

Penyebab Efusi Pleura di Kota Metro pada tahun 2015

Imelda Puspita, Tri Umiana Soleha, Gabriella Berta

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Di Indonesia, kasus efusi pleura mencapai 2,7 % dari penyakit infeksi saluran napas lainnya. Efusi pleura adalah keadaan dimana terdapat akumulasi cairan dalam rongga pleura. Terdapat dua jenis cairan pleura yaitu eksudatif dan transudatif. Di negara-negara yang sedang berkembang, seperti Indonesia, lazim diakibatkan oleh infeksi tuberkulosis. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk melihat penyebab efusi pleura di kota Metro. Studi ini merupakan studi deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Studi menggunakan data sekunder melibatkan 537 subjek dengan teknik sampling total sampling. Studi dilakukan di Kota Metro dengan tujuan mengetahui kejadian dan etiologi efusi pleura pada periode 1 Januari 2015-31 Desember 2015. Di kota Metro terdapat 537 insidensi efusi pleura. Studi menemukan bahwa penyebab efusi terbanyak adalah keganasan yaitu sebanyak 33%, diikuti dengan efusi *cardiac* sebanyak 27%. Tuberkulosis menempati posisi ketiga sebagai penyebab efusi (22,9%) dilanjutkan dengan pneumoni (14,3%), sirosis hepatitis (1,1%), uremia (0,9%), dan penyebab yang paling sedikit adalah SLE (0,7%).

Kata kunci: efusi pleura, kejadian, penyebab

Causes of Pleural Effusion in Metro City in 2015

Abstract

In Indonesia, pleural effusion prevalence is 2.7% from all respiratory disease. Pleural effusion is a condition when there is fluid accumulation in the pleural space. There are two types of pleural fluids, exudate and transudate. In developing country, common cause of pleural effusion is tuberculosis. Based on that background, this research is held to knowing pleural effusion causes in Metro city, Bandar Lampung, Indonesia. This was a descriptive study with cross-sectional approach. This study was using secondary data and involved 537 subjects. Total sampling as sampling technique was used in this study. This study conducted in Metro City with the aim of this study is to know incidence of pleural effusion in Metro city from 1st January to 31st December period. There were 537 incidence of Pleural Effusion in Metro City. This study found that malignancy is the most common cause of pleural effusion (33%), second is cardiac effusion (27%). Tuberculosis is on third position as causes of pleural effusion (22,9%), then pneumoni (14,3%), sirosis hepatitis (1,1%), uremic effusion (0.9%), and the most less causes of pleural effusion is SLE (0.7%).

Key words : causes, incidence, pleural effusion

Korespondensi : Gabriella Berta Risma, Alamat Jl. Soemantri Brojonegoro No. 1, Gedung Meneng Bandar Lampung, HP 08972373699 e-mail: gege_gabby@yahoo.co.id, puspita_melda@yahoo.com

PENDAHULUAN

Efusi pleura adalah suatu keadaan dimana terjadi penumpukan cairan melebihi normal di dalam cavum pleura diantara pleura parietalis dan viseralis dapat berupa transudat atau cairan eksudat.¹ Efusi pleura merupakan penyakit sekunder terhadap penyakit lain, jarang merupakan penyakit primer, secara normal ruang pleura mengandung sejumlah kecil cairan (5-15ml) berfungsi sebagai pelumas yang memungkinkan permukaan pleura bergerak tanpa adanya friksi.¹

Di Amerika Serikat, 1,5 juta kasus efusi pleura terjadi tiap tahunnya. Sementara pada populasi umum secara internasional,

diperkirakan tiap 1 juta orang, 3000 orang terdiagnosa efusi pleura. Di negara-negara barat, efusi pleura terutama disebabkan oleh gagal jantung kongestif, sirosis hati, keganasan, dan pneumonia bakteri, sementara di negara-negara yang sedang berkembang, seperti Indonesia, lazim diakibatkan oleh infeksi tuberkulosis.²

