

Efusi Pleura Sinistra Masif *Et Causa* TB pada Anak

Andhika Razannur Harjanto¹, Firdinan Nurdin², Murdoyo Rahmanoe³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²SMF Penyakit Anak, Rumah Sakit Umum Daerah Ahmad Yani Metro

³Bagian Anak dan Perinatologi, Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Moeloek

Abstrak

Pleura terletak dibagian terluar dari paru-paru dan mengelilingi paru. Di antara pleura terdapat ruangan yang disebut *spatium pleura*, yang mengandung sejumlah kecil cairan yang melicinkan permukaan dan memungkinkan keduanya bergeser secara bebas pada saat ventilasi. Cairan tersebut dinamakan cairan pleura. Efusi pleura adalah istilah yang digunakan untuk menyatakan adanya penimbunan cairan berlebihan di dalam rongga pleura. Berdasarkan lokasi cairan yang terbentuk, efusi pleura dibagi menjadi unilateral dan bilateral. Di Indonesia 80% kasus efusi pleura disebabkan karena tuberkulosis. Pasien seorang anak perempuan berusia 15 tahun, datang ke Rumah Sakit Ahmad Yani dengan keluhan sesak napas yang dirasakan memberat sejak tiga hari semenjak masuk rumah sakit. Selain sesak napas, pasien juga mengeluhkan batuk yang sudah dirasakan sejak tiga minggu yang lalu dan disertai demam yang tidak terlalu tinggi. Pada pemeriksaan fisik maupun penunjang pasien ditemukan hasil yang mengarahkan adanya efusi pleura sinistra masif yang disebabkan oleh infeksi tuberkulosis. Pada pasien ini kemudian diberikan pengobatan berupa antibiotik dan pengobatan simptomatis untuk memperbaiki keadaan umum pasien yang kemudian akan direncanakan untuk dilakukan thorakosentesis sebagai langkah terapeutik dan diagnostik untuk penyakitnya.

Kata kunci: Anak, Efusi Pleura, Tuberkulosis

Massive Left Pleural Effusion Et Causa TB on Children

Abstract

Pleura is located in the outer lining of lungs and also surrounds it. There's a space between the pleural layers called *spatium pleura*, which contain a small amount of fluid that smooth out the surface of the pleural layers also enabling them to shift freely when the ventilation process takes place. The fluid is called pleural fluid. Pleural effusion is a term when there is an overfilling of pleural fluid in the pleural space. Based on the location of the formed fluid, pleural effusion is divided into unilateral and bilateral. In Indonesia, 80% of the pleural effusion cases is caused by tuberculosis. The patient, a 15 years old girl came to the hospital with breathing difficulty that worsen for the last three days. Other than that, the patient also suffering from cough in the last three weeks accompanied by mild fever. The findings on physical and laboratory examination concluded that the patient is suffering from massive pleural effusion sinistra that is caused by tuberculosis infection. The patient then be given some medication that includes antibiotics and other symptomatic treatment to improve the general condition of the patient. Then thoracocentesis would be planned for the patient for both therapeutic and diagnostic procedure.

Keywords: Children, Pleural Effusion, Tuberculosis

Korespondensi: Andhika Razannur Harjanto, Alamat Jl. Cijerokaso Kompleks Parahyangan Rumah Villa B43 Bandung, HP 085267657661, e-mail andhikaerha@gmail.com

Pendahuluan

Pleura terletak dibagian terluar dari paru-paru dan mengelilingi paru. Pleura disusun oleh jaringan ikat fibrosa yang didalamnya terdapat banyak kapiler limfa dan kapiler darah serta serat saraf kecil. Pleura disusun juga oleh sel-sel (terutama *fibroblast* dan makrofag). Pleura paru ini juga dilapisi oleh selapis mesotel. Pleura merupakan membran tipis, halus, dan licin yang membungkus dinding anterior toraks dan permukaan superior diafragma. Lapisan tipis ini mengandung kolagen dan jaringan elastis.¹

