

TESIS

KESESUAIAN ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST TERHADAP
ANALISA CAIRAN PLEURA DAN SITOLOGI DALAM MENDIAGNOSIS
EMPIEMA DI RUMAH SAKIT JEJARING DEPARTEMEN PULMONOLOGI
DAN KEDOKTERAN RESPIRASI UNIVERSITAS HASANUDDIN

*SUITABILITY OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TOWARDS PLEURAL
FLUID ANALYSIS AND PLEURAL FLUID CYTOLOGY ON DIAGNOSING
EMPIEMA AT NETWORK HOSPITAL OF THE DEPARTMENT OF PULMONOLOGY
AND RESPIRATORY MEDICINE HASANUDDIN UNIVERSITY*

MEGASARI WIDYASTUTI
C185221008



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

**KESESUAIAN ADA (*ADENOSIN DEAMINASE*) TEST
TERHADAP ANALISA CAIRAN PLEURA DAN SITOLOGI
DALAM MENDIAGNOSIS EMPIEMA DI RUMAH SAKIT
JEJARING DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN
KEDOKTERAN RESPIRASI UNIVERSITAS HASANUDDIN**

***SUITABILITY OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST
TOWARDS PLEURAL FLUID ANALYSIS AND PLEURAL
FLUID CYTOLOGY ON DIAGNOSING EMPIEMA AT
NETWORK HOSPITAL OF THE DEPARTMENT OF
PULMONOLOGY AND RESPIRATORY MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY***

MEGASARI WIDYASTUTI

C185221008



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

**KESESUAIAN ADA (*ADENOSIN DEAMINASE*) TEST TERHADAP
ANALISA CAIRAN PLEURA DAN SITOLOGI DALAM MENDIAGNOSIS
EMPIEMA DI RUMAH SAKIT JEJARING DEPARTEMEN
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI UNIVERSITAS
HASANUDDIN**

TESIS

sebagai salah satu syarat memperoleh gelar spesialis

Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



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

**SUITABILITY OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TOWARDS
PLEURAL FLUID ANALYSIS AND PLEURAL FLUID CYTOLOGY ON
DIAGNOSING EMPIEMA AT NETWORK HOSPITAL OF THE
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND RESPIRATORY MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY**

THESIS

As one of the requirements for achieving Specialist degree

Pulmonology and Respiratory Medicine Specialist Program



PULMONOLOGY AND RESPIRATORY MEDICINE SPECIALIST PROGRAM

FACULTY OF MEDICINE

HASANUDDIN UNIVERSITY

MAKASSAR

2026

TESIS

**KESESUAIAN ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST TERHADAP ANALISA CAIRAN
PLEURA DAN SITOLOGI CAIRAN PLEURA DALAM MENDIAGNOSIS EMPIEMA
DI RUMAH SAKIT JEJARING DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN
KEDOKTERAN RESPIRASI UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**SUITABILITY OF ADA (ADENOSINE DEAMINASE) TEST TOWARDS PLEURAL FLUID
ANALYSIS AND PLEURAL FLUID CYTOLOGY ON DIAGNOSING EMPIEMA AT
NETWORK HOSPITAL OF THE DEPARTMENT OF PULMONOLOGY
AND RESPIRATORY MEDICINE HASANUDDIN UNIVERSITY**

**MEGASARI WIDYASTUTI
C185 221 008**

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 Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan :

Pembimbing Utama



Dr. dr. Jamaluddin Maddolangan, Sp.P(K), FAPSR
NIP. 198204162009021008

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)
NIP : 198809222020121007

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



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



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul " KESESUAIAN ADA (ADENOSIN DEAMINASE) TEST TERHADAP ANALISA CAIRAN PLEURA DAN SITOLOGI DALAM MENDIAGNOSIS EMPIEMA DI RUMAH SAKIT JEJARING DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI UNIVERSITAS HASANUDDIN* adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Jamaluddin Maddolangan, Sp.P(K), FAPSR sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K) sebagai Pembimbing Pendamping 2. Karya ilmiah ini belum diajukan dan 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 dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

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

Makassar, Februari 2026

Yang menyatakan,



dr. Megasari Widyastuti

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan 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. Jamaluddin Maddolangan, Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada penyusunan penelitian ini.
2. **Dr. dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada penyusunan penelitian ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR, MHPE, Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K)**, sebagai Tim Penguji yang senantiasa memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis 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, 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, 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. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), 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 **Yusri Samma, SP.,MM.** dan **Hj. Nahria, SH.**, suami tercinta **Muh. Usman Sirih, ST**, dan kedua putra tersayang **Muh. Arshaq Alfarizqi** dan **Muh. Syafiq Arrazka** yang tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
5. Teman-teman seangkatan 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. Amin YRA.

Makassar, Februari 2026



Megasari Widyastuti

ABSTRAK

Megasari Widyastuti. **Kesesuaian Pemeriksaan ADA (Adenosine Deaminase) terhadap Parameter Analisis Cairan Pleura dan Sitologi Cairan Pleura dalam Mendiagnosis Empiema** (Dibimbing oleh Jamaluddin Madolangan dan Harry Akza Putrawan)

Latar Belakang dan Tujuan: Empiema pleura merupakan bentuk berat infeksi pleura yang ditandai dengan akumulasi nanah di dalam rongga pleura. Untuk membedakan empiema tuberkulosis dan non-tuberkulosis masih menjadi tantangan karena adanya tumpang tindih profil sitologi dan biokimia. Adenosine Deaminase (ADA) telah diusulkan sebagai biomarker potensial untuk efusi tuberkulosis. Penelitian ini bertujuan untuk menilai diagnostik kadar ADA cairan pleura dalam kaitannya dengan temuan biokimia dan sitologi pada pasien empiema. **Bahan dan Metode:** Penelitian potong lintang dilakukan menggunakan data sekunder dari 41 pasien empiema yang dirawat di rumah sakit yang berafiliasi dengan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Universitas Hasanuddin. Parameter cairan pleura yang dianalisis meliputi ADA, pH, glukosa, protein, LDH, jumlah leukosit, dan sitologi. Korelasi antara ADA dan karakteristik cairan pleura dievaluasi, serta analisis ROC digunakan untuk menentukan akurasi diagnostik dan nilai titik potong (cut-off) optimal. **Hasil:** Sebagian besar subjek adalah pria usia paruh baya dengan dominasi empiema tuberkulosis. Analisis cairan pleura menunjukkan karakteristik eksudatif, pH dan glukosa rendah, kadar LDH dan protein meningkat, serta jumlah leukosit tinggi. Kadar ADA secara signifikan lebih tinggi pada sampel dengan bukti sitologi tuberkulosis dan menunjukkan korelasi positif dengan kadar protein serta jumlah leukosit, tetapi berkorelasi negatif dengan kadar glukosa. Analisis ROC menunjukkan kinerja diagnostik yang baik ($AUC = 0,873$) dengan nilai titik potong optimal 38 U/L. **Kesimpulan:** Kadar ADA cairan pleura menunjukkan nilai diagnostik yang kuat dalam membedakan empiema tuberkulosis dan non-tuberkulosis. Penilaian gabungan antara ADA, parameter biokimia, dan sitologi meningkatkan ketepatan diagnosis serta mendukung penatalaksanaan klinis infeksi pleura secara tepat waktu.

Kata kunci: Adenosine Deaminase; Empiema; Cairan Pleura; Sitologi; Tuberkulosis; Biomarker.

