ADA dalam efusi limfosit non tuberkulosis jarang melebihi batas diagnostik untuk TB. Kadar ADA efusi tidak dapat diprediksi dari jumlah leukosit total atau diferensial. Cairan pleura pasca-CABG memiliki kadar ADA yang mirip dengan efusi limfosit non tuberkulosis lain. ADA stabil dalam cairan efusi, dan pengukuran dapat diulang.⁶⁵

Penelitian Castro *et al.* menilai kadar ADA dalam efusi pleura limfosit non tuberkulosis. Secara keseluruhan, 410 sampel cairan pleura non tuberkulosis dipilih secara berurutan meliputi efusi ganas, efusi idiopatik, efusi parapneumonik, efusi pascaoperasi cangkok pintas arteri koroner, efusi eksudatif lain-lain dan efusi transudatif. Kadar ADA mencapai batas diagnostik untuk tuberkulosis (40 U/L) pada 1,71%. Nilai prediktif negatif ADA untuk diagnosis tuberkulosis pleura adalah 99% pada kelompok efusi pleura limfositik. Kadar adenosin deaminase pada efusi pleura non tuberkulosis jarang melebihi batas yang ditetapkan untuk efusi tuberkulosis. Kadar ADA yang rendah dalam efusi pleura menyingkirkan diagnosis tuberkulosis. Kadar ADA cairan pleura secara signifikan lebih tinggi dalam berbagai jenis efusi eksudatif dibandingkan dalam transudat.¹⁴

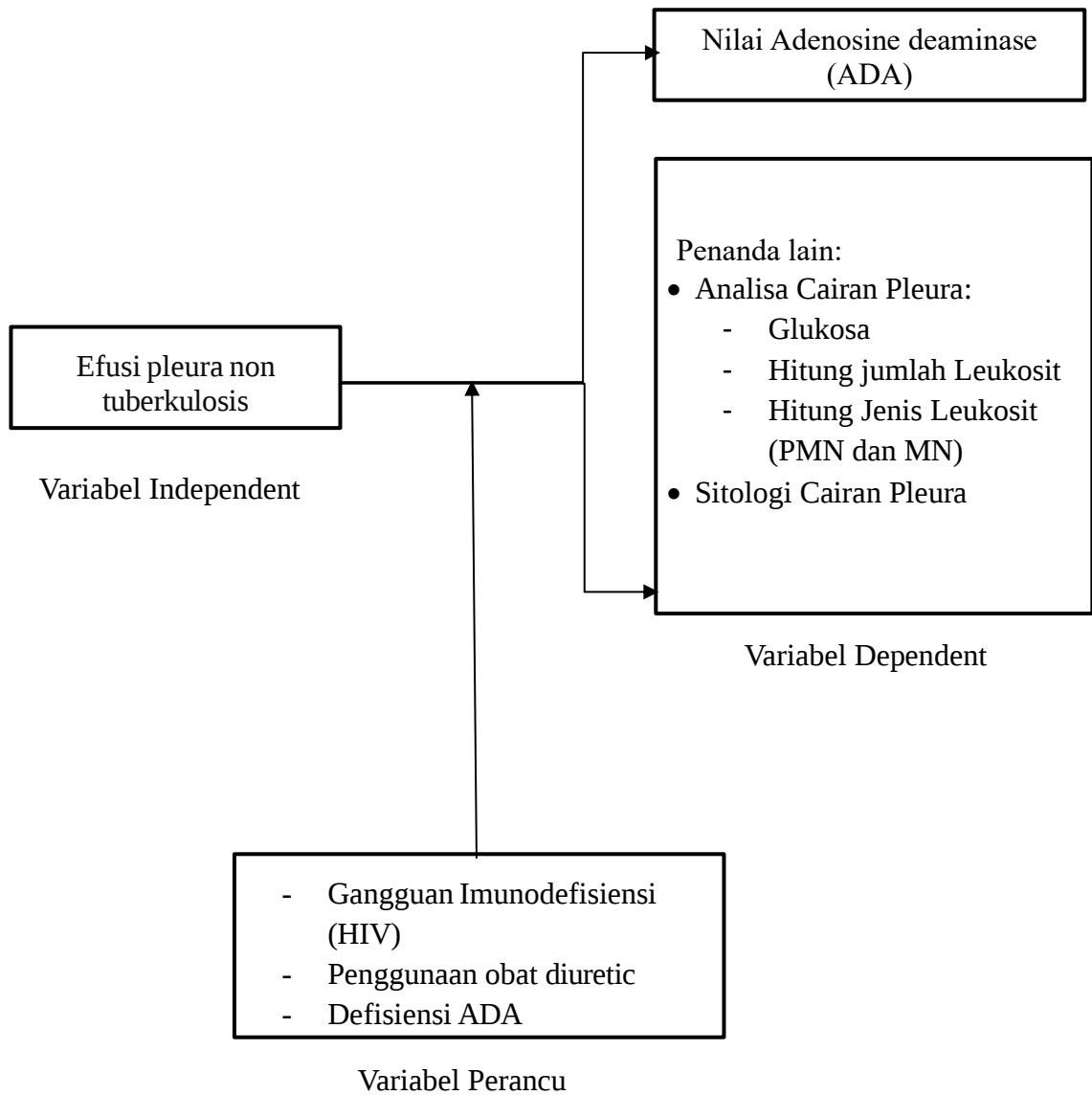
Pada Choe *et al.* menganalisa perbandingan penggunaan $ADA \geq 40$ IU/L pada efusi pleura tuberkulosis keganasan dan Efusi Parapneumonik. Pada kasus dengan $ADA \geq 40$ IU/L dan < 70 IU/L, penyebab efusi pleura yang paling umum adalah PPE (35%), diikuti oleh keganasan (24%) dan tuberkulosis (19%). Namun, pada efusi pleura dengan $ADA \geq 70$ IU/L dan < 150 IU/L, lebih dari setengah adalah tuberkulosis (59%). Pada 123 pasien dengan efusi pleura $ADA \geq 150$ IU/L, penyebab efusi pleura yang paling umum adalah Efusi Parapneumonik (64%), dengan keganasan (19%) lebih umum daripada tuberkulosis (7%).⁷⁷

2.2. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep