

Karakteristik Pasien Efusi Pleura Non-Maligna di RSUD Dr. Zainoel Abidin Tahun 2019

Characteristics of Patients with Non-Malignant Pleural Effusion in dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh in 2019

Teuku Romi Imansyah Putra¹, Price Maya², Maryatun Hasan^{1,2}, Agung Pranata¹, Safira Salsabila³, Hesti Anandini Sariningrum³

¹Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala / RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

³Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Korespondensi:

Teuku Romi Imansyah Putra. Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Jln. Teuku Tanoh Abee, Kopelma Darussalam, Kec. Syiah Kuala, Kota Banda Aceh, Aceh 24415. Email: teukuromiabubakar@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Efusi pleura merupakan akumulasi cairan patologis dalam ruang pleura yang masih menjadi penyebab utama *distress* pernapasan di seluruh dunia dan dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit, baik yang berasal dari pleura, paru-paru maupun ekstrapulmoner. Morbiditas dan mortalitas efusi pleura secara langsung berkaitan dengan penyebab yang mendasarinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien, etiologi, lokasi dan jenis cairan, penyakit komorbid, serta jenis bakteri yang menginfeksi pasien efusi pleura non-maligna.

Metode. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan data sekunder berupa rekam medis periode Januari hingga Desember 2019 di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Sampel penelitian diambil dengan menggunakan metode *total sampling*.

Hasil. Dari 118 pasien efusi pleura non-maligna, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (66,9%) dengan proporsi usia tertinggi yaitu 46-55 dan >65 tahun pada laki-laki sedangkan pada perempuan yaitu 56-65 tahun. Pneumonia menjadi etiologi efusi pleura non-maligna terbanyak. Eksudat merupakan jenis cairan pleura yang paling banyak ditemukan (72,9%) dan lokasi efusi yang paling sering adalah *hemithorax* dekstra (53,4%). Sebanyak 104 pasien memiliki penyakit penyerta dengan penyakit terbanyak yaitu tuberkulosis (11,3%). Hasil pemeriksaan kultur cairan pleura menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri pada 33 pasien dengan jenis bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus hominis* (22,9%).

Kesimpulan. Efusi pleura non-maligna secara umum bersifat eksudat dengan pertumbuhan bakteri paling sering adalah *Staphylococcus hominis*

Kata Kunci: Efusi pleura non-maligna, karakteristik, komorbid, kultur

ABSTRACT

Introduction. Pleural effusion occurs when there is a pathological process causing fluid to accumulate in the pleural cavity. Pleural effusion is still the main cause of respiratory distress and can also be caused by many diseases either from pleural, lungs, or even extrapulmonary problems. The morbidity and mortality of this condition are directly associated with the underlying causes. The aim of this study is to investigate the profile of the patients, etiology, location, fluid characteristics, comorbidities, and also the bacteria pattern of non-malignant pleural effusion.

Methods. This is a retrospective descriptive study that used patient's medical records from January to December 2019 in Zainoel Abidin Hospital, Banda Aceh as the source of data for this study.

Results. There were 118 patients with non-malignant pleural effusion from January to December 2019. In this study, it was found that the highest gender was male (66.9 %) and in the age group of 46-55 and >65 years old in male, and 56-66 years old in female. The most frequent etiology of non-malignant pleural effusion was pneumonia. The majority (72.9%) of pleural effusion were exudate and mostly happened in the right lung (53.4%). Comorbidities were found in 104 patients and the main comorbidity was tuberculosis (11.3%). The result of the pleural fluid culture test showed that there were 33 samples with positive results. *Staphylococcus hominis* was the bacteria found in most of the isolates (22.9%).

Conclusion. Non-malignant pleural effusions are generally exudates with *Staphylococcus hominis* being the most common bacterial growth

Keywords: Characteristics, comorbidities, culture, non-malignant pleural effusion

PENDAHULUAN

Efusi pleura merupakan akumulasi cairan patologis dalam ruang pleura yang masih menjadi penyebab utama distress pernapasan di seluruh dunia.^{1,2} Efusi pleura non-maligna merupakan penyakit yang dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, baik yang berasal dari pleura, paru-paru, maupun ekstrapulmoner. Penyebab efusi pleura non-maligna yang paling umum adalah gagal jantung kongestif (*congestive heart failure* – CHF) dan pneumonia.²

Diperkirakan sekitar 1,5 juta penduduk Amerika Serikat didiagnosis dengan efusi pleura setiap tahunnya.^{2,3} Sementara CHF sendiri bertanggung jawab atas sepertiga dari semua kasus efusi pleura di Amerika Serikat.⁴ Efusi akibat pneumonia terjadi pada 15-44% pasien pneumonia yang dirawat di rumah sakit.⁵ Diperkirakan sekitar satu juta pasien kondisinya berkembang menjadi efusi parapneumonik per tahunnya di Amerika Serikat.⁶ Sedangkan, efusi pleura non-maligna diperkirakan memiliki insiden tahunan sebesar 200.000 di Inggris.⁷