ABSTRACT

Megasari Widyastuti. **Suitability of ADA (Adenosine Deaminase) Test Towards Pleural Fluid Analysis Parameters and Pleural Fluid Cytology In Diagnosing Empyema** (Supervised by Jamaluddin Madolangan and Harry Akza Putrawan)

Background and Objectives: Empyema pleura is a severe form of pleural infection characterized by pus accumulation within the pleural cavity. Differentiating tuberculous from non-tuberculous empyema remains challenging due to overlapping cytological and biochemical profiles. Adenosine Deaminase (ADA) has been proposed as a potential biomarker for tuberculous effusions. This study aimed to assess the diagnostic performance of pleural fluid ADA levels in relation to biochemical and cytological findings in empyema patients. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted using secondary data from 41 empyema patients treated at hospitals affiliated with the Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Hasanuddin University. Pleural fluid parameters, including ADA, pH, glucose, protein, LDH, leukocyte count, and cytology, were analyzed. Correlations between ADA and pleural fluid characteristics were evaluated, and ROC analysis determined diagnostic accuracy and optimal cut-off value. **Results:** Most subjects were middle-aged men with a predominance of tuberculous empyema. Pleural fluid analysis revealed exudative features, low pH and glucose, elevated LDH and protein levels, and high leukocyte counts. ADA levels were significantly higher in samples with cytological evidence of tuberculosis and showed positive correlations with protein and leukocyte count, but a negative correlation with glucose. ROC analysis showed good diagnostic performance (AUC = 0.873) with an optimal cut-off of 38 U/L. **Conclusions:** Pleural ADA levels demonstrate strong diagnostic value for distinguishing tuberculous from non-tuberculous empyema. Combined assessment of ADA, biochemical, and cytological parameters enhances diagnostic precision and supports timely clinical management of pleural infections.

Keywords: Adenosine Deaminase; Empyema; Pleural Fluid; Cytology; Tuberculosis; Biomarker

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Empiema.....	5
2.2 Pemeriksaan Analisis Cairan Pleura	18
2.3 Pemeriksaan ADA	21
2.4 Kerangka Teori.....	24
2.5 Kerangka Konsep.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Rancangan Penelitian	26
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3 Populasi Penelitian.....	26
3.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	27
3.5 Kriteria Penelitian	28

3.6 Identifikasi Variabel	28
3.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	29
3.8 Prosedur Penelitian.....	30
3.9 Skema Alur Penelitian.....	30
3.10 Pengolahan Data	31
3.11 Analisis Data.....	31
3.12 Penyajian Data.....	32
3.13 Interpretasi Data	32
3.14 Pelaporan	32
3.15 Organisasi Penelitian	32
3.16 Etik Penelitian	33
BAB IV HASIL	34
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	34
4.2 Karakteristik Sitologi Cairan Pleura pada Pasien Empiema.....	35
4.3 Karakteristik Analisa Cairan Pleura pada Pasien Empiema....	36
4.4 Hubungan Analisa, Sitologi dan Nilai ADA dalam Mendiagnosa Empiema	37
4.5 Penilaian Diagnostik ADA terhadap Empiema.....	39
BAB V PEMBAHASAN	42
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	42
5.2 Karakteristik Sitologi Cairan Pleura pada Pasien Empiema ..	44
5.3 Karakteristik Analisa Cairan Pleura Pada Pasien Empiema ...	45
5.4 Hubungan Analisa, Sitologi dan Nilai ADA dalam Mendiagnosa Empiema	47
5.5 Validitas Diagnostik ADA terhadap Efusi Pleura Tuberkulosis .	49
5.6 Keterbatasan Penelitian	50
BAB VI PENUTUP	52
6.1 Ringkasan	52
6.2 Kesimpulan	53
6.3 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bakteri Penyebab Hospital-Acquired Empiema dan Community-Acquired Empiema	6
Gambar 2. Fase dan progresi dari empiema.....	9
Gambar 3. USG Thoraks menunjukkan multiloculated efusi pleura.	13
Gambar 4. CT scan pasien empiema.....	14
Gambar 5. Kerangka Teori	24
Gambar 6. Kerangka Konsep	25
Gambar 7. Skema alur penelitian.....	30
Gambar 8. Kurva ROC Kadar ADA Cairan Pleura	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penyebab atau kondisi yang menyebabkan empiema	6
Tabel 2. Bakteri penyebab empiema	7
Tabel 3. Karakteristik cairan pleura.....	10
Tabel 4. Diagnosis berdasarkan karakteristik cairan pleura	11
Tabel 5. Perbedaan empiema TB dan Non-TB	12
Tabel 6. Tes cairan pleura rutin untuk efusi pleura	22
Tabel 7. Karakteristik Sampel Penelitian.....	34
Tabel 8. Karakteristik Sitologi Cairan Pleura Terhadap Nilai ADA	35
Tabel 9. Karakteristik Analisa Cairan Pleura Terhadap Nilai ADA	36
Tabel 10. Hubungan Analisa, Sitologi Cairan Pleura Terhadap Nilai ADA dalam Mendiagnosa Empiema	38
Tabel 11. Nilai Area Under Curve (AUC) ADA Cairan Pleura	40
Tabel 12. Koordinat ROC pada Berbagai Cut-off ADA	41

DAFTAR SINGKATAN

TB	: Tuberkulosis
MTB	: Mycobacterium tuberculosis
ADA	: Adenosin deaminase
LDH	: Lactat dehidrogenase
S. aureus	: Staphylococcus aureus
S. pnemoniae	: Streptococcus pneumoniae
pH	: Potential of Hydrogen
BAPE	: Bacterial or Acute Pleural Empyema
PCIS	: Post-Cardiac Injury Syndrome
PCR	: Polymerase Chain Reaction
USG	: Ultrasonografi
CT scan	: Computed Tomography Scan
CAP	: Community Aquired Pneumoniae
HAP	: Hospitalized Aquired Pneumoniae
R	: Rifampisin
H	: Isoniazid
Z	: Pyrazinamid
E	: Etambutol
CRP	: C Reactive Protein
ICTD	: Intercostals Tube Drainage
VATS	: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
PMN	: Polymorphonuclear
MN	: Mononuclear
BBPKM	: Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
FK	: Fakultas Kedokteran
AUC	: Area Under Curve
ROC	: Receiver Operating Characteristic
PPV	: Positive Predictive Value
NPV	: Negative Predictive Value

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Empiema pleura merupakan kondisi patologis berupa akumulasi pus di rongga pleura akibat proses infeksi yang melibatkan ruang antara pleura viseral dan parietal. Berdasarkan etiologi, empiema dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu empiema tuberkulosis dan empiema non-tuberkulosis. Empiema tuberkulosis disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan empiema non-tuberkulosis diakibatkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, serta bakteri anaerob seperti *Bacteroides* dan *Peptostreptococcus*.¹⁻⁵

Indonesia merupakan negara dengan angka prevalensi TB tertinggi nomor 2 di dunia sehingga komplikasi TB seperti empiema tuberkulosis menjadi perhatian penting dalam pelayanan kesehatan. Studi di negara dengan insidensi TB tinggi seperti Tiongkok menunjukkan bahwa TB pleura merupakan bentuk TB ekstrapulmoner tersering, mencakup hingga dua pertiga dari seluruh kasus TB ekstrapulmoner. Angka kejadian empiema non-tuberkulosis juga menunjukkan peningkatan terutama pada pasien dengan penyakit paru kronis, komorbiditas sistemik, atau pasien yang dirawat intensif di rumah sakit.^{3,6,7}

Mycobacterium tuberculosis (MTB) yang sedikit pada efusi pleura sulit dideteksi dengan metode konvensional seperti pemeriksaan langsung cairan pleura dan kultur cairan pleura. Kultur MTB efusi pleura memerlukan proses dan waktu yang lama dengan hasil yang positif kurang dari 25% kasus. Biopsi pleura telah menjadi standar diagnosis dengan hasil spesimen berupa granuloma didapatkan 60% pada seluruh kasus. Prosedur biopsy pleura bersifat invasif dan sering mengalami kendala dalam menentukan fokus infeksi. *Adenosin deaminase* (ADA) merupakan enzim yang terlibat pada proses katabolisme purin yang mengkatalisis perubahan adenosine menjadi inosine dan deoksiadenosin menjadi

deoksiinosin dan memegang peranan penting pada diferensiasi sel limfoid. Nilai ADA meningkat pada efusi pleura TB. Pemeriksaan ADA merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat, dan non-invasif sehingga membantu dalam penegakan diagnosis dan pengobatan efusi pleura TB lebih cepat.⁸

Penelitian Rizki Nur Amalia dan Isnu Pradjoko (2016) menyatakan bahwa interpretasi nilai ADA perlu mempertimbangkan konteks epidemiologi dan penyebab efusi pleura. Nilai ambang batas ADA (cut-off) 40 IU/L sering digunakan, namun pada beberapa kasus efusi akibat keganasan atau infeksi lain, kadar ADA dapat meningkat secara serupa sehingga menimbulkan tumpang tindih diagnostik. Kombinasi pemeriksaan ADA dengan parameter analisis cairan pleura lain seperti kadar protein, *laktat dehidrogenase* (LDH) dan hasil sitologi cairan pleura dilaporkan dapat meningkatkan akurasi diagnostik.⁸

Penelitian mengenai kesesuaian nilai ADA terhadap parameter analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis empiema di Indonesia masih terbatas terkhusus di wilayah Indonesia Timur. Penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan dan kesesuaian kadar ADA terhadap parameter analisis cairan pleura dan sitologi dalam membantu diagnosis empiema di Rumah Sakit Pendidikan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi ilmiah dalam peningkatan ketepatan diagnosis serta manajemen klinis pasien dengan empiema.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas ditetapkan rumusan masalah penelitian adalah apakah terdapat kesesuaian nilai ADA dengan karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis empiema di Rumah Sakit Jejaring Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kesesuaian nilai ADA terhadap karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis pasien empiema yang dirawat di Rumah Sakit Jejaring Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi analisa cairan pleura pasien empiema di Rumah Sakit Jejaring Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.
2. Mengidentifikasi sitologi cairan pleura pasien empiema.
3. Mengidentifikasi nilai ADA pasien empiema.
4. Menganalisis hubungan analisa cairan pleura, sitologi cairan pleura, dan nilai ADA dalam mendiagnosis empiema.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan signifikan antara nilai ADA terhadap analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pada pasien empiema di Rumah Sakit Jejaring Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian tentang kesesuaian nilai ADA terhadap karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis pasien empiema yang dirawat di Rumah Sakit Jejaring Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin diharapkan dapat memberikan kontribusi khasanah ilmiah dalam dunia pendidikan

mengenai nilai ADA, analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pasien empiema.

1.5.2 Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian yang akan datang mengenai nilai ADA, analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura pasien empiema.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat mengenai peranan biomarker ADA, karakteristik analisa cairan pleura dan sitologi cairan pleura dalam mendiagnosis pasien empiema sehingga meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa mendatang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Empiema

2.1.1. Definisi

Empiema didefinisikan secara sederhana sebagai “pus di rongga pleura”. Empiema dikaitkan dengan pneumonia tetapi dapat juga berkembang setelah operasi toraks atau trauma toraks. Sekitar 20% pasien dengan pneumonia akan mengalami efusi parapneumonik yang dapat menyebabkan empiema. Empiema tuberkulosis (TB) merupakan varian kondisi tuberkulosis pleura. Kondisi ini disebabkan infeksi mikobakteri kronis dan aktif pada rongga pleura yang ditandai dengan kumpulan pus yang terlokalisasi, dibatasi oleh pleura yang mengalami fibrokalsifikasi serta penebalan kosta. Empiema non-TB mengacu pada kondisi empiema yang tidak disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tapi disebabkan bakteri patogen lainnya.⁹⁻¹¹

2.1.2 Etiologi

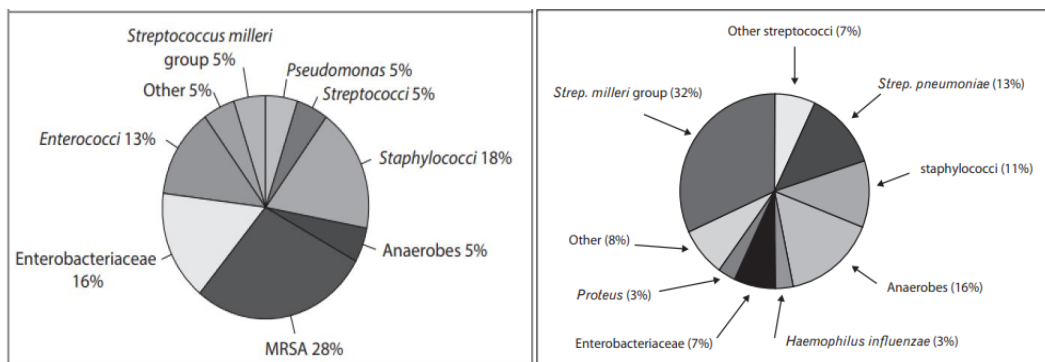
Empiema disebabkan oleh bakteri pada cairan pleura. Penyebab tersering empiema adalah pneumonia tetapi infeksi TB pada pleura dapat menyebabkan efusi dan empiema. Kasus pneumonia sekitar 50 persen akan berlanjut menjadi efusi pleura dan 5-10% akan menderita empiema. Bakteri yang masuk ke rongga pleura juga dapat disebabkan oleh tindakan invasif dengan indikasi medis seperti prosedur operasi dan torakosintesis. Penyebab bakteri yang masuk ke rongga pleura sebagian besar belum diketahui. Sebuah penelitian menyebutkan berbagai kondisi yang menyebabkan empiema pada 319 pasien. Persentase kasus penyebab empiema penelitian tersebut ditampilkan dalam Tabel 1. ^{1,12,13}

Tabel 1. Penyebab atau kondisi yang menyebabkan empiema.

Penyebab atau Kondisi	Angka Kasus	Persentase (%)
Infeksi Paru	177	55
Prosedur Operasi	66	21
Trauma	18	6
Pneumothoraks	7	2
Spontan	6	2
Torakosintesis	4	1
Septikemia	22	7
Tidak diketahui		
Total	319	100

Dikutip dari (1)

Empiema dapat disebabkan oleh bakteri aerob atau anaerob. Empiema terjadi akibat terapi pneumonia yang gagal sehingga perlu dipertimbangkan bahwa infeksi ini dapat berasal dari lingkungan (*community-acquired empiema*) dan dari rumah sakit (*hospital-acquired empiema*). Penyebab *community-acquired empiema* dan *hospital-acquired empiema* dapat dilihat di Gambar 1.^{14,15}



Gambar 1. Bakteri Penyebab Hospital-Acquired Empiema dan Community-Acquired Empiema¹.

Hasil kultur cairan pleura pada penderita empiema dapat ditemukan satu atau lebih bakteri. Bakteri aerob lebih banyak ditemukan pada hasil kultur dibandingkan bakteri anaerob. Sebagian besar bakteri aerob yang

menyebabkan empiema adalah *S. aureus* dan *S. pneumoniae* sedangkan bakteri anaerob yang paling banyak ditemukan adalah *Bacteroides sp* dan *Peptostreptococcus*. Penelitian lain menunjukkan *Streptococcus intermedius/milleri* merupakan bakteri utama penyebab *community-acquired empiema*. Bakteri gram positif aerob dua kali lebih banyak ditemukan daripada bakteri gram negatif anaerob. Organisme lain yang dapat menyebabkan empiema adalah *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, dan *Haemophilus influenzae*. Organisme penyebab empiema dijabarkan pada (Tabel 2).^{4,5}

Tabel 2. Bakteri penyebab empiema

Organisme	Persentase (%)
Gram Positif	
<i>Staphylococcus aureus</i>	36
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35
<i>Enterococcus faecalis</i>	6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8
<i>Streptococcus lainnya</i>	12
Gram Negatif	30
<i>Escherichia coli</i>	21
<i>Klebsiella species</i>	7
<i>Proteus species</i>	25
<i>Pseudomonas species</i>	3
<i>Enterobacter species</i>	12
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
Lainnya	
Organisme anaerob	20
<i>Bacteroides species</i>	20
<i>Peptostreptococcus species</i>	14
<i>Fusobacterium species</i>	13
<i>Prevotella species</i>	10
<i>Streptococcus species</i>	7
<i>Clostridium species</i>	16
Lainnya	