Penyebab efusi, penyakit ganas menyumbang 41% dan tuberkulosis untuk 33% dari 100 kasus efusi pleura eksudatif, 2 pasien (2%) memiliki koeksistensi tuberkulosis dan keganasan yang dianalisis dengan kelompok ganas. Parapneumoni efusi ditemukan hanya 6% kasus, penyebab lain gagal jantung

kongestif 3%, komplikasi dari operasi *by pass* koroner 2%, rheumatoid atritis 2%, *erythematous lupus sistemik* 1%, gagal ginjal kronis 1%, kolesistitis akut 1%, etiologi tidak diketahui 8%.³

Kasus efusi pleura mencapai 2,7% dari penyakit infeksi saluran napas lainnya. Tingginya angka kejadian efusi pleura disebabkan keterlambatan penderita untuk memeriksakan kesehatan sejak dini. Faktor resiko terjadinya efusi pleura diakibatkan karena lingkungan yang tidak bersih, sanitasi yang kurang, lingkungan yang padat penduduk, kondisi sosial ekonomi yang menurun, serta sarana dan prasarana kesehatan yang kurang dan kurangnya masyarakat tentang pengetahuan kesehatan.⁴

Gejala yang paling sering timbul adalah sesak. Nyeri bisa timbul akibat efusi yang banyak berupa nyeri dada pleuritik atau nyeri tumpul. Diagnosis efusi pleura dapat ditegakkan melalui anamnesis serta pemeriksaan fisik yang teliti, diagnosis yang pasti melalui pungsi percobaan, biopsi dan analisa cairan pleura.³

Efusi menunjukkan tanda dan gejala yaitu sesak nafas, bunyi pekak atau datar pada saat perkusi di atas area yang berisi cairan, bunyi nafas minimal atau tak terdengar dan pergeseran trakea menjauhi tempat yang sakit. Efusi ringan sesak bisa tidak terjadi.⁵

TINJAUAN PUSTAKA

Efusi pleura banyak terjadi di dalam dunia medis. Lebih dari 3000 orang per 1 juta populasi per tahun mengalami efusi pleura. Efusi pleura adalah penumpukan cairan dalam rongga pleura. Etiologi efusi pleura bergantung pada wilayah geografis dan prevalensi penyakit yang dapat menyebabkan efusi pleura. Pada negara maju penyebab terbanyak efusi pleura pada orang dewasa adalah gagal jantung, kedua adalah keganasan, kemudian pneumonia. Sedangkan pada negara berkembang etiologi terbanyak adalah tuberkulosis.⁶⁻⁸

Banyak studi tentang efusi pleura yang telah dilakukan. Efusi pleura sering kali mencerminkan penyakit di tempat lain yang menyebar ke rongga pleura dengan proses infeksi, inflamasi, metastasis atau edema. Cairan masuk atau keluar dari rongga pleura terjadi karena perbedaan tekanan yang timbul akibat gerakan pernapasan dan aliran darah. Namun, banyaknya proses seluler yang aktif menyebabkan cairan masuk ke rongga pleura secara berlebihan. Penyebabnya dapat secara genetik, lingkungan, dan infeksi yang menyebar ke pleura.^{2,9}

Cairan pleura memiliki konsentrasi protein yang lebih rendah dari paru-paru dan kelenjar getah bening perifer. Cairan pleura dapat menumpuk karena hal-hal berikut:^{2,10}

- Peningkatan tekanan hidrostatik di sirkulasi mikrovaskular. Studi mengatakan bahwa peningkatan tekanan pada pembuluh kapiler adalah pemicu penting dalam terjadinya efusi pleura pada penderita gagal jantung.
- Penurunan tekanan onkotik dalam sirkulasi mikrovaskular karena hipoalbuminemia yang meningkatkan penumpukan cairan dalam rongga pleura.
- Peningkatan tekanan negatif pada rongga pleura juga membuat meningkatnya akumulasi cairan pada rongga pleura. Hal ini dapat terjadi pada ateletaksis
- Peningkatan permeabilitas kapiler akibat mediator inflamasi. Hal tersebut mengakibatkan lebih banyak protein dan cairan yang masuk dalam rongga pleura, contohnya pada pneumonia.
- Gangguan drainase limfatik dari permukaan pleura karena penyumbatan oleh tumor dan fibrosis.

Pada anamnesis, pasien dengan efusi pleura biasanya memiliki sesak, batuk, nyeri dada yang bersifat tajam. Riwayat gagal jantung, gagal ginjal, dan penyakit hati dapat mengarahkan kepada efusi pleura yang bersifat transudat. Sedangkan riwayat kanker dapat

mengarah pada efusi akibat keganasan. Pembengkakan pada ekstermitas, atau *deep vein thrombosis* menunjukkan efusi yang berhubungan dengan embolisme paru. Riwayat infeksi seperti pneumonia menunjukkan efusi parapneumonik.⁸

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan fremitus taktil yang menurun terutama pada daerah basal. Perkusi tumpul, kemudian suara nafas vesikular yang menurun atau tidak ada sama sekali pada paru yang terdapat efusi. Suara *pleural friction rub* mungkin juga terdengar selama akhir inspirasi.⁹⁻¹¹

Pemeriksaan radiografi posteroanterior dan lateral menjadi standar pada diagnosis radiologi paru. Pada posisi berdiri atau duduk tegak, cairan bebas pada rongga pleura akan memenuhi lateral kubah diafragma yang menyebabkan gambaran sudut kostofrenikus yang tumpul.¹²

Torakosintesis dengan analisis cairan dapat mempersempit diagnosis diferensial dari efusi. Setelah cairan disedot, cairan tersebut akan dianalisis untuk biokimia, mikrobiologi dan analisis sitologi. Dengan menggunakan kriteria Light, maka efusi dapat dibedakan menjadi transudat dan eksudat. Kriteria Light memiliki sensitivitas sebesar 90,1-100% dengan spesifisitas 83,3-97,2%.^{13,14}

Tabel 1. Kriteria Light

	Rasio Protein Cairan Pleura	Rasio laktat dehidrogenase cairan pleura	Serum laktat dehidrogenase
Transudat	≤0,5	≤0,6	≤200 U/L
Eksudat	>0,5	>0,6	>200U/L

Kriteria klasifikasi dari penyebab efusi pleura merupakan :

a. Efusi Tuberkulosis

Efusi pleura didiagnosis sebagai tuberkulosis apabila terdapat 1 dari kriteria sebagai berikut: (1) terdapat nekrosis perkijuan pada biopsi pleura, (2) pewarnaan *Ziehl-Neelsen* atau kultur *Lowenstein* dari cairan pleura positif, (3) Pada pemeriksaan histologi

ditemukan granuloma tanpa nekrosis perkijuan dengan pemeriksaan sputum BTA positif.¹⁵

b. Efusi Parapneumoni

Didefinisikan sebagai efusi pleura disertai demam dan batuk dan terdapat efusi pleura bersifat eksudatif.⁷

c. Efusi Maligna

Efusi maligna didiagnosis dengan analisis sitologi atau histologi terdapat Sel *adenocarcinoma* atau sel mesentelial.¹⁶

d. Efusi *Cardiac*

Efusi *cardiac* terdiagnosis apabila cairan bersifat transudat serta terdapat tanda klinis gagal jantung pada pasien.^{7,17}

e. Efusi sirosis hepatis

Efusi sirosis terdiagnosis apabila cairan bersifat transudat serta terdapat tanda klinis sirosis hepatis pada pasien.⁷

f. Efusi uremik

Efusi uremik terdiagnosis pada penderita dengan gagal ginjal dan ureum tinggi, atau pada pasien dengan ureum tinggi tanpa penyebab yang jelas.¹⁸

g. Efusi SLE (*Systematic Lupus Eritematous*)