Hasil penelitian di salah satu rumah sakit di India pada tahun 2017 melaporkan 1.000 pasien efusi pleura dengan tuberkulosis sebagai penyebab terbanyak dan malignansi sebagai penyebab terbanyak kedua.⁸ Penelitian terhadap 119 pasien efusi pleura di Indonesia, melaporkan karakteristik efusi pleura paling banyak berupa cairan eksudat sebesar 87%, dengan penyebab terbanyak tuberkulosis (42%). Sementara cairan transudat hanya dilaporkan sebesar 13%, paling banyak disebabkan oleh gagal jantung, diikuti sirosis hepatitis, serta gagal ginjal.⁹ Efusi pleura pada pasien dengan CHF merupakan tanda penyakit yang berat dan memiliki hampir dua kali lipat risiko kematian dibandingkan dengan pasien CHF dengan klasifikasi *The New York Heart Association* (NYHA) kelas IV.¹⁰

Morbiditas dan mortalitas efusi pleura berkaitan dengan penyebab yang mendasarinya.^{1,11,12} Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan guna mengetahui profil pasien, etiologi, lokasi dan jenis cairan, penyakit komorbid, serta jenis bakteri yang menginfeksi pasien efusi pleura non-maligna.

METODE

Penelitian deskriptif dengan pendekatan studi retrospektif dilakukan pada pasien efusi pleura yang dirawat inap di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh pada Januari 2019 hingga Desember 2019. Penelitian ini menggunakan data rekam medis yang dilengkapi dengan data hasil pemeriksaan radiologi berupa foto toraks atau USG toraks, analisis cairan pleura, dan kultur cairan pleura.

Sampel dipilih dengan menggunakan teknik *total sampling* dengan kriteria eksklusi berupa pasien efusi pleura yang disebabkan oleh malignansi.

Variabel dalam penelitian ini adalah karakteristik pasien efusi pleura non-maligna yang mencakup etiologi, usia, jenis kelamin, hasil kultur cairan pleura, penyakit komorbid, jenis cairan efusi pleura, dan lokasi efusi pleura. Penentuan jenis cairan efusi pleura menggunakan kriteria klasik oleh Light⁷ yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas mendekati 100% dalam mengidentifikasi cairan eksudat. Dilakukan pemeriksaan protein total serum, protein total cairan pleura, laktat dehidrogenase (LDH) serum, dan LDH cairan pleura. Cairan bersifat eksudat apabila memenuhi kriteria: (i) rasio protein cairan pleura : serum lebih dari 0,5; (ii) aktivitas LDH cairan pleura lebih dari 200 U/L (2/3 batas atas nilai normal serum); dan (iii) rasio LDH cairan pleura : serum lebih dari 0,6.¹³

Dikarenakan keterbatasan data yang diperoleh, penelitian ini juga menggunakan pemeriksaan lain untuk membedakan antara transudat dan eksudat, yaitu ada atau tidaknya bekuan dalam cairan, kadar glukosa, konsentrasi protein cairan pleura dengan *cut-off point* 30 g/L, dan gradien albumin. Kadar glukosa pada cairan pleura lebih dari 5,3 mmol/L (95 mg/dl) sangat mungkin bersifat transudat. Kadar glukosa yang rendah sering ditemukan pada cairan eksudat yang disebabkan oleh infeksi bakteri (*empyema*) dan tuberkulosis. Kadar protein cairan pleura >30 g/L menunjukkan adanya eksudat.¹³ Gradien albumin 12 g/L atau kurang juga menunjukkan adanya eksudat.¹⁴

Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara univariat untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala RSUD dr. Zainoel Abidin.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan 310 kasus efusi pleura yang dilakukan pemeriksaan analisis cairan pleura. Hasil penelusuran pada Instalasi Rekam Medis RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh mendapati 118 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan karakteristik berdasarkan usia dan jenis kelamin seperti tersaji pada **Tabel 1** dan karakteristik etiologi disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2 menunjukkan penyebab utama efusi pleura non-maligna di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah penyakit infeksi. Pada infeksi non-spesifik yang ditemukan pada 18 orang subjek merupakan jenis infeksi campuran yang belum dilakukan konfirmasi etiologi utama

dari infeksi tersebut.

Berdasarkan data hasil kultur cairan pleura pada **Tabel 3** didapatkan bahwa dari 118 pasien, hanya terdapat 33 isolat yang menunjukkan pertumbuhan bakteri. Tidak adanya pertumbuhan bakteri dapat disebabkan karena pasien telah mendapat terapi antibiotik, atau infeksi disebabkan oleh bakteri *fastidious* yang memerlukan kondisi inkubasi khusus dengan kadar oksigen yang tinggi atau suplemen pertumbuhan lainnya, atau disebabkan mikroorganisme lain selain bakteri. Distribusi bakteri dari hasil kultur cairan pleura menunjukkan *Staphylococcus hominis* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan yaitu sebanyak 8 isolat (22,9%).