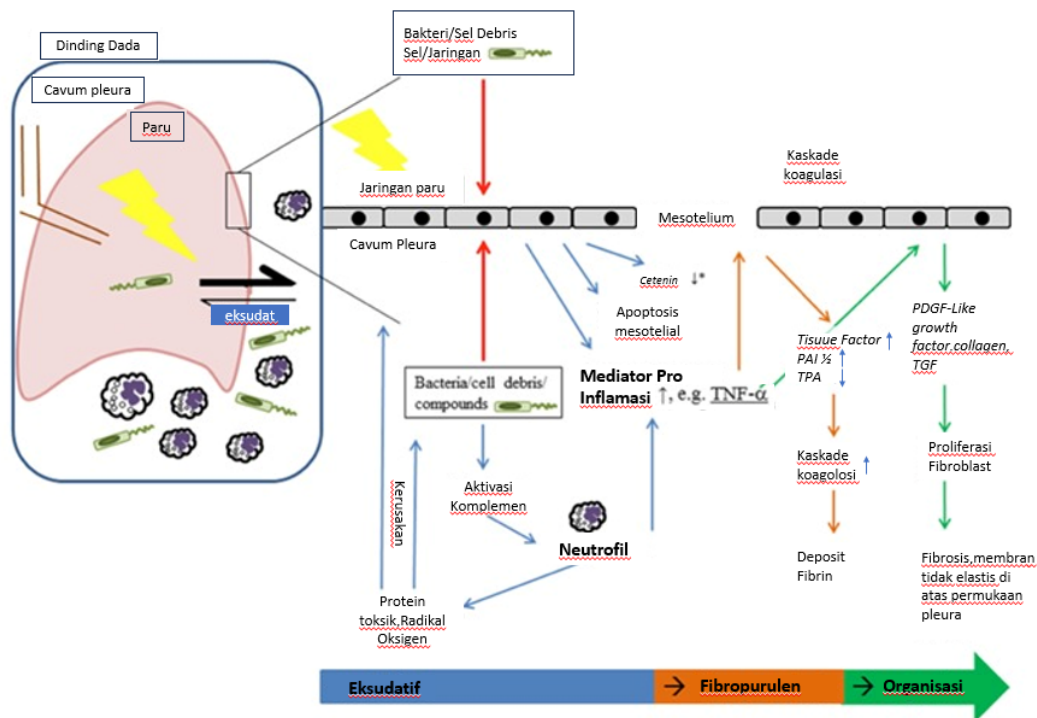
Dikutip dari (5)

2.1.3 Patogenesis

Perkembangan infeksi pleura dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu tahap eksudatif, tahap fibrinopurulen, dan tahap organisasi.^{4,16,17}

1. Tahap eksudatif ditandai dengan penumpukan cepat cairan pleura steril di ruang pleura. Cairan ini kemungkinan berasal dari ruang interstisial paru dan pleura parietal akibat peningkatan permeabilitas. Cairan efusi menumpuk di dalam rongga pleura karena perluasan proses inflamasi ke pleura. Cairan pleura pada tahap ini memiliki jumlah sel darah putih dan kadar LDH yang rendah, bersama dengan kadar glukosa dan pH yang normal. Paru-paru dapat kembali mengembang. Drainase melalui *chest tube* jarang diperlukan, dan cukup dengan pemberian antibiotik.^{16,17}
2. Tahap fibrinopurulen terjadi jika bakteri menginvasi cairan eksudatif steril. Tahap ini ditandai dengan pus, invasi leukosit polimorfonuklear, dan deposit fibrin pada permukaan pleura dan di dalam eksudat yang menyebabkan lokulasi. Meskipun mekanisme patofisiologis ini mencegah perluasan fokus infeksi empiema, hal ini menghambat ekspansi paru yang adekuat. Selama tahap ini, terdapat akumulasi leukosit, bakteri, dan debris seluler, bersama dengan peningkatan produksi cairan pleura. Deposisi fibrin di atas pleura viseral dan parietal yang menyebabkan terbentuk lokulasi dapat menghambat drainase efektif melalui *chest tube*. Cairan pleura pada tahap ini memiliki pH dan kadar glukosa yang lebih rendah, dan kadar LDH sering meningkat secara signifikan.^{16,17}
3. Tahap organisasi ditandai dengan penebalan permukaan pleura akibat pertumbuhan fibroblas untuk membentuk membran yang disebut "*pleural peel*." Fenomena ini menghasilkan membran yang tidak elastis dan mengikat paru, diafragma, dan dinding dada, sehingga dapat mengurangi fungsi paru secara signifikan dan dapat membaik seiring waktu jika infeksi terkendali. Cairan pleura pada tahap ini sering kali tebal, terdiri dari pus dan debris seluler. Jika empiema tidak diobati dan

tidak terselesaikan pada tahap ini, dapat terjadi drainase spontan melalui dinding dada (*empiema necessitatis*) atau masuk ke sistem bronkial melalui fistula bronkopleura karena perkembangan tekanan negatif intrapleura.^{16,17}



Gambar 2. Fase dan progresi dari empiema¹⁷

Berbeda dengan tiga tahap empiema parapneumonik ini, empiema primer terjadi ketika ada infeksi langsung pada rongga pleura. Hal ini jarang terjadi dan sering disebabkan kontaminasi langsung dari rongga pleura, atau dapat juga melalui translokasi dari orofaring atau penyebaran hematogen. Empiema primer terjadi sebagai komplikasi penyakit primer pleura atau paru-paru (seperti efusi parapneumonik, efusi tuberkulosis dan maligna).¹⁷ Bakteri menginvasi ruang pleura sebagai peristiwa pencetus, yang langsung mengarah ke tahap fibrinopurulen.^{13,16,17}

Dalam kasus empiema primer, bakteri, komponen bakteri, dan sel secara langsung mempengaruhi sel mesotelial untuk menghasilkan mediator inflamasi. Akumulasi cairan pleura yang meningkat terjadi akibat

peningkatan permeabilitas yang berhubungan dengan mediator inflamasi dan integritas lapisan monolayer mesotelial (apoptosis sel mesotelial) yang menghilang. Mediator pro-inflamasi yang dilepaskan secara lokal menyebabkan rekrutmen dan aktivasi sel inflamasi yang beredar, yang semakin memperkuat reaksi inflamasi di dalam rongga pleura.^{13,16,17}

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis infeksi pleura sering terlambat ditemukan. Pasien akan mengalami gejala awal yang tidak khas seperti batuk tidak produktif, demam subfebrile, dan bau. Setelah >7 hari pasien akan mulai mengeluhkan keluhan berupa sesak napas dan nyeri dada yang terasa seperti tertusuk-tusuk (pleuritic pain). Nyeri ini muncul akibat penumpukan cairan pleura sudah melibatkan pleura parietal yang banyak mengandung pembuluh saraf. Selain itu juga pasien akan lebih nyaman tidur/berbaring ke sisi yang sakit. Pasien dapat muncul dengan tanda infeksi seperti demam dan menggigil, dan batuk dengan sputum yang banyak. Penegakan diagnosis dapat dilakukan ketika evaluasi pada pasien dengan pneumonia bakterial.^{5,18,19}

Tabel 3. Karakteristik cairan pleura

	Efusi Parapneumonia Sederhana	Efusi Parapneumonia Kompleks	Empiema
Cairan pleura	Dapat keruh	Dapat putih (cloudy)	Pus
Marker biokimia	pH >7,30 LDH dapat naik Rasio glukosa pleura/serum glukosa >0,5	pH <7,20 LDH >1.000IU/L Glukosa <35mg/dL	Tidak diketahui
Jumlah sel nukleat	Neutrofil <10.000 μ L	Neutrofil >10.000 μ L	Tidak diketahui
Pewarnaan Gram	Negatif	Dapat positif	Dapat positif
Hasil kultur	Negatif	Dapat positif	Dapat positif

Dikutip dari (1)

Hasil pemeriksaan cairan pleura bergantung kepada perjalanan empiema. Efusi sederhana berhubungan dengan fase eksudatif dan didapatkan penampakan cairan pleura yang keruh. Fase kompleks, yang berhubungan dengan fase fibropurulen, akan didapatkan cairan pleura yang berwarna putih seperti awan (*cloudy*). Apabila telah sampai pada tahap organisasi, maka terjadi empiema dengan hasil cairan pleura yang didapatkan adalah pus. Hasil drainase cairan pleura juga dapat digunakan untuk kultur agar didapatkan organisme penyebab empiema. Karakteristik cairan pleura pada masing-masing fase dijelaskan pada tabel 3. Pemeriksaan makroskopis cairan pleura dapat bervariasi dari warna cairan dan karakter cairan. Diagnosis banding berdasarkan cairan pleura dapat dilihat pada tabel 4.^{1,5,18,19}

Tabel 4. Diagnosis berdasarkan karakteristik cairan pleura.