Efusi pada SLE adalah efusi yang terjadi pada pasien penderita SLE dengan kultur bakteri negatif.⁷

METODE

Studi ini merupakan studi deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Studi bertempat di kota Metro dengan melihat kejadian dan penyebab efusi pleura pada periode 1 Januari 2015 sampai 31 Desember 2015. Studi menggunakan teknik *total sampling*. Studi menggunakan data sekunder berupa rekam medis dengan kriteria eksklusi berupa data yang tidak lengkap, rekam medis rusak atau tidak dapat terbaca. Data diambil dari RS Ahmad Yani dan RS Mardiyawuyo Metro

dengan diagnosis berupa pemeriksaan patohistologi.

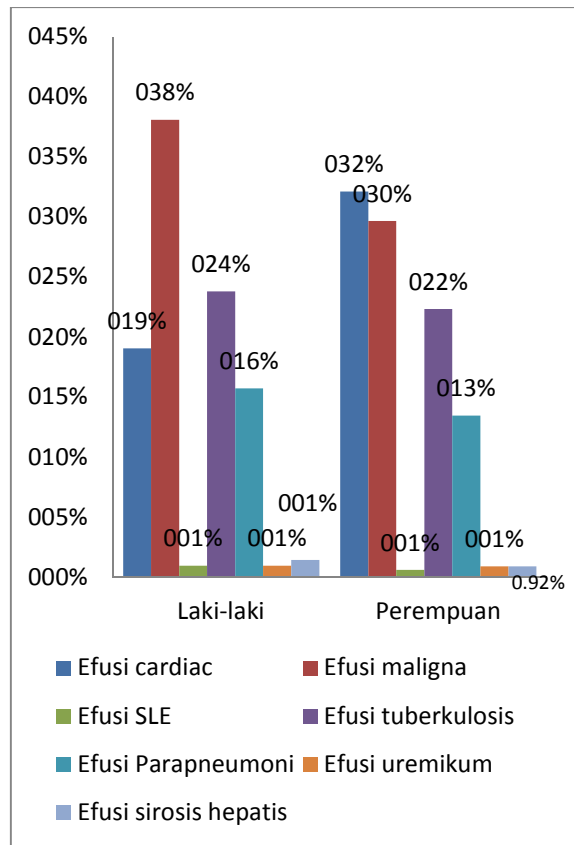
HASIL

Pada studi terdapat 537 insidensi efusi pleura pada periode Januari-Desember 2015. Sebanyak 39,1% adalah berjenis kelamin laki-laki dan sebanyak 60,9% adalah perempuan. Sebanyak 10,4% subjek berusia kurang dari 35 tahun, 39,3% berusia 35-55 tahun, 34,6% berusia 56-70 tahun, dan 15,6% berusia lebih dari 70 tahun.

Tabel 2. Efusi pleura berdasarkan etiologi

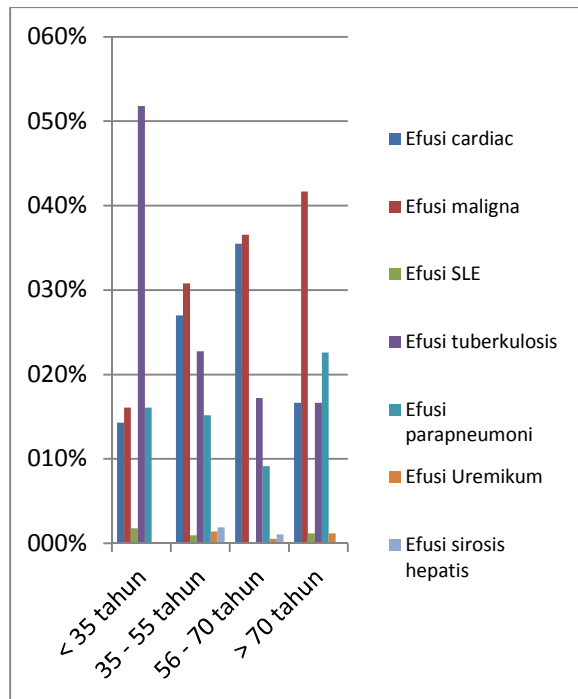
No	Jenis Efusi Pleura	Frekuensi	Persentase (%)
1	Efusi maligna	177	33
2	Efusi <i>Cardiac</i>	145	27
3	Efusi Tuberkulosis	123	22,9
4	Efusi Parapneumoni	77	14,3
5	Efusi sirosis hepatis	6	1,1
6	Efusi uremikum	5	0,9
7	Efusi SLE	4	0,7
	Total	537	100