Tabel 4 menunjukkan bahwa dari 118 pasien, 104 di antaranya memiliki penyakit komorbid, dengan 86 di antaranya memiliki >2 komorbid. Jenis komorbid terbanyak adalah tuberkulosis dengan 43 pasien (11,3%), diikuti dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 sebanyak 36 pasien (9,4%), dispepsia sebanyak 26 pasien (6,8%), pneumonia sebanyak 26 pasien (6,8%), gagal jantung kongestif sebanyak 19 pasien (5,0%), dan hipoalbuminemia sebanyak 18 pasien (4,7%). Komorbid lainnya yang ditemukan pada pasien antara lain anemia, penyakit paru obstruktif kronis, gagal ginjal kronis, hipertensi, sepsis, infeksi saluran kemih, malnutrisi, *acute kidney injury*, *chronic myeloid leukemia*, asites, hepatitis B kronis, hipokalemia, pendarahan saluran makanan bagian atas, atelektasis paru, sirosis hepatitis, syok sepsis, edema paru akut, kanker payudara, kista ginjal, limfoma hodgkin, ulkus dekubitus, dan disfungsi diastolik.

Tabel 5 menunjukkan jenis cairan pleura yang paling umum ditemukan pada pasien dengan efusi pleura non-malignan adalah eksudat sebanyak 86 pasien (72,9%) dan transudat sebanyak 32 pasien (22,7%). Lokasi efusi pleura non-malignan lebih sering dijumpai pada hemitoraks dekstra yaitu sebanyak 63 pasien (53,4%) diikuti dengan sinistra sebanyak 38 pasien (32,2%), dan bilateral sebanyak 17 pasien (14,4%) (**Tabel 6**).

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan usia dan jenis kelamin

Usia	Laki-Laki, n (%)	Perempuan, n (%)	Total, n (%)
17-25	11 (9,3)	4 (3,4)	15 (12,7)
26-35	11 (9,3)	5 (4,2)	16 (13,6)
36-45	10 (8,5)	6 (5,1)	16 (13,6)
46-55	17 (14,4)	9 (7,6)	26 (22,0)
56-65	13 (11,0)	11 (9,3)	24 (20,3)
>65	17 (14,4)	4 (3,4)	21 (17,8)

Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan etiologi

Etiologi	Jumlah, n (%)
Infeksi	95 (80,5)
Pneumonia	40 (42,1)
Tuberkulosis	37 (38,9)
Infeksi non-spesifik	18 (18,9)
Non Infeksi	23 (19,5)
Gagal jantung kongestif	9 (39,1)
Gagal ginjal kronis	4 (17,4)
Hipoalbuminemia	4 (17,4)
Gagal jantung akut	3 (13,0)
Sirosis hepatitis	3 (13,0)

Tabel 3. Karakteristik pasien berdasarkan hasil kultur cairan pleura dan distribusi bakteri

Pertumbuhan bakteri	Jumlah, n (%)
Terdapat pertumbuhan bakteri	33 (28,0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	8 (22,9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (11,2)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (8,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (8,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (5,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,7)
Gram-positive rods	2 (5,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (5,7)
<i>Acinetobacter junni</i>	1 (2,9)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,9)
Jamur patogen <i>Cryptococcus laurentii</i>	1 (2,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,9)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,9)
Tidak ada pertumbuhan bakteri	85 (72,0)

Tabel 4. Karakteristik pasien berdasarkan komorbid

Komorbid	Jumlah, n (%)
Tanpa komorbid	14 (11,9)
Dengan komorbid	
1 komorbid	18 (15,3)
>2 komorbid	86 (72,9)

Tabel 5. Karakteristik pasien berdasarkan jenis cairan pleura

Etiologi	Jenis cairan		Total, n (%)
	Eksudat (n)	Transudat (n)	
Infeksi	79	22	101 (85,6)
Non-Infeksi	7	10	17 (14,4)

Tabel 6. Karakteristik Pasien Berdasarkan Lokasi Cairan Pleura

Etiologi	Lokasi efusi			Total
	Dekstra	Sinistra	Bilateral	
Infeksi	59	34	8	101
Non-Infeksi	4	4	9	17
Total	63	38	17	118

DISKUSI

Distribusi pasien efusi pleura non-maligna berdasarkan etiologinya menunjukkan bahwa penyebab utama efusi pleura non-maligna di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh adalah penyakit infeksi. Hasil yang sama didapatkan pada penelitian Walker, dkk.¹⁵ di Bristol, Inggris. Etiologi lain seperti gagal jantung kongestif, hipoalbuminemia, gagal ginjal kronis, gagal jantung akut, dan sirosis hepatis juga didapatkan dalam penelitian ini. Penyakit-penyakit tersebut telah diketahui dapat menyebabkan efusi pleura. Mayoritas pasien efusi pleura non-malignan adalah laki-laki dengan yaitu sebanyak 79 pasien (66,9%), sedangkan pasien wanita berjumlah 39 pasien (33,1%). Hal serupa didapatkan dalam penelitian Walker, dkk.¹⁵ yang menyatakan bahwa mayoritas kasus efusi pleura non-maligna berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 69%.

Hasil ini juga sejalan dengan hasil penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia seperti di RSUP Sanglah Bali, RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUP H. Adam Malik Medan, dan RSUD Raden Mattaher Jambi yang juga melaporkan bahwa penderita efusi pleura terbanyak berjenis kelamin laki-laki.¹⁶⁻¹⁹ Perbedaan hasil didapatkan pada penelitian di Padang yang menyebutkan bahwa penderita efusi pleura terbanyak berjenis kelamin perempuan (60,9%).²⁰ Sedangkan, penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru menyatakan jumlah penderita efusi pleura baik laki-laki maupun perempuan berjumlah sama banyaknya, yaitu 83 pasien.²¹ Lebih tingginya efusi pleura pada pasien laki-laki dapat disebabkan oleh faktor predisposisi yang mana laki-laki lebih sering merokok dan bekerja di luar rumah dibandingkan perempuan.²² Meskipun beberapa penyebab efusi pleura memiliki predileksi jenis kelamin, secara garis besar tidak ada perbedaan insiden efusi pleura berdasarkan jenis kelamin.²³ Pada penelitian ini didapatkan pasien efusi pleura non-maligna dengan jumlah tertinggi berada pada rentang usia 46-55 dan >65 tahun pada pasien laki-laki. Sedangkan, pada pasien perempuan berada pada kelompok usia 56-65 tahun. Penelitian di RSUP H. Adam Malik Medan oleh mendapatkan rerata usia subjek >30 tahun, dengan penyebab terbanyak adalah tuberkulosis paru (56,7%), sedangkan infeksi non-tuberkulosis sebesar 17,5%. Sementara, penelitian di RSUD Raden Mattaher Jambi tahun 2019 menyatakan proporsi umur terbanyak berada pada kelompok 40-59 tahun (54,7%).^{16,17} Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru oleh Yovi, dkk.²¹ dengan mayoritas pasien efusi pleura berada dalam kelompok usia >45 tahun.

Identifikasi bakteri yang menginfeksi dari kultur cairan pleura penting untuk tata laksana klinis. Mortalitas pasien dapat meningkat hingga 40% pada kasus dengan infeksi gram negatif, *Staphylococcus aureus*, atau infeksi bakteri aerobik campuran. Namun, kultur dan pewarnaan gram jarang menunjukkan kesuksesan yang mana sekitar 40% kasus tidak terdapat pertumbuhan bakteri.²⁴

Dalam penelitian ini, didapatkan 33 dari 118 isolat yang menunjukkan pertumbuhan bakteri. *Staphylococcus hominis* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan yaitu sebanyak 8 isolat (22,9%). *S. hominis* merupakan kuman komensal pada kulit manusia yang termasuk dalam spesies koagulase negatif dari genus *Staphylococcus*. Cara pengambilan yang tidak tepat dapat mengakibatkan tercemarnya spesimen kultur dengan kuman komensal kulit dan menjadi alasan mengapa bakteri ini banyak ditemukan. Hasil kultur yang positif harus dijelaskan dengan pernyataan jika pada pemeriksaan fisik, biokimia cairan pleura, dan tampilan klinis pasien menunjukkan ketidaksesuaian dengan infeksi.²⁵ Seperti *Staphylococcus koagulase* negatif lainnya, *S. hominis* dapat menginfeksi manusia yang kekebalan tubuhnya terganggu. Bakteri ini merupakan patogen yang potensial, namun sejauh ini mekanisme patogenesisnya masih belum diketahui.²⁶

Dari kelompok bakteri gram negatif, didapatkan 3 isolat *Klebsiella pneumonia* yang merupakan bakteri terpenting dalam sudut pandang klinis dibandingkan bakteri lain di dalam genus yang sama yaitu *Enterobacteriaceae*.²⁷⁻²⁹ Infeksi akibat *Klebsiella pneumoniae* sering dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi, hal ini dikarenakan bakteri ini sering berkembang dengan cepat dan menjadi resisten terhadap banyak golongan antibiotik.²⁵ *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter* spp. juga dikenal dengan kepekaannya yang rendah terhadap beberapa jenis antibiotik.³⁰ Bahkan, *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan resistensi paling konsisten terhadap agen antimikrobal dari semua bakteri penting di dunia medis.³¹

Meskipun dalam penelitian ini terdapat 37 pasien efusi pleura non-maligna dengan penyebab tuberkulosis, pada hasil kultur cairan pleura tidak ditemukan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini diduga akibat patogenesis efusi yang disebabkan oleh hipersensitivitas tipe lambat, bukan infeksi langsung dari rongga pleura.¹⁶

Penyakit penyerta didapatkan pada 104 pasien dengan 86 di antaranya memiliki >2 komorbid. Penelitian yang dilakukan di Nepal oleh Bhatta, dkk.³² menyatakan bahwa sebanyak 32 pasien (45%) memiliki riwayat penyakit komorbid dengan 50% pasien di antaranya memiliki >2 komorbid (multikomorbid). Hal berbeda didapatkan

dalam penelitian di RSUD Raden Mattaher Jambi yang melaporkan bahwa 51,9% pasien tidak memiliki riwayat penyakit penyerta.¹⁷ Berdasarkan *review* oleh Cargill, dkk.³³ tahun 2019 disebutkan bahwa 20% penyakit penyerta berhubungan dengan saluran pernapasan.