Warna Cairan	Diagnosa Banding
Kuning pucat	Transudat, <i>pauci-cellular exudate</i>
Merah (darah)	
Hematokrit <5%	Keganasan, BAPE, PCIS, Infarks pulmonum
Hematokrit PF/S >0,5	
Putih (susu)	Trauma
Coklat	Chylothoraks atau efusi kolesterol
Hitam	Efusi perdarahan lama
Kuning kehijauan	Spora atau <i>Aspergillus niger</i>
Kuning atau enteral tube feeding atau Infus vena sentral	Rheumathoid pleurisy Selang makanan telah masuk rongga pleura; Kateter ekstrasvaskuler bermigrasi ke dalam mediastinum/rongga pleura
Karakter Cairan	
Pus	Empiema
Kental	Mesothelioma
Debris	Rheumathoid pleurisy
Keruh	Eksudat inflamasi atau efusi lipid
Anchocy paste	Ruptur abses liver amoeba
Cairan berbau	
Bau busuk	Empiema anaerob
Ammonia	Urinothorax

Dikutip dari (1)

Diagnosis empiema non-TB memerlukan analisis cairan pleura yang menunjukkan hasil pus, kultur cairan positif dan pewarnaan gram positif, kadar laktat dehidrogenase (LDH) yang melampaui 1.000 U/L, atau pH di bawah 7,2. Pada empiema TB, cairan pleura menunjukkan dominasi limfosit dan peningkatan level ADA. Analisis mikrobiologi sering menunjukkan *Mycobacterium tuberculosis* dengan hasil kultur yang positif atau PCR. Pada empiema non-TB, cairan pleura menunjukkan dominasi neutrofil, pH rendah, dan kadar glukosa rendah. Kultur bakteri sering menunjukkan bakteri gram positif atau gram negatif lain. Adapun perbedaan antara empiema TB dan non-TB dapat dilihat di Tabel .^{11,20,,21}

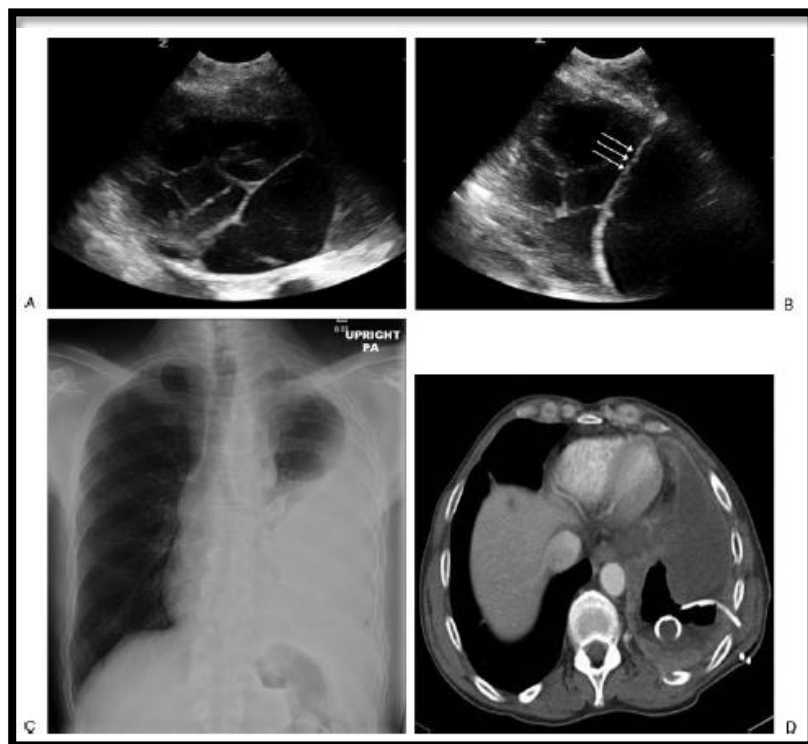
Tabel 5. Perbedaan Empiema TB dan Empiema Non-TB

Kriteria	Empiema TB	Empiema Non-TB
Onset	Timbul secara perlahan	Timbul secara akut
Manifestasi Klinis	Demam Berkeringat di malam hari Nyeri dada pleuritik	Demam tinggi Nyeri dada Sesak napas
Temuan Laboratorium	Efusi pleura limfositik Kadar adenosine deaminase (ADA) yang tinggi (> 40 U/L)	Efusi pleura neutrofilik pH dan kadar glukosa rendah
Temuan Radiologi	Penebalan pleura dan efusi pleura unilateral	Efusi terlokulasi, konsolidasi paru
Agen Penyebab	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Berbagai bakteri, <i>community acquired</i>

Dikutip dari (11)

Hasil pemeriksaan foto toraks infeksi pleura akan tampak mirip dengan penyebab lain dari efusi pleura. Jika terdapat lokulasi, cairan mungkin tidak menunjukkan tanda klasik *meniscus sign* dan dapat

membentuk gambaran lentikular di dinding dada. Gambaran konsolidasi paru dengan efusi, dengan tanda dan gejala klinis infeksi, mengarah pada diagnosis pneumonia dengan efusi parapneumonik. Radiografi USG pleura merupakan modalitas yang cepat, aman dan efektif dalam memastikan cairan pleura dan memperkirakan volume pleura. USG juga dapat membedakan antara cairan pleura dan penebalan, dan membantu thoracocentesis dalam menentukan lokasi optimal untuk diagnostik dan intervensi terapeutik secara real time. Penggunaan USG pleura real-time oleh operator terlatih telah terbukti meningkatkan keamanan pengambilan sampel, dengan pengurangan pneumotoraks iatrogenic.^{1,10,15}



Gambar 3. (A) USG Thoraks menunjukkan multiloculated efusi pleura. (B) Akses untuk drainase efusi pleura. (C) Foto thorax efusi pleura. (D) CT scan thoraks potongan aksial pada efusi pleura¹⁵.

Pemeriksaan CT Scan tidak diperlukan pada tahap efusi sederhana. Fase ini dapat didiagnosis dengan menggunakan foto toraks dan ultrasonografi (USG). USG lebih baik digunakan untuk mendeteksi septa

pada efusi parapneumonia kompleks atau empiema. CT scan harus dipertimbangkan untuk digunakan untuk menentukan penyebab infeksi pleura seperti keganasan, perforasi esofagus, atau terhirup benda asing. Gambaran CT scan empiema terlihat pada gambar 4. *Pleural split sign* adalah peningkatan dan penebalan pleura parietal dan visceral yang dipisahkan oleh cairan pleura sehingga kedua lapisan pleura terlihat. Gelembung gas yang mengendap di dalam cairan pleura sebelum dilakukan intervensi menunjukkan mikroorganisme. Posisi gas yang terpisah juga dapat digunakan untuk menyimpulkan sekat, yang sering tidak terlihat pada CTScan.^{1,10,15}



Gambar 4. CT scan pasien empiema¹⁵.

2.1.5 Tatalaksana

Tujuan dari penatalaksanaan empiema adalah eradikasi infeksi, mengembalikan sirkulasi cairan pleura normal, paru-paru dapat mengembang, dan mengembalikan fungsi respirasi normal. Terapi awal terdiri dari pemberian oksigen jika dibutuhkan, terapi cairan pada kasus dehidrasi, antipiretik, analgesik dan antibiotik. Terapi spesifik untuk empiema terdiri dari terapi konservatif sampai Tindakan pembedahan.