Studi menemukan bahwa penyebab efusi terbanyak adalah keganasan yaitu sebanyak 33%, diikuti dengan efusi *cardiac* sebanyak 27%. Tuberkulosis menempati posisi ketiga sebagai penyebab efusi (22,9%) dilanjutkan dengan pneumoni (14,3%), sirosis hepatis (1,1%), uremia (0,9%), dan penyebab yang paling sedikit adalah SLE (0,7%).



Gambar 1. Grafik efusi pleura berdasarkan jenis kelamin

Dalam grafik di atas dapat dilihat bahwa pada perempuan penyebab efusi paling banyak adalah gagal jantung (32,11%), keganasan (29,66%), tuberkulosis (22,32%), pneumonia (13,46%), uremia dan sirosis hepatis (0,92%) dan SLE (0,61%). Pada laki-laki penyebab efusi adalah keganasan (38,10%), tuberkulosis (23,81%), gagal jantung (19,05%), pneumonia (15,71%), uremikum (1,43%), sirosis hepatis dan SLE sebanyak (0,95%).



Gambar 2. Grafik efusi pleura berdasarkan umur

Dalam grafik di atas, kategori usia dibagi menjadi rentang dibawah 35 tahun, 35-55 tahun, 56-70 tahun dan diatas 70 tahun. Pada rentang usia dibawah 35 tahun, penyebab efusi terbanyak adalah tuberkulosis (51,79 %) dan yang paling sedikit adalah gagal ginjal dan sirosis hepatis (0%). Pada rentang usia 35- 55 tahun, penyebab efusi terbanyak adalah keganasan (30,81%), dan paling sedikit adalah SLE (0,95%). Pada rentang usia 56-70 tahun penyebab terbanyak adalah keganasan (36,56%) dan yang paling sedikit sebesar SLE (0%). Pada usia lebih dari 70 tahun keganasan menjadi penyebab efusi terbanyak yaitu sebesar 41,67 % dan yang paling sedikit sirosis hepatis sebesar 0 %.

DISKUSI

Penyebab paling banyak pada efusi pleura adalah keganasan disusul dengan gagal jantung dan tuberkulosis. Penyebab kejadian efusi pleura pada umumnya apabila bersifat transudat adalah gagal jantung kemudian apabila bersifat eksudat adalah keganasan dan tuberkulosis.^{6,7,10}

Sebanyak 6 juta kasus baru kanker paru-paru terdiagnosis di dunia pada tahun 2008

dengan jumlah kasus kanker paru adalah sebanyak 12,7% dari jumlah kanker di dunia. Secara global kanker paru adalah penyebab kematian terbanyak di tiap tahunnya dengan 1.180.000 kematian dan 17,6% dari kematian akibat kanker. Angka harapan hidup pada kanker paru selama 5 tahun adalah sebesar 15,56%. Terdapat peningkatan insidensi kanker paru sebanyak 49,9% pada negara berkembang. Kanker paru paru di Indonesia adalah sebanyak 0,9% dari total penderita kanker. Kanker paru dibagi menjadi dua yaitu *small cell carcinoma* dengan angka kejadian sebanyak 15% dan *Non small cell carcinoma* yaitu sebesar 85%. *Non small cell carcinoma* memiliki *subtype adenokarsinoma, squamous cell carcinoma* dan *large cell carcinoma*.¹⁹⁻²¹

Pada studi didapatkan bahwa pria lebih banyak mengalami efusi maligna dari pada perempuan. Kanker paru sendiri lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibanding perempuan. Angka kejadian kanker paru pada pria paling tinggi terjadi di Amerika Utara, Asia Timur, Eropa Tengah dan Eropa Selatan. WHO mengestimasi bahwa angka kejadian kanker paru akan meningkat seiring peningkatan konsumsi rokok terutama di Asia. Rokok merupakan faktor resiko utama dalam kejadian kanker paru-paru. Sebesar 75-80% kejadian kanker paru disebabkan oleh merokok. Namun, studi juga menyatakan bahwa terpapar oleh asap rokok pada lingkungan menyebabkan kanker paru. Telah dibuktikan bahwa pada studi dengan subjek bukan perokok aktif yang terpapar asap rokok di lingkungan mengalami kenaikan jumlah *specific-tobacco carcinogens* dalam darah dan urin.^{19,20}

Penyebab kedua terbanyak adalah gagal jantung. Gagal jantung didapatkan lebih banyak pada laki-laki dibanding dengan wanita serta mengalami peningkatan pada usia 35 dan paling tinggi pada usia di atas 70 tahun memiliki angka kejadian terbanyak. Diperkirakan bahwa jumlah gagal jantung meningkat di setiap tahunnya. Lebih dari 23 juta orang di dunia mengalami gagal jantung dengan resiko kejadian gagal jantung adalah sebesar 1 banding 5 populasi. Prevalensi gagal jantung sendiri adalah sebanyak 2,2%.

Prevalensi gagal jantung meningkat seiring usia dan mencapai puncak peningkatan resiko sebesar 8,4% pada usia di atas 75 tahun.²²

Insidensi gagal jantung memang ditemukan lebih banyak pada orang lanjut usia dan berjenis kelamin laki-laki. *Framingham Heart Study* menyatakan bahwa kejadian gagal jantung adalah sebesar 5,64 per 1.000 penduduk pada laki laki dan 3,27 per 1.000 penduduk pada perempuan. Kejadian gagal jantung di Indonesia sendiri mencapai 530.068 jiwa, pada Provinsi Lampung adalah sebesar 5.560 jiwa.^{18,23}

Gagal jantung sendiri menyebabkan efusi pleura pada gagal jantung disebabkan oleh peningkatan tekanan hidrostatik intravaskuler daripada pleura yang meningkatkan akumulasi cairan dalam rongga pleura.²⁴

Tuberkulosis mendapati urutan ketiga, lebih banyak terjadi pada laki-laki dan angka kejadian terbanyak pada usia <35 tahun. Angka prevalensi tuberkulosis di Indonesia adalah 647 per 100.000 penduduk dengan insidensi TB tanpa HIV sebesar 399 per 100.000 penduduk dan TB dengan HIV sebesar 25 per 100.000 penduduk.^{25,26}

Persentase pasien TB yang mengalami efusi pleura sangat bervariasi pada setiap negara. Di Asia lebih dari 25% pasien TB mengalami efusi pleura. Sedangkan di Afrika 20% pasien TB mengalami efusi pleura, di AS hanya sebesar 3-5% pasien dengan TB mengalami efusi pleura. Efusi pleura pada TB berkembang karena reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang meningkatkan permeabilitas pembuluh kapiler pleura terhadap protein, Peningkatan protein dalam cairan pleura meningkatkan produksi cairan pleura. Di samping itu pleuritis mengakibatkan obstruksi saluran limfatik pleura parietalis yang menyebabkan menurunnya *fluid-clearance*.¹⁵