Jenis komorbid terbanyak yang didapat dalam penelitian ini adalah tuberkulosis (TB) (11,3%). Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab efusi pleura yang paling sering di Indonesia. Komorbid yang dimaksud adalah ketika dijumpai temuan penyakit lain pada pasien selain dari diagnosis utama. Efusi pleura dapat terjadi baik sebelum pengobatan, selama pengobatan, maupun pasca pengobatan.³⁴ Masuknya cairan ke dalam rongga pleura meningkat akibat peradangan yang diinduksi oleh reaksi imunologi yang merupakan ciri dari pleuritis TB.³⁵ Reaksi hipersensitivitas tipe lambat diyakini memiliki peran besar dalam patogenesis efusi pleura TB. Limfosit T dimodulasi untuk melepaskan sejumlah limfokin sehingga terjadi perubahan permeabilitas pembuluh darah pleura, serta meningkatkan efek aktivitas fagosit mononuklear dan fibrosis pleura. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah pleura menyebabkan protein melintasi ruang pleura sehingga terbentuk efusi pleura eksudatif. Pada saat yang sama dengan pembentukan cairan pleura yang meningkat, pengeluaran cairan pleura dapat terganggu oleh pleuritis limfositik yang dipicu TB dan menyebabkan obstruksi sistem limfatik di pleura parietalis.³⁵

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi TB pada penderita diabetes 2-5 kali lebih tinggi dibandingkan pada populasi non-diabetes. Adanya diabetes sebagai penyakit komorbid merupakan salah satu prediktor yang memengaruhi hasil temuan klinis pasien berdasarkan beberapa studi. Pasien dengan diabetes menderita gejala yang lebih buruk, tingkat kekambuhan setelah pengobatan TB dan risiko kematian yang lebih tinggi.³⁶ Pasien TB dengan DM, karena imunodefisiensi akibat diabetes tidak mampu menghambat perkembangan penyakit, sehingga penyakit berkembang lebih cepat hingga melibatkan pleura.³⁶

Belum dipahami secara pasti mengapa diabetes berkaitan dengan fungsi paru, namun sebuah studi *Diabetes Care* menemukan bahwa penanda peradangan yang tinggi dikaitkan dengan fungsi paru-paru yang rendah. Beberapa ahli menyebutkan bahwa diabetes menyebabkan peningkatan senyawa inflamasi, seperti protein C reaktif.³⁷ Meskipun infeksi yang paling umum terjadi pada pasien diabetes umumnya berkaitan dengan kulit dan saluran kemih, infeksi yang lebih berat dapat muncul jika gula darah tidak terkontrol. Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan perubahan yang tidak diinginkan

dalam fungsi sistem kekebalan seperti penurunan respons komplemen, adherensi leukosit, dan aktivitas bakterisidal. Keadaan hiperglikemik secara negatif juga memengaruhi kemampuan tubuh untuk merespons terapi antimikroba.³⁸

Efusi pleura pada pasien DM dapat juga terjadi karena penggunaan obat hipoglikemik oral. *Pioglitazone* yang termasuk dalam golongan *thiazolidinediones* (TZDs) telah diketahui memiliki beberapa efek samping di antaranya edema, peningkatan berat badan, pengeroposan tulang, infeksi saluran kemih dan saluran pernapasan, hingga eksaserbasi pada gagal jantung kongestif pada pasien yang memiliki riwayat gagal jantung kongestif sebelumnya yang dapat meningkatkan risiko terjadinya efusi pleura.³⁹ Namun, beberapa literatur menunjukkan bahwa penggunaan *pioglitazone* sebagai terapi DM tipe 2 dapat mengakibatkan efusi pleura pada pasien yang sebelumnya tidak memiliki riwayat penyakit jantung.³⁹⁻⁴¹ *Thiazolidinediones* (TZDs) mengikat dan mengaktifkan reseptor aktif proliferasi peroksisom- γ (PPAR- γ), yang mengatur ekspresi gen untuk meningkatkan pemanfaatan glukosa dan menurunkan produksi glukosa. Retensi cairan terjadi oleh reabsorpsi natrium ginjal yang dimediasi oleh PPAR- γ menyebabkan pengendapan atau memperburuk kondisi gagal jantung. Efusi pleura yang terjadi sebagai komplikasi terapi TZD merupakan efek samping yang jarang terjadi dan jarang dijelaskan dalam literatur.⁴¹ Edema yang disebabkan oleh *pioglitazone* juga dapat diperburuk dengan kombinasi insulin, yang selanjutnya dapat menyebabkan efusi pleura.³⁹

Efusi pleura juga terjadi pada 20-40% pasien dengan pneumonia dan sekitar 10% berkembang menjadi efusi parapneumonik kompleks atau empiema.⁴² Adanya inflamasi lokal dan aktivasi sistem imun meningkatkan permeabilitas kapiler dan akhirnya terjadi onset efusi pleura.⁴³ Cairan pada efusi parapneumonik dapat berasal dari paru atau pleura itu sendiri. Bakteri, neutrofil, serta agen inflamasi seperti sitokin, protease, dan endotoksin ikut masuk bersamaan dengan cairan yang menyebabkan peningkatan jumlah cairan.³⁵ Jika pengobatan yang diberikan tidak adekuat, efusi dapat berkembang pada tahap selanjutnya yang ditandai dengan pengendapan bekuan fibrin dan selaput fibrin di rongga pleura yang menyebabkan lokulasi. Reaksi inflamasi selanjutnya dipicu oleh fagositosis neutrofil dan kematian bakteri, yang menghasilkan pelepasan lebih banyak fragmen dan protease yang berasal dari dinding sel bakteri. Kombinasi invasi bakteri dan peningkatan respons inflamasi menyebabkan peningkatan produksi asam laktat dan karbon dioksida, mengakibatkan penurunan pH cairan pleura, peningkatan metabolisme glukosa dan peningkatan