Terapi empiema mencakup tiga hal yaitu pemberian antibiotic yang sesuai, pemberian agen fibrinolitik dan tahap akhir adalah pembedahan.^{1,19,22}

a. Pemberian antibiotik

Semua kategori efusi harus diobati dengan antibiotik empirik yang dimulai sedini mungkin dan berdasarkan hasil kultur. Regimen antibiotik dipilih dengan mempertimbangkan apakah termasuk infeksi *Community Aquired Pneumoniae* (CAP) atau *Hospitalized Aquired Pneumoniae* (HAP), bakteri anaerob, karakteristik pasien, pola mikrobiologi setempat dan aktivitas antibiotik dalam cairan pleura. Regimen penatalaksanaan untuk komplikasi efusi parapneumonia atau empiema harus mencakup infeksi bakteri anaerob. Obat-obatan yang memiliki penetrasi terbaik kedalam rongga pleura adalah aztreonam, klindamisin, siprofloksasin, sefalosporin dan penisilin. Penisilin dan sefalosporin menunjukkan penetrasi yang baik ke dalam rongga pleura. Penetrasi kuinolon lebih baik dari pada penisilin. Konsentrasi sefalosporin stabil dan menetap didalam cairan pleura.^{4,23}

Pemakaian aminoglikosida lebih baik dihindari terutama untuk terapi empiema, karena aminoglikosida memiliki penetrasi yang buruk di dalam rongga pleura dan tidak efektif dengan keadaan cairan pleura yang bersifat asam dan purulen. Berdasarkan organisme penyebab bakteri anaerob, gram negatif aerob dan *staphylococcus*, terapi antibiotik empiris untuk empiema diberikan berupa terapi Tunggal dengan imipenem, ticarcilin, asam klavulanat atau terapi kombinasi dengan klindamisin dan ceftazidime atau klindamisin dan aztreonam. Golongan antibiotik beta laktam tetap merupakan pilihan untuk infeksi *pneumococcal* dan *streptococcus milleri*. Golongan aminoglikosida dapat diberikan bila cairan berbau busuk atau pengecatan gram positif.^{4,23}

Klindamisin oral atau penisilin harus tetap diberikan selama waktu pengobatan setelah antibiotika parenteral dihentikan, karena kebanyakan empiema disebabkan bakteri anaerob. Pemilihan antibiotik empirik untuk CAP adalah sefalosporin generasi ke-2 atau golongan penisilin yang akan mengcover bakteri *pneumococcus*, *staphylococcus aureus* dan

haemophilus influenza. Antibiotika yang diberikan pada empiema yang terjadi setelah operasi dan trauma adalah antibiotika spektrum luas untuk bakteri gram positif, negatif dan anaerob seperti penisilin antipseudomonal (piperacillin-tazobactam dan ticarcillin-asam klavulanat), karbapenem atau sefalosporin generasi ke-3.^{4,23}

Rekomendasi penatalaksanaan efusi pleura TB adalah regimen inisial Rifampisin (R), INH (H), Pyrazinamid (Z), dan Etambutol (E) selama 2 bulan kemudian dilanjutkan dengan R dan H selama 4 bulan. Empiema TB harus mendapat terapi RHZE dengan dosis maksimal. Pemeriksaan kultur dan tes kepekaan antibiotik harus dilakukan untuk melihat sensitifitas bakteri patogen dan diperlukan untuk mengukur konsentrasi masing-masing obat didalam cairan pleura sehingga dapat mengurangi penebalan pleura, sensitivitas obat dan resistensi obat.^{4,23}

Lama pengobatan tergantung dari bakteri penyebab, efektivitas drainase dan perbaikan gejala. Menurut Baumer antibiotika oral diberikan selama 1-4 minggu dan dapat lebih lama jika penyakit masih ada. Pemberian antibiotika diteruskan sampai pasien tidak demam, leukosit normal, cairan yang dihasilkan <50 ml/ hari dan perbaikan gambaran radiologis. Hal ini juga dikemukakan oleh Banga dkk bahwa lama pemberian antibiotika dapat diberikan selama 3 sampai 6 minggu. Proses penyembuhan selalu membutuhkan waktu lebih dari 2 minggu dan petanda serum inflamasi seperti *C reactive protein* (CRP) dapat digunakan sebagai monitor terutama pada kasus yang belum jelas.^{4,23}

b. Pemberian Fibrinolitik

Penggunaan fibrinolitik intrapleura menjadi terapi standar di banyak negara. Fibrinolitik dimasukkan kedalam cavum pleura melalui *chest drain* untuk melisiskan fibrin dan membersihkan stoma limfatik sehingga mengurangi oklusi selang oleh debris, membuat drainase cairan pleura lebih baik dan memperbaiki kembali sirkulasi pleura. Penggunaan *fibrinolitik intrapleura* (streptokinase, urokinase dan alteplase) memberikan keuntungan yang signifikan baik pada anak maupun dewasa, dengan

mengurangi lama perawatan di rumah sakit, panas badan, lama pemakaian drainase pleura dan tindakan pembedahan. Penggunaan streptokinase intrapleura pada empiema karena TB merupakan strategi untuk mempertahankan fungsi paru dan mengurangi tindakan pembedahan pada pasien empiema stadium lanjut.^{4,23}

Metode penggunaan injeksi streptokinase adalah melarutkan streptokinase dalam 100 ml larutan garam fisiologis dan dimasukkan ke dalam rongga pleura melalui *intercostals tube drainage* (ICTD). Selang di klaim selama 4 jam dan posisi pasien diubah-ubah agar streptokinase merata ke seluruh rongga pleura. Satu siklus terdiri dari 3 dosis, pemberian diulang tiap 12 jam tergantung dari respons dan kebutuhan. Siklus ini dapat diulang dengan jarak interval 24 jam dengan dosis rata-rata perhari 375.000 IU/hari.¹⁹ Penggunaan streptokinase secara rutin tidak direkomendasikan.² Pemakaian streptokinase *purified* tidak menimbulkan efek samping sistemik (perdarahan). Efek samping lain dapat berupa demam, menggigil, reaksi alergik dan perdarahan. Kontra indikasi streptokinase berupa hipersensitif terhadap streptokinase dan fistula bronkopleura.^{4,23}

c. Pembedahan

Tindakan drainase di indikasikan pada empiema, efusi pleura terlokulasi yang luas, efusi parapneumonia dengan pH < 7,20, glukosa kurang dari 60mg/dl, atau ditemukan kuman pada pengecatan ataupun kultur. Pilihan pembedahan selang torakostomi, dekortikasi dan *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS). *Mini thoracotomy* merupakan prosedur debridement yang dilakukan melalui insisi kecil yang mirip dengan VATS, tetapi selang torakostomi merupakan prosedur pembedahan, yang meninggalkan scar linear kecil disepanjang garis costae. Dekortikasi melibatkan pelepasan lapisan pleura yang menebal dan irigasi cavum pleura melalui insisi posterolateral yang luas. VATS merupakan metode dekortikasi kurang invasif pada anak yang akan mentoleransi ventilasi paru tunggal selama anestesi.^{15,24}

VATS mencakup debridemen material piogenik fibrinosa, membebaskan lokulasi dan drainase pus dari cavum pleura melalui 2-3 insisi kecil. Dibandingkan thoracotomy terbuka. Beberapa literatur menyebutkan kelebihan penggunaan VATS dibandingkan thoracotomy terbuka yaitu terdapat perbaikan kontrol nyeri pasca operasi, waktu rawatan lebih pendek, lebih sedikit kehilangan darah, lebih sedikit gangguan pernapasan, dan pengurangan komplikasi pasca operasi termasuk kematian 30 hari. Faktor lain yang mendukung pendekatan VATS adalah biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan torakotomi terbuka.^{15,24}

2.2 Pemeriksaan Analisa Cairan Pleura

2.2.1 Makroskopik Cairan Pleura

Secara makroskopik dari cairan pleura dapat membantu menentukan etiologi. Tampilan cairan seperti susu merupakan tanda khas untuk chylothorax. Tampilan nanah merupakan bukti empiema. Tampilan darah pada cairan efusi lebih sering terjadi akibat proses keganasan (selama perdarahan tidak disebabkan akibat trauma).²⁵ Cairan pleura yang kemerahan menunjukkan akumulasi darah yang dapat berasal dari keganasan, trauma, atau embolisasi paru. Cairan pleura yang tampak kecoklatan menunjukkan bahwa darah telah ada dalam waktu lama. Pada kondisi hemotoraks, hematokrit cairan efusi harus diperiksa.²⁶