Efusi parapneumoni menjadi penyebab ke empat. Pada studi pneumoni paling banyak didapatkan pada usia di atas 70 tahun. Setiap tahunnya, pneumonia menjangkiti sekitar 450 juta orang, tujuh persen dari total populasi

dunia, dan menyebabkan sekitar 4 juta kematian. Penyakit ini merupakan penyebab utama kematian pada semua kelompok yang menyebabkan jutaan kematian (7% dari kematian total dunia) setiap tahun. Angka ini paling besar terjadi pada anak-anak yang berusia kurang dari lima tahun, dan dewasa yang berusia lebih dari 75 tahun.²⁷

Efusi pleura dapat terjadi pada pasien dengan sirosis hati. Kebanyakan efusi pleura timbul bersamaan dengan asites. Secara khas terdapat kesamaan antara cairan pleura dan asites, karena terdapat hubungan fungsional antara rongga pleura dan rongga abdomen melalui saluran getah bening atau celah jaringan otot diafragma. Kebanyakan efusi menempati pleura kanan (70%) dan dapat juga bilateral.²⁴

Sirosis merupakan penyebab 1,2 juta kematian pada tahun 2013, meningkat dari hanya 0,8 juta kematian pada tahun 1990. Penyebab sirosis terbanyak adalah alkohol, hepatitis C dan hepatitis B. Sirosis merupakan penyakit hati kronik penyebab kematian nomor 10 pada laki-laki dan 12 pada perempuan di USA. Sirosis biasanya lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.²⁸

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, insiden dan prevalensi gagal ginjal meningkat selama 5 tahun terakhir. Bahkan prevalensi tahap awal dari penyakit ginjal kronis menjadi lebih tinggi.^{29,30}

Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia sekitar 0,2%. Prevalensi kelompok umur >75 tahun dengan 0,6% lebih tinggi daripada kelompok umur yang lain. Prevalensi gagal ginjal kronik di Provinsi Lampung yaitu 0,1%.³¹

Pleuritis uremik adalah pleuritis fibrinosa yang merupakan hasil dari idiopatik agen. Efusi uremik memiliki karakteristik efusi eksudatif yang mempunyai tipikal serosa atau *hemorrhagic* dengan peningkatan limfosit.

Biopsi pleura didapatkan pleuritis fibrinosa kronik. Kejadian pleuritis uremik adalah sebesar 1% dari penderita gagal ginjal kronik.¹⁸

SLE adalah inflamasi kronik yang disebabkan oleh autoantibodi. Lebih dari 90% kasus SLE muncul pada perempuan. Pada studi ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan kejadian efusi pleura pada laki-laki (0,92%) dan perempuan (0,95%). SLE adalah penyebab yang jarang terjadi yang menyebabkan efusi pleura. Pada SLE inflamasi kronik menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang meningkatkan akumulasi cairan pada rongga pleura.⁶

Angka kejadian SLE sendiri adalah sebesar 4.91 per 100.000 penduduk per tahun. SLE lebih sering ditemukan pada perempuan. SLE sering ditemukan pada perempuan usia 50 tahun ke atas.³²

SIMPULAN

Pada kota Metro terdapat 537 insidensi efusi pleura pada periode Januari-Desember 2015. Pada kota Metro penyebab efusi pleura terbanyak adalah keganasan paru. Keganasan paru dibagi menjadi dua yaitu *small cell carcinoma* dan *non cell carcinoma*.