LDH. Efusi berlanjut ke tahap selanjutnya, yaitu tahap organisasi jika cairan pleura tidak dikeringkan bersamaan dengan terapi antibiotik yang efektif. Tahap ini ditandai dengan proliferasi fibroblast dan penebalan pleura yang dapat menghambat ekspansi paru dan menyebabkan *trapped lung* dan meningkatkan risiko infeksi.⁴²

Terdapat berbagai kondisi atau komorbid yang berkaitan dengan peningkatan kecenderungan terjadinya penyakit jantung seperti hipertensi, DM, sindrom metabolik, dan penyakit aterosklerosis.⁴⁴ Gagal jantung kongestif merupakan salah satu penyebab efusi yang sering ditemukan karena menyebabkan ketidakseimbangan antara cairan yang masuk ke rongga pleura dari jaringan interstisium paru yang jumlahnya melebihi kapasitas limfatik di pleura parietal untuk mengeluarkannya.³⁵ Ketika tekanan kapiler paru meningkat, peningkatan pergerakan cairan ke dalam jaringan interstisial menyebabkan peningkatan tekanan interstisial. Gradien tekanan ini menghasilkan pergerakan cairan dari ruang interstisial melintasi pleura viseral ke dalam rongga pleura. Pergerakan cairan ini, ditambah dengan gangguan drainase limfatik karena peningkatan tekanan vena sistemik pada kegagalan ventrikel kiri, menyebabkan efusi pleura.⁴⁵

Hipoalbuminemia umum terjadi pada pasien dengan gagal jantung, hal ini terjadi akibat kombinasi beberapa faktor termasuk malnutrisi dan inflamasi. Risiko hipoalbuminemia dengan gagal jantung meningkat pada pasien usia lanjut.⁴⁶ Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma, yang pada akhirnya mengakibatkan cairan keluar dari kompartemen vaskular. Meskipun merupakan salah satu etiologi efusi pleura, pasien dengan kadar hipoalbuminemia setidaknya memiliki satu penyakit potensial lain yang mendasari.⁴⁸ Hilangnya albumin dari kompartemen intravaskular akibat peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran kapiler juga dapat berkaitan dengan sepsis. Sepsis juga menyebabkan pengurangan sintesis dan peningkatan katabolisme albumin.⁴⁶

Kadar albumin serum yang lebih rendah pada pasien dengan efusi pleura dapat menunjukkan kondisi umum yang buruk atau kekurangan gizi.⁴⁹ Berdasarkan hasil *review* dari beberapa penelitian menunjukkan kejadian malnutrisi meningkat akibat adanya disfagia pasca serangan *stroke*.⁵⁰ Pada pasien dengan asites, efusi pleura dapat berkembang akibat robekan pada diafragma dan mesotelium yang mengakibatkan cairan peritoneum masuk ke dalam kavitas toraks.³⁵

Pada pasien dengan gagal ginjal kronis, efusi hampir selalu berhubungan dengan kegagalan fungsi ginjal dan jantung. Namun, peningkatan risiko infeksi seperti

tuberkulosis atau parapneumonia yang disebabkan oleh immunosupresi pada pasien gagal ginjal kronis berkontribusi besar sebagai penyebab efusi pleura.⁵¹

Efusi pleura dengan infark miokard akut telah dilaporkan pada 68-88% pasien yang dikenal sebagai sindrom pasca infark miokard (*Dressler syndrome*). Efusi pleura dan perikardial dari sindroma Dressler diyakini dimediasi secara imunologis dan karena cedera atau peradangan perikardial.⁴⁵

Meskipun jarang terjadi, adanya efusi pleura pada pasien *chronic myeloid leukemia* dianggap sebagai indikator prognosis yang buruk.⁵² Penggunaan imatinib dan dasatinib sebagai terapi pada *chronic myeloid leukemia* juga dapat menyebabkan efusi pleura dan cenderung berulang.^{53,54} Keganasan yang mengganggu integritas sistem limfatik atau keterlibatan tumor langsung pada pleura dapat menjadi penyebab langsung dari pembentukan efusi pleura. Penyebab tidak langsung dari pembentukan efusi pleura termasuk perubahan inflamasi lokal sebagai respons terhadap invasi tumor yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Hal tersebut menyebabkan laju masuknya cairan ke dalam rongga pleura meningkat.⁵⁵

Meningkatnya prevalensi penyakit komorbid sejalan dengan adanya peningkatan usia.³³ Pasien dengan usia tua, efusi bilateral, dan memiliki komorbid lebih dari satu cenderung memiliki masa rawat yang lebih lama dan mengalami komplikasi. Pada sebagian pasien, adanya komorbid mengindikasikan inflamasi paru yang berat dan prognosis yang lebih buruk.³²

