

# Manfaat terapi kortikosteroid pada efusi tuberkulosis

Barmawi Hisyam

Subbagian Pulmonologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito  
Yogyakarta

## ABSTRACT

Barmawi hisyam - *The benefits of steroid as therapy for tuberculous effusion*

Tuberculous effusion is a complication of pulmonary or extra pulmonary tuberculosis. The specific diagnosis is made by the finding of mycobacterium in the effusion and pleural tissue. Therapy of tuberculous effusion is mainly reducing symptoms, prevent progressivity and fibrothorax. Common complications of tuberculous effusion are pleural fibrosis, thickening and calcification of pleura. To prevent those, corticosteroid is often needed as additional therapy, besides anti tuberculous drugs. There has been controversy about the benefits of steroid as therapy for tuberculous effusion.

*Key words* : pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, tuberculous effusion, corticosteroids, anti tuberculous drugs.

## ABSTRAK

Barmawi Hisyam - *Manfaat terapi kortikosteroid pada efusi tuberkulosis*

Efusi tuberkulosis merupakan komplikasi tuberkulosis paru atau ekstra paru. Diagnosis secara spesifik ditegaskan dengan ditemukannya mikobakterium dalam cairan dan jaringan pleura. Penatalaksanaan efusi tuberkulosis terutama ditujukan untuk mengurangi atau meringankan gejala, mencegah progresivitas dan mencegah terjadinya fibrothoraks. Komplikasi efusi tuberkulosis yang sering terjadi adalah fibrosis pleura, penebalan, dan kalsifikasi pleura. Untuk mencegah komplikasi ini seringkali diperlukan kortikosteroid sebagai terapi tambahan pada obat anti tuberkulosis. Belum ada kesepakatan tentang kemanfaatan kortikosteroid pada terapi efusi tuberkulosis.

(B.I.Ked. Vol. 33, No. 3: 173-176, 2001)

## PENGANTAR

Efusi pleura merupakan suatu penimbunan cairan dalam ruang pleura sebagai akibat dari transudasi atau eksudasi yang berlebihan dari permukaan pleura.<sup>1,2</sup> Efusi tuberkulosis disebabkan oleh mikobakterium, merupakan komplikasi dari tuberkulosis paru atau tuberkulosis ekstra paru.<sup>1,3</sup> Kejadiannya diperkirakan 5% dari seluruh penyakit yang disebabkan oleh mikobakterium. Di RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, dari 93 penderita efusi pleura yang dirawat, didapatkan 49 (53%) disebabkan oleh tuberkulosis.<sup>4</sup>

Terapi yang diberikan kepada penderita dengan efusi tuberkulosis sebagaimana terapi pada tuberkulosis paru.<sup>5</sup> Pada keadaan yang berat atau bilateral dianjurkan terapi tuberkulosis kategori I, yang terdiri dari fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol, yang dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan kombinasi antara rifampisin dengan isoniazid. Sedangkan pada kasus-kasus yang ringan atau hanya melibatkan paru unilateral dapat diberikan terapi tuberkulosis kategori III yang terdiri dari fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi rifampisin, isoniazid dan pirazinamid atau etambutol, yang dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan kombinasi antara rifampisin dengan isoniazid.<sup>6</sup>

Barmawi Hisyam, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Gadjah Mada University/Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta

Dengan metode terapi tersebut sebagian besar penderita akan mengalami perbaikan klinis dalam 2 minggu dan cairan pleura akan diresorpsi dalam 6 minggu sampai dengan 4 bulan.<sup>5</sup>

Pemakaian kortikosteroid pada efusi tuberkulosis diketahui dapat memperpendek durasi demam dan mempercepat resorpsi cairan.<sup>7</sup> Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan manfaat kortikosteroid dalam menekan proses peradangan, menurunkan kejadian sepsis dan meningkatkan *survival*.<sup>8,9</sup>

Tujuan penulisan ini adalah menjelaskan kemanfaatan pemakaian kortikosteroid pada efusi tuberkulosis dengan berdasar pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.