Ada 2 macam pleura yaitu pleura parietalis dan pleura viseralis. Pleura parietalis melapisi toraks atau rongga dada sedangkan pleura viseralis melapisi paru-paru. Kedua pleura ini bersatu pada hilus paru. Di antara pleura terdapat ruangan yang disebut *spatium pleura*, yang mengandung sejumlah kecil cairan yang melicinkan permukaan dan memungkinkan keduanya bergeser secara bebas pada saat ventilasi. Cairan tersebut dinamakan cairan pleura. Cairan ini terletak antara paru dan thoraks. Tidak ada ruangan yang sesungguhnya memisahkan pleura parietalis dengan pleura

viseralis sehingga apa yang disebut sebagai rongga pleura atau kavitas pleura hanyalah suatu ruangan potensial. Tekanan dalam rongga pleura lebih rendah daripada tekanan atmosfer sehingga mencegah kolaps paru. Jumlah normal cairan pleura adalah 10-20 cc pada orang dewasa.²

Cairan pleura berfungsi untuk memudahkan kedua permukaan pleura parietalis dan pleura visceralis bergerak selama pernapasan dan untuk mencegah pemisahan toraks dan paru yang dapat dianalogkan seperti dua buah kaca objek yang akan saling melekat jika ada air. Kedua kaca objek tersebut dapat bergeseran satu dengan yang lain tetapi keduanya sulit dipisahkan. Cairan pleura dalam keadaan normal akan bergerak dari kapiler di dalam pleura parietalis ke ruang pleura kemudian diserap kembali melalui pleura visceralis. Hal ini disebabkan karena perbedaan tekanan antara tekanan hidrostatik darah yang cenderung mendorong cairan keluar dan tekanan onkotik dari protein plasma yang cenderung menahan cairan agar tetap di dalam. Selisih perbedaan absorpsi cairan pleura melalui pleura visceralis lebih besar daripada selisih perbedaan pembentukan cairan oleh pleura parietalis dan permukaan pleura visceralis lebih besar dari pada pleura parietalis sehingga dalam keadaan normal hanya ada beberapa mililiter cairan di dalam rongga pleura.¹

Efusi pleura adalah istilah yang digunakan untuk menyatakan adanya penimbunan cairan dalam rongga pleura. Efusi pleura, sebagai proses penyakit primer jarang terjadi namun biasanya terjadi sekunder akibat penyakit lain. Efusi dapat berupa cairan jernih, yang mungkin merupakan transudat, keruh yang mungkin merupakan eksudat, atau dapat berupa darah atau pus.^{3,4}

Berdasarkan lokasi cairan yang terbentuk, efusi pleura dibagi menjadi unilateral dan bilateral. Efusi yang unilateral tidak mempunyai kaitan yang spesifik dengan penyakit penyebabnya, akan tetapi efusi yang bilateral seringkali ditemukan pada penyakit : kegagalan jantung kongestif, sindroma nefrotik, asites, infark paru, lupus eritematosus sistemik, tumor dan tuberkulosis.¹

Hambatan resorpsi cairan dari rongga pleura, karena adanya bendungan seperti pada dekompensasi kordis, penyakit ginjal, tumor mediastinum, sindroma *meig* (tumor ovarium) dan sindroma vena kava superior.⁴

Pembentukan cairan yang berlebihan, karena radang (tuberkulosis, pneumonia, virus), bronkiektasis, abses amoeba subfrenik yang menembus ke rongga pleura, karena tumor dimana masuk cairan berdarah dan karena trauma. Di Indonesia 80% karena tuberkulosis.⁴

Adanya timbunan cairan mengakibatkan perasaan sakit karena pergesekan, setelah cairan cukup banyak rasa sakit hilang. Bila cairan banyak, penderita akan sesak napas. Pada anak masalah pernapasan adalah hal yang paling sering dikeluhkan. Apabila dihubungkan dengan penyebabnya berupa pneumonia maka gejala yang muncul adalah batuk, demam, sesak napas, menggigil. Apabila penyebabnya bukan pneumonia, maka gejala pada anak mungkin tidak ditemukan sampai efusi yang timbul telah mencukupi untuk menimbulkan gejala sesak napas atau kesulitan bernapas.^{4,5}

Adanya gejala-gejala penyakit penyebab seperti demam, menggigil, dan nyeri dada pleuritis (pneumonia), panas tinggi (kokus), subfebril (tuberkulosis), banyak keringat, batuk, banyak riak. Deviasi trachea menjauhi tempat yang sakit dapat terjadi jika terjadi penumpukan cairan pleural yang signifikan.⁴

Pemeriksaan fisik dalam keadaan berbaring dan duduk akan berlainan, karena cairan akan berpindah tempat. Bagian yang sakit akan kurang bergerak dalam pernapasan, fremitus melemah (raba dan vocal), pada perkusi didapati daerah pekak, dalam keadaan duduk permukaan cairan membentuk garis melengkung (garis *Ellis Damoiseu*).⁵

Didapati segitiga *Garland*, yaitu daerah yang pada perkusi redup timpani dibagian atas garis *Ellis Domiseu*. Segitiga *Grocco-Rochfusz*, yaitu daerah pekak karena cairan mendorong mediastinum kesisi lain, pada auskultasi daerah ini didapati vesikuler melemah dengan ronki.⁴

Kasus

Pasien seorang anak perempuan berusia 15 tahun datang ke Rumah Sakit Umum Daerah Ahmad Yani Metro atas rujukan Rumah Sakit

Mardi Waluyo Metro dengan keluhan utama sesak napas. Sesak napas dirasakan semakin memberat sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas dirasakan pasien dalam kondisi berbaring maupun saat berdiri atau duduk. Sesak napas dirasakan sepanjang hari, tanpa adanya mengi. Akibat sesak napas ini, pasien lebih banyak beristirahat dan mengurangi aktivitas.

Selain itu, pasien mengeluhkan batuk yang sudah dirasakan sejak 3 minggu yang lalu. Batuk awalnya tidak berdahak, tetapi sejak satu minggu ini batuk terasa sedikit berdahak, tetapi dahak sulit untuk dikeluarkan. Riwayat batuk berdarah disangkal oleh ayah pasien. Ayah pasien sudah mencoba mengobati pasien dengan obat batuk dari warung, tetapi tidak kunjung membaik.

Pada anamnesis, ayah pasien mengatakan bahwa pasien demam yang dirasakan sejak beberapa minggu yang lalu. Demam biasanya tidak terlalu tinggi hanya terasa hangat. Demam dirasakan hampir setiap hari dan biasanya terasa lebih panas pada malam hari disertai keluarnya keringat. Keluhan menggigil saat demam disangkal oleh pasien. Ayah pasien sudah mencoba memberikan obat parasetamol tablet tetapi hanya menurunkan demam sementara waktu dan kembali demam beberapa saat kemudian.

Semenjak muncul keluhan-keluhan tersebut pasien berkurang nafsu makan dan ayah pasien merasa bahwa anaknya mengalami penurunan berat badan. Tidak ada keluhan untuk buang air besar dan buang air kecil.

Pada pemeriksaan fisik pasien didapatkan keadaan umum pasien tampak lemah, kesadaran kompos mentis. Suhu 38,6 °C, Frekuensi Nadi 135x/menit, Frekuensi Napas 42x/menit, SpO₂ 87%, Berat Badan 30kg dan Tinggi Badan 148 cm. Pada pemeriksaan status gizi (berdasarkan kurva CDC), pasien memiliki kesan status gizi buruk.

Pada pemeriksaan status generalis didapatkan Konjungtiva anemis, terdapat perbesaran kelenjar getah bening pada regio coli pasien berukuran diameter sekitar 6 cm teraba kenyal, tidak dapat digerakkan. Pada pemeriksaan inspeksi thoraks didapatkan gerak napas menurun pada dinding thoraks *sinistra*,

pada palpasi thoraks didapatkan fremitus taktil thoraks *sinistra* melemah, pada perkusi didapatkan suara pekak pada seluruh bagian interkostalis *sinistra*, dan pada auskultasi didapatkan adanya bunyi rhonki pada thoraks *sinistra* disertai penurunan bunyi vesikuler. Pada pemeriksaan palpasi abdomen, didapatkan adanya kesan hepatosplenomegali.

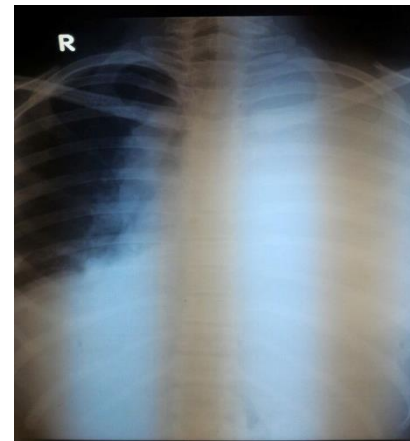
Pada pemeriksaan penunjang darah lengkap didapatkan hasil berikut:

Tabel 1. Hasil pemeriksaan darah lengkap

Hematologi Rutin	Hasil
WBC	22,36 x10 ³ /UI*
RBC	3,54 x10 ⁶ /UI
Hemoglobin	8,2 g/dl*
Hematokrit	27,6%*
MCV	78 fl*
MCH	23,2 pg*
MCHC	29,7 g/dL
Platelet	712 x10 ³ /uL*

Pada hasil pemeriksaan darah lengkap pasien hari pertama di rumah sakit, didapatkan adanya penurunan hemoglobin, hematokrit, MCV dan MCH sementara pada platelet terdapat peningkatan.

Sementara itu pada pemeriksaan penunjang rontgen thoraks didapatkan gambaran berikut:



Gambar 1. Hasil foto rontgent thoraks pada pasien.

Pada hasil pemeriksaan *expertise diff count* dan gambaran darah tepi pasien didapatkan gambaran eritrosit tampak mikrositik hipokromik dengan jumlah yang menurun, peningkatan jumlah trombosit dan peningkatan jumlah leukosit terutama neutrofil.

Pembahasan

Pasien didiagnosis dengan efusi pleura *et causa* TB. Efusi pleura adalah sebuah kelainan yang disebabkan oleh akumulasi cairan pada rongga pleura yang dapat disebabkan akibat filtrasi berlebih atau defek absorpsi.⁶

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Untuk menegakkan diagnosis adanya efusi pleura, dalam anamnesis perlu untuk memastikan gejala yang dirasakan oleh pasien.

Gejala efusi pleura tidak khas karena tergantung dari penyakit yang mendasari dan besarnya efusi. Efusi pleura yang disebabkan oleh adanya infeksi biasanya memiliki gejala sebagai berikut: demam persisten, batuk, dyspnea, sputum produktif, dan nyeri dada. Pada efusi pleura yang disebabkan oleh adanya keganasan memiliki gejala yang tidak khas yaitu batuk, demam suhu rendah, dan apabila berada di stadium berat dapat terjadi distress pernapasan.⁶ Pada efusi pleura yang disebabkan karena gagal jantung atau sindrom nefrotik biasanya memiliki gejala *dyspnea*, tanpa demam, dan disertai edema pada ekstremitas.⁷

Secara epidemiologi, efusi pleura pada anak kebanyakan disebabkan oleh infeksi sekunder, sedangkan pada dewasa disebabkan oleh gagal jantung kongestif dan malignansi. Pada pasien, terdapat gejala-gejala yang sesuai dengan gejala pada efusi pleura yang disebabkan oleh adanya infeksi yaitu adanya sesak napas yang memberat sejak 3 hari yang lalu, batuk, dan demam persisten. Pasien juga tidak memiliki riwayat penyakit jantung, ginjal, hepar, maupun trauma pada thoraks sehingga diagnosis banding efusi pleura oleh penyebab lainnya dapat disingkirkan.⁷

Efusi pleura yang terjadi karena adanya infeksi dapat disebabkan oleh beberapa penyakit seperti pneumonia, tuberkulosis, atau infeksi virus. Pada pneumonia biasanya pasien memiliki trias gejala pneumonia yaitu batuk produktif dengan dahak purulen atau bisa berdarah, sesak napas, dan demam tinggi. Pada infeksi virus, biasanya lebih bersifat asimtomatik dan bersifat *self-limiting disease*. Pada tuberkulosis, biasanya memiliki gejala umum TB berupa demam subfebris berkepanjangan, batuk kronik lebih dari 3 minggu, nyeri dada, keringat malam hari,

dan penurunan berat badan. Pada pasien ini, gejala yang dirasakan pasien lebih mengarah ke efusi pleura yang disebabkan oleh tuberkulosis paru.⁷

Pasien efusi pleura biasanya akan merasa lebih nyaman bila dalam posisi tubuh tegak dibandingkan berbaring. Hal ini disebabkan karena pengaruh gravitasi sehingga cairan yang terakumulasi di rongga pleura akan turun dan proses pengembangan paru dapat berjalan dengan lebih baik, dibandingkan saat posisi berbaring yang menyebabkan cairan yang terakumulasi merata pada rongga pleura sehingga lebih mengganggu proses pengembangan paru atau ventilasi. Pada pasien ini, sesak napas tidak bergantung oleh posisi. Pasien tetap merasa sesak saat posisi duduk ataupun berbaring. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa terjadi efusi pleura yang masif.⁷