Cairan pleura pada pasien efusi pleura non-maligna lebih banyak bersifat eksudat, yaitu ditemukan pada 86 pasien (72,9%), sedangkan transudat pada 32 pasien (27,1%). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa tuberkulosis, parapneumonia, infeksi, serta keganasan merupakan penyebab utama dari efusi eksudat. Studi tersebut mendapati etiologi tersering dari efusi pleura non-maligna adalah pneumonia, diikuti dengan infeksi spesifik/non spesifik, dan tuberkulosis.⁵⁶

Lokasi efusi pleura non-maligna paling sering berada di hemitoraks dekstra, yaitu pada 63 pasien (53,4%), diikuti dengan sinistra sebanyak 38 pasien (32,2%), dan bilateral sebanyak 17 pasien (14,4%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Walker, dkk.¹⁵ yang mendapatkan 88% kasus efusi pleura non-maligna bersifat unilateral. Penelitian lain di RSUD Raden Mattaher Jambi, RSUD Solok, serta RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado juga menunjukkan bahwa lokasi efusi lebih banyak berada di hemitoraks dekstra, yaitu masing-masing sebanyak 60,4%, 54,7%, dan 40%.^{17,20,22}

SIMPULAN

Mayoritas jenis kelamin pasien efusi pleura non-maligna terbanyak adalah laki-laki dengan proporsi usia tertinggi adalah 46-55 dan >65 tahun pada laki-laki, sedangkan pada perempuan yaitu 56-65 tahun. Pneumonia merupakan etiologi yang paling sering ditemukan dengan penyakit penyerta terbanyak yaitu tuberkulosis. Jenis bakteri terbanyak yang terisolasi adalah *Staphylococcus hominis*. Efusi paling banyak di temukan di hemitoraks dekstra dan jenis cairan efusi lebih banyak bersifat eksudat.

DAFTAR PUSTAKA

- Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults - etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(21):377–86.
- Omballi M, Kheir F. Treatment of Recurrent Non-Malignant Pleural Effusions. *Austin J Pulm Respir Med.* 2014;1(4):1–2.
- Aboudara M, Maldonado F. Update in the Management of Pleural Effusions. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):475–85.
- DeBiasi EM, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Kookoolis A, Argento AC, et al. Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis. *Eur Respir J.* 2015;46(2):495–502.
- Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, McCauley L, Jones BE, Lee YCG. Pleural effusions at first ED encounter predict worse clinical outcomes in patients with pneumonia. *Chest.* 2016;149(6):1509–15.
- Shebl E, Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534297/>
- Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am.* 2011;95(6):1055–70.
- Gupta R, Gupta A, Ilyas M. Spectrum of pleural effusion etiology revisited in 18–70 Years of age group: a tertiary care center-based study of 1000 patients. *Chrimed J Health Res.* 2018;1(2):24.
- Khairani R, Syahrudin E, Partakusuma LG. Karakteristik efusi pleura di Rumah Sakit Persahabatan. *J Respir Indo.* 2012;32(3):155–60.
- Damanik AAR, Imawati S. Hubungan kejadian efusi pleura pada pasien gagal jantung kongestif berdasarkan foto thoraks di RSUD Dr Kariadi tahun 2015. *J Kedokt Diponegoro.* 2016;5(4):393–402.
- Cardet JC, Louisias M, King TS, Castro M, Codispoti CD, Dunn R, et al. Incomes is an independent risk factor for worse asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):754–60.
- Siegel MD. Breathing in America: diseases, prognosis, and hope. *CritCare Med.* 2011;39(7):1857.
- Hjelm NM. Biochemical analysis of pleural fluid: What should we measure? *CPD Bull Clin Biochem.* 2001;3(3):91.
- Wande IN. Interpretasi analisis cairan pleura. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2016. hal.1
- Walker SP, Morley AJ, Staddon L, DeFonseka D, Arnold DT, Medford ARL, et al. Nonmalignant pleural effusions: a prospective study of 356 consecutive unselected patients. *Chest.* 2017;151(5):1099–105.
- Adiansyah A. Karakteristik penderita efusi pleura di RSUD H. Adam Malik Medan [Internet]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2019. Available from: <https://www.usu.ac.id/id/>
- Putri RDE. Gambaran klinik, sitologi dan biokimia cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura di RSUD Raden Mattaher. Jambi: Universitas Jambi; 2019.
- Dwianggita P. Etiologi efusi pleura pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali tahun 2013. *Intisari Sains Medis.* 2016;7:57.
- Firjatullah RK. Karakteristik pasien dengan efusi pleura di bangsal paru RSUD Dr M. Djamil Padang periode Januari 2017–Desember 2018 [skripsi]. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2020.
- Hydra BI. Profil pasien efusi pleura di bangsal paru RSUD Solok periode 1 Januari 2013 – 31 Desember 2015. Padang: Universitas Andalas; 2016.
- Yovi I, Anggraini D, Ammalia S. Hubungan karakteristik dan etiologi efusi pleura di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *J Respirol.* 2017;37:135–44.
- Lantu MG, Loho E, Ali RH. Gambaran foto toraks pada efusi pleura di bagian SMF Radiologi FK Unsrat RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode November 2014–Oktober 2015. *e- Clinici.* 2016;4(2):2014–6.
- Boka K, Hoo GWS, Rubins J. Pleural effusion [Internet]. Medscape; 2018 [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/299959-overview>
- Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax.* 2011;66(8):658–62.
- Mercer RM, Corcoran JP, Porcel JM, Rahman NM, Psallidas I. Interpreting pleural fluid results. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2019;19(3):213–7.
- Szczuka E, Krzyżmińska S, Bogucka N, Kaznowski A. Multifactorial mechanisms of the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* isolated from bloodstream infections. *Int J Gen Mol Microbiol.* 2018;111(7):1259–65.
- Wu M, Li X. *Klebsiella pneumoniae and pseudomonas aeruginosa*. In: Tang YW, Sails A, editors. *Molecular medical microbiology 2nd ed* [internet]. Elsevier; 2015. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000871>
- Kang CK, Kim ES, Song KH, Kim H Bin, Kim TS, Kim NH, et al. Can a routine follow-up blood culture be justified in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia? A retrospective case-control study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1.
- Hooja S, Pal N, Karadiya R, Sharma R, Mishra R, Maheshwari R. Prevalence and antimicrobial susceptibility of extended spectrum β -Lactamases (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital in North-West India. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2016;5(5):430–9.
- Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J Infect Public Health.* 2017;10(6):740–4.
- Ryan KJ, Ray CG. *Sherris medical microbiology 6th ed.* New York: McGraw Hill; 2014. 994 p.
- Bhatta N, Bhandari K, Bhattarai DA, Mishra DR, Acharya AB, Bhatta N. Presence and pattern of comorbidities in patients with pleural effusion: audit of pulmonary discharge summaries from developing country. *Am J Repir Crit Care Med.* 2020;16:A1562.
- Cargill TN, Hassan M, Corcoran JP, Harris E, Asciak R, Mercer RM, et al. A systematic review of comorbidities and outcomes of adult patients with pleural infection. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900541.
- García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011;29(7):502–9.
- Light RW, Lee YCG. *Textbook of pleural disease.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016.
- Agarwal AK, Agarwal N, Mahore R. A comparative study of clinical variables in tuberculosis patients with coexisting diabetes. *J Diabetol.* 2018;9(3):81.
- Rushlow A. How diabetes affects your lungs [Internet]. Healthgrades; 2020. Available from: <https://www.healthgrades.com/right-care/diabetes/how-diabetes-affects-your-lungs>
- Robinson K. Diabetes mellitus and infectious diseases: controlling chronic hyperglycemia [Internet]. *Diabetes in Control*; 2012 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <http://www.diabetesincontrol.com/diabetes-mellitus-and-infectious-diseases-controlling-chronic-hyperglycemia-patients-with-uncontrolled-diabetes-are-overall-immunity-through-different-mechanisms>.
- Xue J, Liu W, Shi F, Zheng J, Ma J. Pleural effusion due to use of pioglitazone: a case report. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(3):168–71.
- Chen YW, Chen YC, Wu CJ, Chen HH. Massive bilateral pleural effusion associated with use of pioglitazone. *Clin Ther.* 2008;30(8):1485–9.
- Munir A, Kalathil S, Nag S. Pleural effusion caused by pioglitazone: casereport. *Pract Diabetes Int.* 2011;28(4):160–160a.