## PEMBAHASAN

### Patogenesis

Efusi tuberkulosis diduga sebagai hasil dari reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen mikobakterium dalam ruang pleura.<sup>8</sup> Antigen tersebut diperkirakan masuk ke dalam ruang pleura melalui fokus-fokus tuberkulosis pada pleura yang mengalami ruptur.<sup>9</sup> Pada tahap awal, makrofag merupakan sel mononuklear yang berperan secara dominan, dan selanjutnya infiltrat didominasi oleh sel-sel limfosit. Proses inflamasi juga menghasilkan sitokin yang akan berperan dalam kerusakan endotel lebih lanjut.<sup>5</sup>

Efusi tuberkulosis berbeda dengan empiema tuberkulosis. Empiema tuberkulosis terjadi sebagai akibat dari kegagalan resorpsi efusi tuberkulosis primer yang selanjutnya berkembang menjadi bentuk kronis supuratif.<sup>5</sup> Cairan pleura pada empiema tuberkulosis bersifat purulen dan mengandung lebih banyak mikobakterium. Selain itu

pada pleura sering terjadi penebalan, terbentuk jaringan parut dan kalsifikasi.<sup>7</sup>

### Diagnosis

Pengelolaan penderita dengan efusi pleura harus didasarkan pada 2 komponen diagnosis meliputi identifikasi etiologi dan menentukan jenis cairan efusi, yaitu transudat atau eksudat.<sup>2</sup> Secara spesifik diagnosis efusi tuberkulosis dapat diketahui dengan menganalisis cairan dan jaringan pleura. Kultur cairan pleura positif untuk mikobakterium tuberkulosis pada 42 persen kasus, dan kultur biopsi jaringan pleura pada 64 persen kasus. Sedangkan pemeriksaan histologis terhadap jaringan pleura positif pada 72 persen kasus. Kombinasi antara hasil pemeriksaan histologis dan kultur jaringan memiliki sensitivitas 90 persen.<sup>10</sup>

Jenis pemeriksaan lain yang telah diketahui mempunyai nilai diagnosis adalah pemeriksaan kadar *adenosine deaminase* (ADA) cairan pleura. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 100 persen dan spesifitas 95-97 persen bila ditemukan kadar ADA di atas 45 U/L.<sup>11,12</sup> Pemeriksaan kadar gamma interferon cairan pleura memiliki sensitivitas dan spesifitas masing-masing 94 dan 92 persen, bila kadar gamma interferon ditemukan di atas 140 pg/ml.<sup>12</sup> Pemeriksaan CA 125 serum juga mempunyai arti penting dalam diagnosis efusi tuberkulosis. Kadar CA 125 serum yang ditemukan tinggi secara signifikan berkorelasi dengan aktivitas atau progresivitas penyakit.<sup>13</sup>

Cairan pleura pada efusi tuberkulosis bersifat sebagai eksudat<sup>11</sup>. Perbedaan dasar antara transudat dan eksudat sebagaimana tercantum dalam TABEL 1.

Kadar protein cairan efusi bervariasi di atas 3 g/dl, pada 50-77 persen kasus di atas 5 g/dl.<sup>(10)</sup> Kadar LDH meningkat pada 75 persen kasus, dan

TABEL 1. – Perbedaan Transudat dan Eksudat<sup>9</sup>

Variabel	Transudat	Eksudat
Rasio Protein Cairan Pleura/ Serum	< 0,5	> 0,5
Rasio LDH Cairan Pleura/ Serum	< 0,6	> 0,6
Konsentrasi LDH	< 2/3 batas atas kadar serum normal	> 2/3 batas atas kadar serum normal

pada umumnya di atas 500 IU/ L.<sup>3,11</sup> Konsentrasi glukosa cairan efusi biasanya di antara 60 dan 100 mg/dl, walaupun dapat juga didapatkan dengan kadar yang sangat rendah di bawah 30 mg/dl.<sup>(5)</sup> Jumlah sel biasanya sekitar 1000 - 6000/mm<sup>3</sup> yang didominasi oleh seri limfosit. Sel limfosit dominan pada kasus efusi tuberkulosis subakut dan kronis, sedangkan pada kasus akut lebih didominasi oleh sel neutrofil.<sup>12</sup> Jenis sel lain didapatkan dalam jumlah yang kecil. Sel mesotel dan eosinofil biasanya tidak lebih dari 5 persen. Kadar eosinofil lebih dari 10 persen menyingkirkan kemungkinan efusi tuberkulosis, kecuali terhadap penderita telah dilakukan torakosentesis atau pernah mengalami pneumothorax sebelumnya.<sup>5</sup>