Cairan pleura yang kehitaman menunjukkan infeksi pleura akibat *Aspergillus niger* atau *Rhizopus oryzae*, atau setelah perdarahan masif akibat karsinoma metastatik dan melanoma. Cairan pleura yang keruh dapat terjadi akibat pyothorax atau peningkatan kandungan lipid (chylothorax atau pseudochylothorax). Chylothorax dapat dibedakan dari empiema dengan sentrifugasi. Cairan chylous akan tetap seperti susu, tetapi cairan empiema memberikan supernatan yang jernih. Bau cairan pleura dapat digunakan untuk memperkirakan etiologi. Bau busuk menunjukkan infeksi bakteri anaerob pada ruang pleura dan bau seperti

urin dapat disebabkan urinothorax. Tampakkan cairan pleura yang lebih cair menandakan efusi tersebut merupakan transudate.²⁷

2.2.2 pH Cairan Pleura

Normal pH cairan pleura berkisar 7,46. pH kurang dari 7,30 menunjukkan proses inflamasi atau infiltrasi. Efusi malignant sering memiliki pH cairan pleura di atas 7,30. pH cairan pleura dapat berkurang menjadi kurang dari 7,20 akibat beberapa kondisi, seperti: efusi parapneumonik kompleks, ruptur esofagus, pleuritis reumatoid, pleuritis tuberkulosis, efusi pleura maligna, hemotoraks, asidosis sistemik, paragonimiasis, lupus pleuritis, atau urinothorax. Penurunan pH cairan pleura terjadi akibat akumulasi asam laktat dan karbon dioksida dalam cairan pleura. pH cairan pleura dapat digunakan untuk menentukan pemasangan *chest tube* pada pasien dengan efusi parapneumonik. Jika pH lebih rendah dari 7,2, drainase pleura harus segera dipasang pada kasus efusi parapneumonik. pH cairan pleura yang rendah dapat menjadi indikator peningkatan inflamasi pada efusi pleura parapneumonik sehingga dibutuhkan drainase.^{26,28}

2.2.3 Protein Cairan Pleura

Dalam membedakan antara transudat dan eksudat dapat menggunakan hitung sel, bekuan dalam cairan dan berat jenis. Saat sekarang ini sudah dikembangkan pemeriksaan konsentrasi protein cairan pleura, yaitu dengan cut-off point 30 g/L yang dapat membedakan antara transudat dan eksudat. Kadar protein cairan pleura > 30 g/L menunjukkan eksudat.^{26,28} Kadar protein cairan pleura lebih dari 5.0 g/dL dapat ditemukan pada kasus pleuritis tuberkulosis. Kadar protein cairan pleura yang sangat rendah (<0,5 g/dL) dapat ditemukan pada kasus urinothorax, efusi sekunder akibat dialisis peritoneal, atau kebocoran cairan serebrospinal ke rongga pleura.²⁶

2.2.4 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 torakosentesis diagnostik karena kadar LDH dalam cairan pleura mencerminkan derajat peradangan di ruang pleura. Jika konsentrasi LDH cairan pleura meningkat pada torakosentesis serial, derajat peradangan di ruang pleura dianggap memburuk dan dokter harus lebih agresif dalam menegaskan diagnosis. Di sisi lain, jika kadar LDH cairan pleura menurun pada torakosentesis serial, penyakit pleura dianggap sembuh dan pasien diindikasikan untuk dilakukan observasi. Pada konsentrasi LDH > 200 IU merupakan efusi maligna atau parapneumonik.²⁶

2.2.5 Glukosa Cairan Pleura

Konsentrasi glukosa dalam cairan pleura sama seperti di dalam darah. Konsentrasi glukosa yang rendah mungkin menunjukkan koeksistensi dari dua kelainan yaitu penebalan dan infiltrasi pleura yang menyebabkan gangguan difusi glukosa ke dalam rongga pleura dan peningkatan aktivitas metabolik yang menyebabkan peningkatan penggunaan glukosa di dalam rongga pleura. Kadar glukosa harus diukur pada semua efusi pleura eksudatif yang sulit terdiagnosis. Kadar glukosa cairan pleura yang rendah (<60 mg/dL atau 3,3 mmol/L) menunjukkan efusi parapneumonik, efusi maligna, efusi tuberkulosis, empiema, efusi rheumatoid, hemotoraks, paragonimiasis, atau granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis.^{26,28}

2.2.6 Mikroskopik Cairan Pleura

Adapun pemeriksaan mikroskopik cairan pleura meliputi :²⁸

- Polymorphonuclear cells (PMNs) > 50% ditemukan pada parapneumonia, pulmonary embolism, pankreatitis.
- Lymphocyte > 50% ditemukan pada kanker, tuberkulosis, jamur atau pasca bedah toraks
- Eosinophil > 10% ditemukan pada hematotoraks, reaksi obat, asbestos, infeksi parasite, dan Churg-Strauss

2.3 Pemeriksaan ADA

ADA merupakan enzim T-limfosit dominan mengkatalisis konversi *adenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *deoxyinosine* pada jalur katabolisme purin. Enzim ADA berperan pada proliferasi dan differensiasi limfosit, terutama limfosit T dan juga berperan pada pematangan monosit dan mengubah menjadi makrofag. Kondisi yang memicu sistem imun seperti infeksi MTb dapat meningkatkan jumlah produksi ADA di area infeksi. Kadar ADA meningkat pada tuberkulosis karena stimulasi limfosit T oleh antigen-antigen mikobakteria. Enzim ini telah banyak diteliti sebagai penanda biokimia dalam cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura tuberkulosis.²⁹⁻³²

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. 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 ADA2.²⁹⁻³²

Pada tahun 1978 Piras dkk melaporkan manfaat dari pemeriksaan kadar ADA dalam cairan pleura, dimana banyak penelitian telah mengevaluasi kinerja ADA pada cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB. Terdapat 4 meta-analisis dengan total 77 penelitian yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Semua meta-analisis serupa menunjukkan kinerja ADA pada cairan pleura untuk diagnostik efusi pleura TB sangat baik. Penelitian dengan sampel terbesar dari 4 meta-analisis ini mengevaluasi 2.796 pasien dengan efusi pleura TB dan 5.297 pasien efusi pleura non-TB, menunjukkan sensitivitas sebesar 92% dan spesifisitas sebesar 90%. Nilai titik potong ADA pada cairan pleura yang paling diterima secara luas adalah 40 U/L. Semakin tinggi kadar ADA maka semakin besar kemungkinan seorang pasien menderita efusi pleura TB sedangkan,

apabila kadar ADA yang rendah pada torakosentesis berulang maka kuat dugaan bahwa pasien tidak menderita efusi pleura TB.²⁹

Di Indonesia, terdapat hanya 1 penelitian tentang peranan ADA cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB yang sudah dipublikasi. Pada tahun 2006 Feriadi Suwarna melakukan penelitian uji diagnostik penggunaan ADA cairan pleura pada efusi pleura TB dengan hasil sensitivitas ADA sebesar 75%, spesifisitas ADA 50%, nilai prediksi positif 75%, nilai prediksi negatif 50%, rasio kemungkinan positif 1,5 dan rasio kemungkinan negatif 0,5.²⁵ Di daerah dengan prevalensi TB tinggi tingkat ADA cairan pleura >40 IU/L sangat mendukung diagnosis TB, sebaliknya kadar ADA cairan pleura rendah memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi.⁸

Kadar ADA yang tinggi dalam cairan pleura dianggap sebagai penanda yang berguna untuk diagnosis efusi pleura tuberkulosis, terutama pada pasien dengan efusi pleura eksudatif dan limfositik di daerah dengan beban tuberkulosis yang tinggi. Pasien-pasien ini dapat mulai diobati dengan terapi antituberkulosis secara empiris jika tidak ada pemeriksaan lain yang dapat memberikan diagnosis yang pasti. Kadar ADA yang rendah dalam cairan pleura dapat membantu mengecualikan efusi pleura tuberkulosis, terutama pada pasien dengan probabilitas pra-tes yang rendah. Pasien-pasien ini memerlukan pemeriksaan tambahan untuk menentukan etiologi dari efusi pleura.²⁹⁻³²