DAFTAR PUSTAKA

- Halim H. Penyakit-penyakit Pleura. Dalam: Sudoyo AW, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. hlm. 12-8.
- Lee Y. Textbook of pleural disease. USA: Hodder Arnold; 2003.
- Mattison L, Coppage L, Alderman D. Pleural effusion: prevalence, causes, and clinical implications. Br. J. Cancer. 2010;111(04): 810-14.
- Depkes RI. Profil Kesehatan 2006. Jakarta: Depkes RI; 2006.
- Braunwald E, Anthony SF, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL. Harrison's principles of internal medicine. USA: McGraw Hill Companies; 2008.
- Wedzicha J, Johnston S. Pleural disease guideline 2010. J International of Respiration Medicine. 2010;65(2):1-75.
- Khan F, Aisamawi M, Ibrahim A. Etiology of pleural effusion among adults in the State of Qatar: a 1-year hospital-based study. East. J Mediteranian Heal. 2011;17(1): 611-8.
- Hour CE. Diagnosis of pleural effusion ; a systematic approach. J Am. Crit. Care. 2011;20(3):199-218.
- Hooper C, Lee G, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults. J Internationalof Respiration Medicine. 2013;65(2): 145-54.
- Yataco J C. Pleural effusions : evaluation and management formation and drainage. J Cleve Clin Med. 2005;72(2): 854-72
- Sole M. Accuracy of pleural puncture sites. J Chest. 2003;123(3): 6–9.
- Rasad S. Radiologi diagnostik. Jakarta: Balai Penerbit FK Universitas Indonesia; 2015.
- Terler K, Semra B, Berna K. Diagnostic value of pleural light's criteria, the protein gradient and the albumin gradient alone or in combination in differentiation of exudates and transudates. J Int Clin Exp. Pathol. 2012;26(1):105–15.
- Tood W, Thomsen M, Delapena J. Thoracocentesis or pleural tap systematic review. J N Engl Med. 2006;56(2):355-61.
- Wai W, Migliori GB, Lange C. Invited review series: tuberculosis update on tuberculous pleural effusion. J Int Respir Med. 2010;15(1):451–8.
- Wong JW. Cytology of effusion fluids. J Br Cancer. 2012;6(3):350–7.
- Light W. The incidence of pleural defined region in a well- study. J Amrc Col Chst Phys. 2014;104(5):1486-9.
- Yoshii C. Bilateral massive pleural effusions caused by uremic pleuritis. J Intern Med. 2001;40(1):646–9.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. J Semin Interv Radiol. 2013;30(1): 173–7.
- Cruz D, Tanoue C, Matthay R. Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention. J Clin Chest Med. 2011;32(2):1–61.
- Oemiati R, Rahajeng E, Kristanto AY. Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. J Bul Penelit Kesehat. 2011;39:190–204.

22. Bui A, Horwish L, Tamara B. Epidemiology and risk profile of heart failure. *J Natl Health Stat Report*. 2008;8(2):1–20.
23. Kemenkes RI. Infodatin situasi kesehatan jantung [internet]. Jakarta: Pusat Data dan Info Kementerian Kesehatan RI; 2014 [diakses tanggal 12 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/info-datin-jantung.pdf>
24. Price S, Wilson D, McCarty L. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta: Balai Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000.
25. WHO. Tuberculosis Profile in Indonesia [internet]. Jakarta: WHO; 2016 [diakses tanggal 12 April 2016]. Tersedia dari: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/P ROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=GH&ou ttype=pdf
26. Manalu H. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian tb paru dan upaya penanggulangannya. *J Ekol Kesehat*. 2010; 9(2):1340–6.
27. William A, Skinner D. Chronic pleural effusion. *J Surg Intern Obs*. 2003;137(5):827-30.
28. Anderson R. Deaths: leading causes for 2001 national vital statistics reports. *J Control Prev*. 2003;52(3):1–85.
29. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, clasification and stratification. *J American of Kidney Diseasese*. 2002; 39(2):261-6.
30. Simmons C, Halstead A, Harris E, Screation G. Understanding pathogenesis, immune response and viral factors: In World Health Organization. *J World Heal Organ*. 2007;08(1): 54–60.
31. Riset Kesehatan Dasar. Prevalensi penyakit degenaritif di Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan; 2013.
32. Rees F, Doherty M, Grainge M. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK 1999-2012. *J Ann Rheum Dis*. 2014;45(1):1–6.