Dari pemeriksaan fisik pasien, didapatkan peningkatan laju respirasi sebesar 42x/menit dan saat dilakukan pemeriksaan thorax, pasien tampak sesak, gerakan napas menurun pada hemithoraks *sinistra*, fremitus taktil *sinistra* melemah, pekak pada perkusi seluruh interkostalis hemithoraks *sinistra*, suara napas vesikuler melemah dan ronki pada hemithoraks *sinistra*. Hal ini dapat menandakan adanya suatu kelainan di rongga thoraks, bersifat unilateral, akibat akumulasi cairan pada rongga pleura sinistra yang bersifat masif. Efusi pleura yang disebabkan oleh TB paru biasanya bersifat unilateral dan dapat terjadi secara primer akibat invasi hematogen secara langsung.⁸

Untuk membantu menegakkan diagnosis dibutuhkan pemeriksaan penunjang. Rontgen thoraks adalah suatu strategi *imaging* yang paling sederhana untuk mengkonfirmasi adanya efusi pleura. Rontgen thoraks dapat dilakukan dengan posisi AP, Lateral, dan dekubitus. Biasanya hasil rontgen thoraks pasien efusi pleura menunjukkan adanya *free-flowing pleural fluid*, sudut *costofrenicus*, dan *Meniscus Sign* (+). Pada pasien ini, gambaran rontgen thoraks sesuai dengan gambaran rontgen thoraks efusi pleura dengan kesan efusi pleura masif karena perselubungan menutupi lebih dari setengah rongga pleura bahkan hampir semua rongga

pleura tertutupi oleh cairan pada posisi AP maupun lateral.⁹

Setelah dapat mengkonfirmasi adanya efusi pleura, maka langkah selanjutnya adalah mengkonfirmasi penyebab terjadinya efusi pleura dengan melakukan *thoracocentesis* dan analisa cairan pleura. *Thoracocentesis* direkomendasikan pada keadaan efusi pleura yang cukup, suspek empyema masif, keganasan, atau pada *neonatus*. *Thoracocentesis* dikontraindikasikan pada efusi pleura yang minimal atau kondisi non-komplikasi.⁸ Setelah dilakukan *thoracocentesis* maka langkah selanjutnya adalah menganalisis cairan pleura tersebut untuk mengetahui komponen kimia cairan pleura. kriteria *Light*, yaitu rasio protein pleura dan plasma > 0,5 rasio LDH cairan pleura dan plasma > 0,60 dan LDH cairan pleura lebih besar dari 2/3 batas atas nilai normal LDH serum.¹⁰ Selain itu didapatkan hasil TbAg RD1-RD3 (+) pada analisis cairan pleura yang dapat mendukung ke arah diagnosis TB. TbAg RD1-RD3 adalah tes untuk mendeteksi *secreted antigen Mycobacterium tuberculosis* yang di kode gen RD-1 (*Region of Difference1*), RD2 dan RD3. Tes ini dapat membantu untuk mendiagnosis TB karena memiliki spesifisitas yang tinggi (92,86%).¹¹

Mantoux test juga dapat membantu mendiagnosis tuberkulosis pada anak. *Mantoux test* dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1 ml *tuberculin PPD* (suatu protein dari *Mycobacterium tuberculosis*) dibagian *volar* lengan dengan arah suntkan *longitudinal*. Reaksi diukur dalam 48-72 jam pasca penyuntikan. Pada pasien didapatkan hasil *Mantoux test* negatif karena tidak ditemukan adanya indurasi. Akan tetapi, pada pasien ini kemungkinan hasil *Mantoux test* menunjukkan hasil negatif palsu. Hasil negatif palsu pada *Mantoux test* dapat terjadi pada keadaan: imunosupresi karena obat atau penyakit infeksi virus (campak, *mumps*, *rubella*, *varicella*, dan *influenza*).¹²

Dalam mendiagnosis TB anak, terdapat pendekatan lain yaitu melalui sistem skoring TB. Sistem skoring tersebut dikembangkan diuji coba melalui tiga tahap penelitian oleh para ahli IDAI, Kemenkes, dan WHO. Pasien dengan skoring TB ≥ 6 harus ditatalaksana sebagai pasien TB dan mendapat OAT.¹³ Pada pasien ini, dilakukan

perhitung skoring TB dan didapatkan hasil sebagai berikut:

- Kontak TB : Tidak Jelas (0)
- Uji Tuberkulin : Negatif (0)
- Keadaan gizi : Klinis gizi buruk atau BB/TB<70% atau BB/U<60% (2)
- Demam yang tidak diketahui penyebabnya : ≥ 2 minggu (1)
- Batuk kronik : ≥ 3 minggu (1)
- Pembesaran kelenjar limfe : ≥ 1 cm, >1, tidak nyeri (1)
- Pembengkakan tulang : - (0)
- Ro Thorax : Sugestif TB (1) Total skor = 6

Hasil skoring 6 menunjukkan kemungkinan diagnosis TB, dan dikarenakan secara klinis dan pemeriksaan penunjang lainnya mengarah ke diagnosis TB sehingga tetap memerlukan terapi OAT. Pemeriksaan penunjang lainnya yang dapat dilakukan adalah kultur. Kultur masih menjadi gold standard untuk mendiagnosa penyakit tuberkulosis. Kultur dapat dilakukan dengan menggunakan sampel aspirat lambung ataupun cairan pleura karena anak-anak sulit untuk mengeluarkan dahak. Hasil kultur dapat disertai dengan pemeriksaan tes resistensi obat.¹⁴

Sesuai guideline, pada pasien efusi pleura yang disebabkan oleh infeksi maka diberikan terapi antibiotik dan *thoracocentesis* sebagai terapi pilihan. *First line* antibiotik yang dapat diberikan adalah penicillin, cephalosporin, clindamycin, dan ciprofloxacin. Antibiotik dapat diberikan secara oral ataupun IV minimal 48 jam. Setelah dilakukan *thoracocentesis*, antibiotik oral dapat dilanjutkan 2-4 minggu.¹⁵ Pada pasien ini diberikan antibiotik yaitu Ampicillin 3 x 1 gram IV dan Ceftizidim 3 x 1 gram IV sambil menunggu hasil pemeriksaan lainnya. Pasien juga diberikan terapi cairan *maintenance* dengan menggunakan larutan D5 ½ NS. Rumus kebutuhan cairan pada pasien ini dihitung berdasarkan kebutuhan harian dengan menggunakan rumus *Holliday Segar* sehingga didapatkan sebanyak 1700 ml/24 jam. Pasien juga diberikan paracetamol 3 x 375

cc jika diperlukan di saat suhu mencapai $> 38^{\circ}\text{C}$ untuk membantu menurunkan demam tinggi.

Kesimpulan

Diagnosis akhir pada kasus ini adalah efusi pleura *et causa* tuberkulosis yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang mengarah akan adanya penyakit tuberkulosis sebagai penyebab infeksi dan efusi pleura pada pasien ini. Pasien kemudian direncanakan untuk menjalani thorakosentesis setelah keadaan umumnya membaik sebagai langkah teurapeutik sekaligus diagnostik.

Daftar Pustaka

1. Sylvia A, Lorraine M, Patofisiologi konsep Klinis Proses-proses Penyakit. ECG 2005: 739
2. Hood Alsagaff, H. Abdul Mukty. Dasar-dasar ilmu Penyakit Paru. Airlangga University Press. 2010: 786.
3. Efrati O, Barak A. Pleural effusions in the pediatric population. *Pediatr Rev* 2002;23:417-425.
4. Obando I *et al.* Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerging infectious Disease* 2008;14:1390-1396.
5. Chandra K, Randall DC. Neonatal pleural effusion. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:e22-e23.
6. Calbo E, Diaz A, Canadell E, *et al.* Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* Sep 2006;12(9):867-72
7. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* Jun 2007;8(2):107-17.
8. Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, *et al.* Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* Jan 15 2008;46(2):174-82
9. Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, Flum DR. Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics.* Jun 2005;115(6):1652-9.
10. Richard W. Light, Y.C. Gary Lee Light, Richard W. Textbook of pleural diseases. 2008. Australia: Hodder Arnold
11. Selvi Liemena. 2014. Comparison of Diagnostic Examination appearance Tuberculosis Antigen Rapid Test Kit Between Sputum Tuberculosis And Lung Patient Serum.
12. Surajit Nayak and Basanti Acharjya. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J.* 2012 Jan-Apr; 3(1): 2–6.
13. Kemenkes RI. 2013 Juknis Managemen TB Anak.
14. CDC. 2013. Diagnosis of tuberculosis disease
15. Jaffe A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* Aug 2005;40 (2):148-56