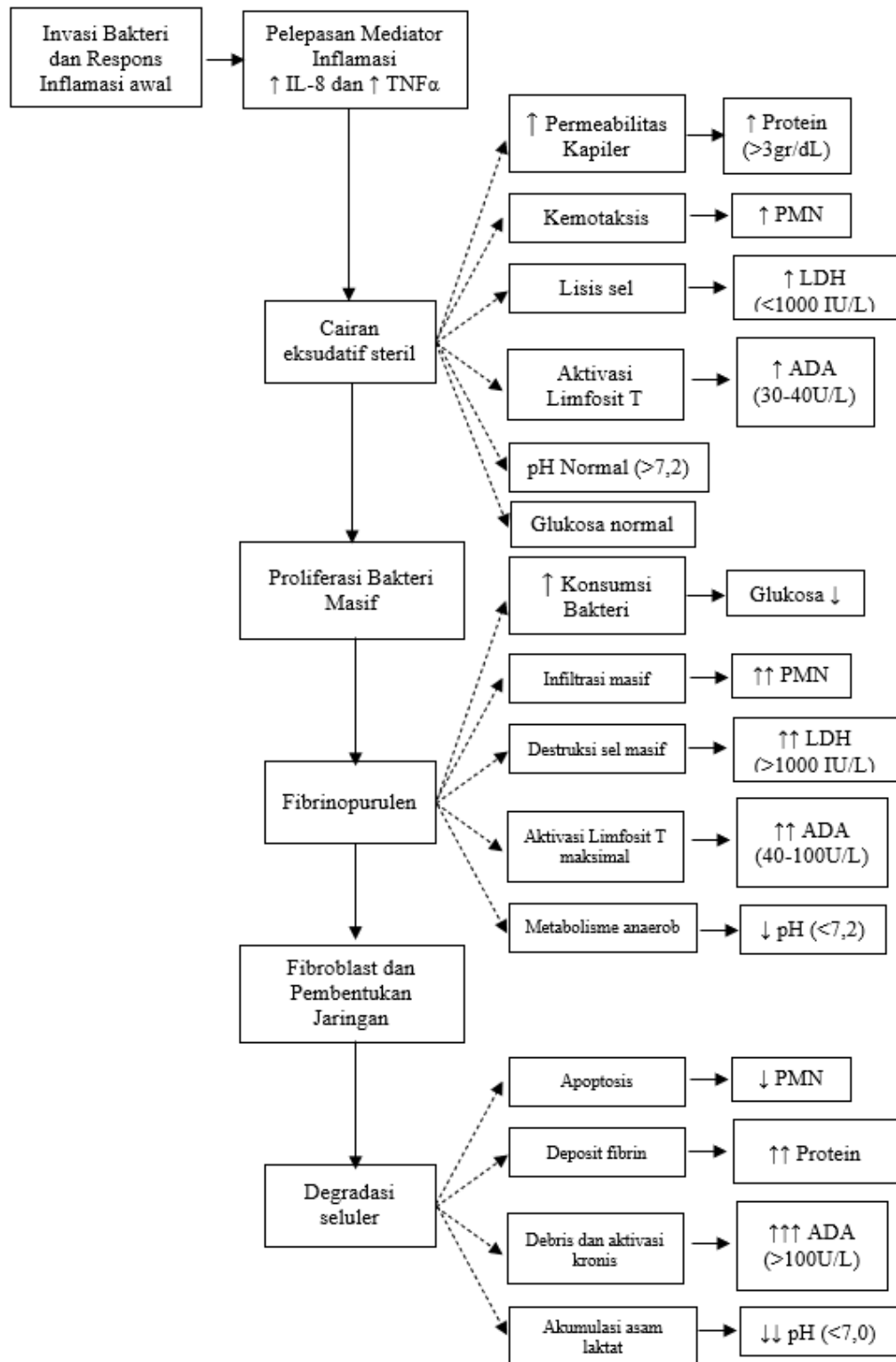
Tabel 6. Tes cairan pleura rutin untuk efusi pleura.

Tes	Nilai Tes	Kecurigaan diagnosis
Adenosine deaminase (ADA)	> 40 U/L (667 nakt/L)	Tuberkulosis (>90%), empiema (60%), efusi parapneumonic kompleks (30%), keganasan (5%), rheumatoid arthritis
Sitologi	Positif	Keganasan
Glukosa	> 60mg/dL	Efusi parapneumonik kompleks atau empiema, tuberkulosis (20%), keganasan (<10%), artritis reumatoid
LDH	> 2/3 batas atas normal LDH	Setiap kondisi yang menyebabkan eksudat

serum		
Ratio LDH cairan efusi dengan serum	> 0.6	Setiap kondisi yang menyebabkan eksudat
Ratio protein cairan dengan serum	> 0.5	Setiap kondisi yang menyebabkan eksudat
Hitung sel darah putih	>10.000/mm ³	Empiema atau eksudat lain
Lymphocytes	>50%	Keganasan, tuberkulosis, emboli pulmoner, operasi bypass coroner
Neutrophils	>50%	Efusi parapneumonic, emboli pulmoner, penyakit abdomen

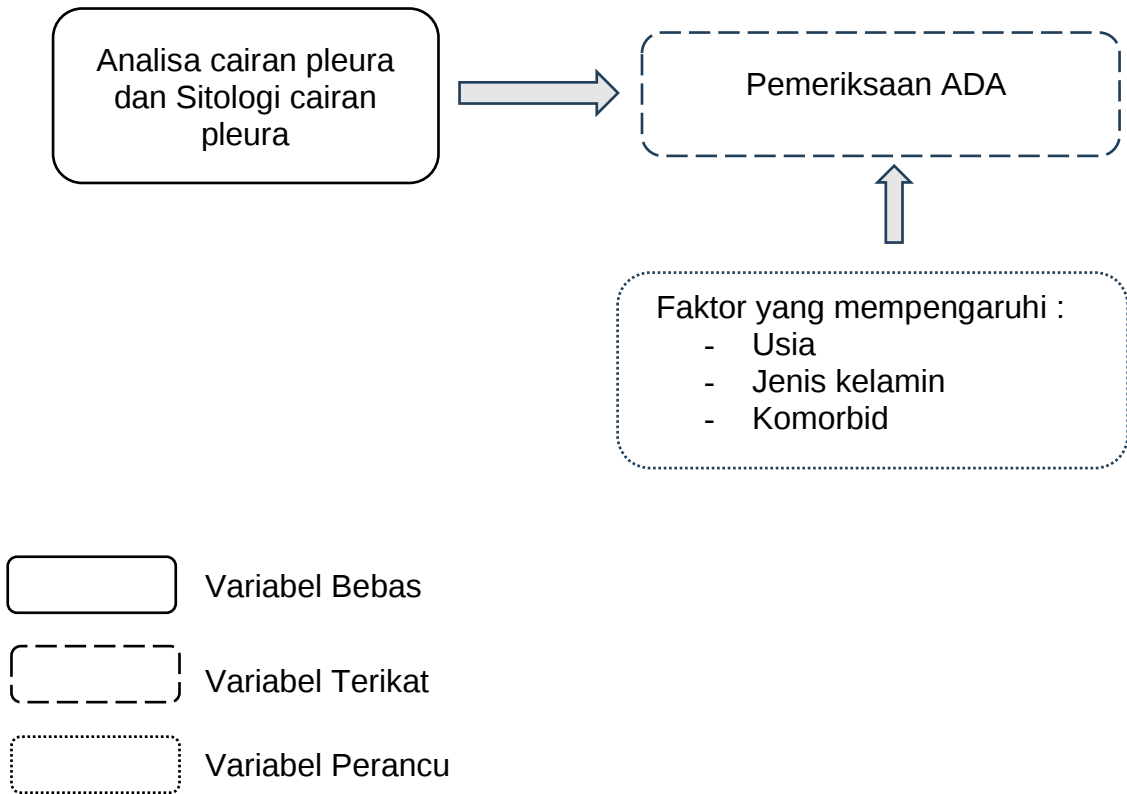
Dikutip dari (26)

2.4. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep