

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efusi pleura merupakan salah satu manifestasi penyakit terkait paru yang paling sering ditemui. Angka kejadian efusi pleura diperkirakan sebanyak 1,5 juta kasus di Amerika Serikat setiap tahun. Sebanyak 126.800 kasus efusi pleura di Amerika Serikat pada tahun 2012 dirawat yang menghabiskan biaya hingga lebih dari 5 milyar dollar.¹ Di Asia, angka kejadian efusi pleura di China sebanyak 4.000 kasus per 1 juta penduduk, yang menghabiskan biaya hingga 15.000 yuan per kasus.² Di Indonesia, angka kejadian efusi pleura di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan Jakarta pada tahun 2012 sebanyak 119 kasus, sedangkan di RSUP Sanglah Bali sebanyak 107 kasus pada tahun 2013.^{3,4} Studi deskriptif oleh Fijratullah (2020) mendapatkan angka kejadian efusi pleura sebanyak 155 kasus di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2019.⁵

Pembagian efusi pleura menurut Medford *et al* (2005) dibagi menjadi efusi pleura maligna (EPM) dan efusi pleura non maligna.⁶ Kejadian efusi pleura di Amerika Serikat dan China paling banyak disebabkan oleh EPM akibat metastasis sel kanker ke jaringan pleura.^{1,2} Di Indonesia, angka kejadian efusi pleura paling banyak disebabkan oleh efusi pleura non maligna, yaitu disebabkan oleh efusi pleura tuberkulosis (EPT).⁵ Peningkatan insiden efusi pleura yang terjadi pada negara berkembang dikaitkan terutama dengan status sosial ekonomi rendah, sedangkan di negara maju dikaitkan dengan kejadian keganasan.⁷

Analisis cairan efusi pleura perlu dilakukan untuk menentukan penyebab yang mendasari efusi pleura. Analisis cairan efusi pleura dapat memberikan hasil berupa eksudat atau transudat. Cairan efusi eksudat terjadi akibat proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah di rongga pleura atau penurunan reabsorpsi pada sistem limfatik. Sedangkan, cairan efusi transudat dapat ditemukan pada berbagai kondisi kelainan sistemik yang memengaruhi filtrasi cairan atau reabsorpsi cairan terkait ketidakseimbangan antara tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid.^{8,9,10} Jenis efusi pleura terbanyak yang ditemukan adalah jenis cairan eksudat. Lebih lanjut, penyebab efusi pleura eksudat yang paling sering ditemui adalah akibat EPT dan EPM.^{11,12}

Efusi pleura tuberkulosis merupakan efusi pleura yang disebabkan karena infeksi tuberkulosis paru. Patogenesis yang mendasari terjadi efusi pleura tuberkulosis adalah akibat dari tuberkulosis paru aktif atau suatu proses reaktivasi tuberkulosis paru yang menyebabkan ruptur pada fokus kaseosa disubpleura ke rongga pleura atau akibat penyebaran secara hematogen.¹³ Pemeriksaan baku emas adalah dengan ditemukan *Mycobacterium tuberculosis* pada kultur cairan pleura di media Löwenstein-Jensen. Namun, studi Valdés *et al* (1998) menunjukkan hasil biakan cairan pleura di media Löwenstein-Jensen hanya didapatkan pada 36,6% sampel, sehingga dibutuhkan pemeriksaan lain yang memiliki nilai diagnostik yang lebih baik.¹⁴ Adenosin deaminase (ADA) cairan pleura merupakan pemeriksaan biomarker yang telah banyak dilakukan untuk mendiagnosis EPT.¹³

Pemeriksaan ADA cairan pleura merupakan pemeriksaan yang murah, mudah, dan memiliki nilai diagnostik yang baik untuk mendiagnosis EPT.

Namun, hasil pemeriksaan kadar ADA cairan pleura yang meningkat tidak dapat menyingkirkan penyebab lain, seperti akibat efusi pleura parapneumonia atau EPM.^{13,14} Studi Shimoda *et al* (2022) melakukan pemeriksaan kadar ADA cairan pleura pada 807 sampel efusi pleura dengan kadar ADA cairan pleura lebih dari 40 U/l. Studi tersebut mendapatkan 44% kasus akibat tuberkulosis dengan kadar rerata ADA 83,1 U/l, sebanyak 15% kasus akibat EPM dengan kadar rerata ADA 54,1 U/l, sebanyak 24% kasus akibat efusi pleura parapneumonia dengan kadar rerata ADA 60,9 U/l, dan sebanyak 17% kasus akibat efusi lain dengan kadar rerata ADA 62,5 U/l.¹⁵ Peningkatan kadar ADA lebih dari 40 U/l walaupun memiliki nilai diagnostik yang baik untuk mendiagnosis EPT, namun memiliki nilai bias jika nilai ADA cairan pleura 40 – 70 U/l dalam membedakan efusi pleura akibat EPT atau akibat lain.^{15,16} Studi Maturu *et al* (2015) menyimpulkan bahwa pada efusi pleura eksudat dengan kadar ADA cairan pleura 40 – 70 U/l disarankan untuk dilakukan tindakan biopsi pleura.¹⁶