42. McCauley L, Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):992–8.
43. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Management of parapneumonic pleural effusion in adults. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(12):637–46.
44. Dwiyantri F. A 50-year-old woman with heart failure with type ii diabetes mellitus and hypertension as risk factors. *J Medula Unila.* 2014;3(2):160–7.
45. Johnson JL. Pleural effusions in cardiovascular disease. Pearls for correlating the evidence with the cause. *Postgrad Med.* 2000;107(4):95–101.
46. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526080/>
47. Perinandika T, Rachmadi D, Dwiyantri F. A study of hypoalbuminemia and pleural effusion in pediatric nephrotic syndrome. *Althea Med J.* 2017;4(2):188–91.
48. Eid A, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest.* 1999;115(4):1066–9.
49. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics.* 2008;121(3):e533-8.
50. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med.* 2009;41(9):707–13.
51. Prastwi AD, Wibowo WA. Efusi pleuraeksudatif pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisa rutin. *S u r a k a r t a : Univeritas Muhammadiyah Surakarta*; 2019.
52. Nuwal P, Dixit R, Dargar P, George J. Pleural effusion as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia: report of a case with clinical and cytologic correlation. *J Cytol.* 2012;29(2):152–4.
53. Gusarova G, Bykova A, Vorontsova A, Kuznetsov S, Shukhov O, Chelysheva E, et al. Long-term results and characteristics of pleural effusion in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients at dasatinib therapy after imatinib failure. *Blood.* 2015;126(23):5141.
54. Banka R, Udwardia Z. Imatinib-induced pleural effusion: A case report. *J Postgrad Med.* 2017;63(1):55-7.
55. Lat T, Paul M. Malignant effusion [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2020[cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519522/>
56. Reddy SL, Varaprasad K, Narahari N, Bhaskar K, Varma Gr, Paramjyothi G. Clinical and etiological profile of an exudative pleural effusion in a tertiary care center. *Indian J Respir Care.* 2019;8(1):22.