### Penatalaksanaan

Pengobatan efusi tuberkulosis ditujukan untuk mengurangi gejala-gejala klinis, mencegah perkembangan lebih lanjut dari lesi tuberkulosis dan mencegah terjadinya fibrothoraks. Secara umum pengobatan meliputi pengobatan dasar dengan kombinasi obat anti tuberkulosis (OAT). Kombinasi rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol selama 2 bulan, dan dilanjutkan kombinasi rifampisin dengan isoniazid selama 4 bulan (2 RHEZ/4 RH) sudah dianggap memadai untuk pengobatan terhadap kasus-kasus efusi tuberkulosis berat, bilateral atau keterlibatan parenkim paru.<sup>6</sup> Pengobatan jangka pendek dengan kombinasi 2 RHZ / 2 RH pada kasus efusi tuberkulosis terisolasi (*isolated tuberculous effusion*) dilaporkan juga efektif, dengan angka kegagalan dan kekambuhan yang rendah.<sup>13</sup> Selain pemberian OAT perlu juga dilakukan aspirasi cairan pleura, terutama pada penderita-penderita dengan keluhan subjektif yang berat, misalnya sesak nafas atau nyeri dada. Aspirasi juga perlu dilakukan apabila cairan efusi banyak, demam dan keluhan yang berlanjut serta penyerapan cairan yang lambat.<sup>1</sup>

Pada beberapa penderita perlu juga diberikan kortikosteroid. Obat ini diketahui dapat memperpendek durasi demam dan mempercepat resorpsi cairan.<sup>7</sup> Tujuan pemakaiannya adalah sebagai anti-radang, antialergi, mencegah adesi dan membantu absorpsi cairan.<sup>7,14</sup>

### Terapi Kortikosteroid

Pemberian kombinasi preparat kortikosteroid dengan OAT pada beberapa kasus tuberkulosis mungkin bermanfaat. Pada beberapa penelitian prospektif terkontrol terhadap kasus-kasus meningitis tuberkulosis, perikarditis tuberkulosis dan efusi tuberkulosis metode terapi kombinasi tersebut terbukti bermanfaat. Namun demikian, pemberian preparat kortikosteroid sebagai terapi tambahan bukan merupakan terapi rutin, kecuali terdapat gejala sistemik yang berat atau efusi yang masif.<sup>14</sup> Pada efusi tuberkulosis kortikosteroid mempercepat perbaikan gejala seperti demam, nyeri dada, dan sesak nafas, dan juga mempercepat reabsorpsi cairan pleura. Terjadinya penebalan pleura tidak berkorelasi dengan pemakaian kortikosteroid.<sup>15</sup> Penelitian lain melaporkan, pemakaian preparat anti inflamasi ini bermanfaat menurunkan edema, jumlah neutrofil, dan makrofag<sup>16</sup>, dan memperbaiki *survival*<sup>17</sup>. Pada suatu penelitian klinis multisenter yang melibatkan lebih dari 200 penderita efusi tuberkulosis, diketahui pemakaian kortikosteroid bersama-sama dengan OAT mempercepat perbaikan gejala klinis, absorpsi cairan efusi dan mencegah penebalan pleura.<sup>13</sup>

Pemakaian kortikosteroid secara rutin telah direkomendasikan pada kasus tuberkulosis endobronkial terutama pada anak. Kondisi klinis dengan demam tinggi sekali memerlukan terapi supresi dengan kortikosteroid. Preparat yang sering dipergunakan adalah prednison 40-60 mg/ hari yang diberikan secara oral selama 4-6 minggu tergantung pada luasnya sistem organ yang terlibat, untuk selanjutnya dilakukan *tapering*. Pemakaian kortikosteroid ini terbukti tidak menyebabkan gejala-gejala laten tuberkulosis menjadi manifes<sup>14</sup>, namun dapat menimbulkan reaktivasi infeksi laten yang lain.<sup>17</sup>

Galarza *et al*<sup>18</sup> melaporkan hasil penelitiannya terhadap sekelompok penderita efusi tuberkulosis. Disain penelitian yang digunakan uji acak terkontrol plasebo. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membuktikan efektivitas pemakaian kortikosteroid dalam mencegah terjadinya fibrosis pleura, kalsifikasi, dan penebalan pleura. Pada kelompok tindakan setiap subyek diberi prednison 1 mg/BB/

hari selama 15 hari, yang dilanjutkan dengan *tapering off*. Out come penelitian yang dinilai adalah kecepatan absorpsi cairan efusi dan sekuele yang terjadi. Dari penelitian ini diketahui, bahwa perbaikan klinis dan terjadinya sekuele antara subyek yang mendapat terapi kortikosteroid tidak berbeda bermakna bila dibanding dengan subyek yang hanya mendapatkan plasebo. Weyser *et al.*<sup>20</sup> juga melaporkan bahwa efektivitas kortikosteroid tidak berbeda bermakna bila dibanding dengan plasebo. Penelitiannya menggunakan disain uji acak terkontrol membandingkan antara prednison 0,75 mg/BB/hari selama 4 minggu dengan plasebo. Semua subyek dalam penelitian ini juga mendapatkan OAT standar. Hasil penelitian menunjukkan, pada *follow up* ternyata perbaikan klinis dan jumlah kasus yang mengalami penebalan pleura di antara kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna. Penelitian ini menyimpulkan, diagnosis dini, terapi standar dengan OAT yang tepat dan *drainage* cairan efusi adalah terapi pilihan yang adekuat untuk kasus efusi tuberkulosis. Peneliti lain menyebutkan, adanya perbaikan simtom tuberkulosis yang disertai dengan munculnya penyakit infeksi laten.<sup>20</sup> Peneliti ini juga menyebutkan tentang perlunya evaluasi lebih lanjut tentang pemakaian kortikosteroid pada kasus-kasus efusi tuberkulosis.

## SIMPULAN

Efusi pleura merupakan kasus yang sering dijumpai di klinik. Penatalaksanaan yang adekuat didasarkan pada identifikasi etiologi dan penentuan jenis cairan efusi. Diagnosis efusi tuberkulosis secara spesifik ditegakkan dengan ditemukannya mikobakterium dalam cairan dan jaringan pleura. Terapi yang adekuat adalah pemberian obat anti tuberkulosis yang tepat dan *drainage* cairan pleura. Kemanfaatan kortikosteroid untuk mencegah komplikasi efusi tuberkulosis masih kontroversial banyak penelitian.

## KEPUSTAKAAN

1. Crofton JS, Douglas A. Pleural effusion. *Respiratory Diseases*. P.G. Asian Ec Ed. Singapore: PG Publ Pte. 1983; 308-22.
2. Walker R. Pleural effusion: Nonneoplastic. In: Fishman ap Kotloff RM, editors. *Pulmonary diseases and*

- disorders 2<sup>nd</sup> Ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993; 267-73.
3. Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion: Twenty year experience. *Chest*. 1991; 99: 883.
4. Hisyam B, Sja'bani M, Ediyono. Sebab-sebab efusi pleura di rumah sakit Universitas Gadjah Mada Bagian Penyakit Dalam Yogyakarta. Kongres IPDI II. Surabaya, 1980.
5. Frye MD, Sahn SA. Diagnosis and management of Tuberculous pleural effusions. In: Rose BD, editor. *UptoDate 5.3*. CD ROM ED., 1997.
6. WHO. *Treatment of tuberculous : Guidelines for national programmes 2<sup>nd</sup>*. Geneva, 1997.
7. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1988; 94(6): 1256-9.
8. Epstein DM, Kline RL, Albelda SM, Meller WT. Tuberculous pleural effusion. *Chest*; 1987; 91: 106
9. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1988; 63: 88.
10. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:184.
11. Oca-a I, Martinez VJM, Segura RM. Adenosine deaminase in pleural fluids: Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51.
12. Valdés L, San José E, Alvarez D. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*. 1993; 103: 458.
13. Bouayad Z, Aichane A, Trombati N, Amrani S, Bahlaoui A. Treatment of pleural tuberculosis with a short 4-month regimen: preliminary results. *Tuber Lung Dis* 1995; 4: 367-9.
14. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis*. 1993; 1: 6-11.
15. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1998; 94(6): 1256-9.
16. Tarayre JP, Laressergues H. Comparison of the effect of phenylbutazone, desonide and cyclophosphamide on four types of experimental pleurisy. *J Pharm Pharmacol*. 1980; 32(6): 408-12.
17. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother* 1996; 30(11): 1298-303.
18. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1995; 12: 1305-7.
19. Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001876.
20. Weyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Walm BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1996; 110(2): 333-8.