Efusi pleura maligna adalah efusi yang disebabkan karena proses keganasan. Keganasan yang terjadi pada jaringan pleura dapat diakibatkan oleh keganasan primer atau sekunder. Studi Trapé *et al* (2017) menunjukkan EPM jenis sekunder akibat kanker paru menjadi yang paling banyak ditemukan. Efusi pleura maligna sering terjadi berulang dan masif. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan sitologi pada cairan pleura, yang akan ditemukan sel kanker pada spesimen.¹⁷ Studi Prasenohadi (2022) menunjukkan hanya sebanyak 36,4% spesimen cairan EPM yang ditemukan sel kanker, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang lain, seperti pemeriksaan biomarker.¹⁸ Pemeriksaan biomarker yang telah banyak digunakan untuk mendiagnosis EPM, seperti

carcinoembryonic antigen (CEA) cairan pleura. Namun, studi Niu *et al* (2021) menunjukkan bahwa pemeriksaan biomarker CEA cairan pleura memiliki nilai sensitivitas yang rendah.¹⁹

Penegakkan diagnosis efusi pleura eksudat (terutama jenis EPT dengan EPM) masih menjadi dilema. Studi Solooki *et al* (2022) melakukan *blind biopsy* pleura untuk menginvestigasi penyebab efusi pleura eksudat yang terjadi pada 171 kasus dengan penyebab yang tidak jelas. Studi tersebut mendapatkan hasil biopsi pada 33% kasus merupakan EPM dan 30% kasus merupakan EPT.²⁰ Namun karena keterbatasan sarana dan ahli dalam melakukan biopsi pleura, sehingga berbagai penelitian yang berkembang berfokus pada biomarker terkait penyakit dasar dari efusi pleura yang terjadi.¹² Studi terbaru oleh Botana-Rial *et al* (2020) mengenalkan manfaat pemeriksaan biomarker calprotectin pada cairan efusi pleura eksudat.²¹

Biomarker calprotectin memiliki manfaat untuk membedakan penyebab efusi pleura eksudat akibat maligna atau non maligna.²¹ Calprotectin adalah suatu *binding protein* kalsium dan zink dari suatu kompleks grup protein heterodimer S100, dengan berat molekul 36 kDa, yang terdapat pada sitosol neutrofil, monosit, dan makrofag.^{22,23} Peran calprotectin pada EPT sebagai respons pertahanan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Studi Scott *et al* (2020) menunjukkan proses pada hewan coba, bahwa hewan coba yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* diinduksi dengan calprotectin menunjukkan peningkatan ekspresi *cluster of differentiation* (CD)11b sebagai respons terhadap inflamasi. Calprotectin memiliki peran dalam peningkatan ekspresi reseptor permukaan CD11b pada neutrofil selama infeksi tuberkulosis.^{24,25} Peran calprotectin pada EPM dikaitkan dengan inflamasi

kronik yang terdapat pada keganasan.²⁶ Efusi pleura maligna dapat terjadi akibat mesotelioma atau metastasis sel kanker ke jaringan pleura yang dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan pleura.²⁷ Studi Garcia *et al* (2022) telah menunjukkan bahwa pada kondisi inflamasi terjadi peningkatan kadar calprotectin.²³ Selain itu, studi Srikrishna (2012) menemukan bahwa calprotectin dapat mengaktivasi reseptor permukaan CD-33 pada *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) yang dapat menyebabkan perkembangan proliferasi menjadi sel kanker.²⁸

Studi Sánchez-Otero *et al* (2012) menunjukkan perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara EPM dengan efusi pleura non maligna. Studi tersebut didapatkan kadar rerata calprotectin dengan EPT 2.982,3 ng/ml, sedangkan EPM 257,2 ng/ml.²² Studi lain oleh Mohammed *et al* (2019), menunjukkan perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara EPT dengan EPM yang bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,05$. Studi tersebut mendapatkan kadar rerata calprotectin cairan pleura EPT 3.202,2 ng/ml dan EPM 229,2 ng/ml.²⁹ Berdasarkan latar belakang di atas, akan dilakukan penelitian mengenai perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara efusi pleura tuberkulosis dengan efusi pleura maligna.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah kadar rerata calprotectin cairan pleura pada efusi pleura tuberkulosis?
2. Berapakah kadar rerata calprotectin cairan pleura pada efusi pleura maligna?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara efusi pleura tuberkulosis dengan efusi pleura maligna?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara efusi pleura tuberkulosis dengan efusi pleura maligna.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar rerata calprotectin cairan pleura pada efusi pleuratuberkulosis.
2. Mengetahui kadar rerata calprotectin cairan pleura pada efusi pleuramaligna.
3. Mengetahui perbedaan kadar calprotectin cairan pleura antara efusipleura tuberkulosis dengan efusi pleura maligna.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan
 Penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tambahan mengenai penggunaan biomarker calprotectin cairan pleura untuk membedakan efusi pleura tuberkulosis atau efusi pleura maligna.
2. Manfaat untuk klinisi
 Perbedaan kadar calprotectin cairan pleura dapat membantu klinis untuk membedakan efusi pleura tuberkulosis atau efusi pleura maligna.
3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat
 Perbedaan calprotectin cairan pleura untuk membedakan efusi pleura tuberkulosis atau efusi pleura maligna akan meningkatkan pelayanan pasien sehingga dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian.