

Pemeriksaan Penunjang untuk Penegakan Diagnosis dan Evaluasi Pengobatan Empiema Paru

Syazili Mustofa¹

¹Bagian Biokimia Biologi Molekular dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-7646-0869>

Abstrak

Empiema paru merupakan komplikasi yang disebabkan oleh infeksi pleura yang ditandai oleh akumulasi pus akibat proses inflamasi dan respon imun kompleks. Dalam praktik klinis, pemeriksaan biomarker memiliki peran penting dalam membantu diagnosis dini, menentukan tingkat keparahan, serta memantau respons terapi pasien. Biomarker klasik seperti *C-reactive protein* (CRP), *procalcitonin* (PCT), dan *lactate dehydrogenase* (LDH) memiliki nilai diagnostik tinggi dalam membedakan efusi parapneumonik sederhana dan kompleks. Parameter cairan pleura seperti kadar glukosa rendah dan pH <7,2 menandakan aktivitas infeksi aktif yang memerlukan intervensi. Selain itu, biomarker modern seperti *presepsin* (sCD14-subtype) menunjukkan sensitivitas tinggi terhadap infeksi bakteri pleura, sedangkan *pentraxin-3* (PTX-3), *calprotectin*, dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) menggambarkan aktivitas inflamasi dan kerusakan jaringan pada tingkat lokal. Sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-8* (IL-8), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), serta enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) turut berperan dalam meningkatkan permeabilitas pleura dan pembentukan pus. Kombinasi antara analisis biomarker sistemik dan lokal dengan temuan klinis dan radiologis meningkatkan akurasi diagnosis, membantu pemilihan terapi yang tepat, serta memberikan penilaian prognosis yang lebih baik. Dengan demikian, pendekatan multimarker yang melibatkan CRP, PCT, presepsin, PTX-3, calprotectin, NGAL, dan mediator inflamasi lain dapat mendukung tata laksana Empiema paru secara lebih individual, komprehensif, dan berbasis bukti ilmiah.

Kata kunci: Biomarker, C-reactive protein, Empiema paru, Pentraxin-3, Presepsin.

Supporting Examination to Confirm the Diagnosis and Evaluation of Treatment of Pulmonary Empyema

Abstract

Pulmonary Empiema is an advanced complication of pleural infection characterized by the accumulation of pus resulting from complex inflammatory and immune responses. In clinical practice, biomarker assessment plays a crucial role in facilitating early diagnosis, determining disease severity, and monitoring therapeutic response. Classical biomarkers such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and lactate dehydrogenase (LDH) have high diagnostic value in differentiating simple from complicated parapneumonic effusions. Pleural fluid parameters such as low glucose levels and pH <7.2 indicate active infection requiring intervention. Moreover, modern biomarkers such as presepsin (sCD14-subtype) demonstrate high sensitivity to bacterial pleural infections, while pentraxin-3 (PTX-3), calprotectin, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflect local inflammatory activity and tissue damage. Proinflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and matrix metalloproteinase (MMP) contribute to increased pleural permeability and pus formation. The combination of systemic and local biomarker analysis with clinical and radiological findings enhances diagnostic accuracy, guides appropriate therapy selection, and provides better prognostic evaluation. Therefore, a multimarker approach involving CRP, PCT, presepsin, PTX-3, calprotectin, NGAL, and other inflammatory mediators may support a more individualized, comprehensive, and evidence-based management of pulmonary Empiema.

Keywords: Biomarkers, C-reactive protein, Pentraxin-3, Presepsin, Pulmonary Empiema

Korespondensi: dr. Syazili Mustofa, M. Biomed., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081929345909, e-mail syazilimustofa.dr@gmail.com.

Pendahuluan

Empiema pleura merupakan komplikasi berat dari infeksi paru, terutama pneumonia, yang ditandai dengan penumpukan nanah di rongga pleura akibat proses inflamasi dan infeksi bakteri. Kondisi ini menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, khususnya apabila

diagnosis dan terapi terlambat dilakukan. Sebagai respons terhadap cedera akibat infeksi virus, proses infeksi ini memicu aktivasi imunologis sistemik serta peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang diikuti oleh akumulasi neutrofil dan mediator inflamasi di dalam rongga pleura. Sebagian besar pasien menunjukkan gejala klinis berat

berupa demam, nyeri dada, dan gangguan pernapasan progresif. Diagnosis dini sangat penting untuk menentukan penatalaksanaan yang tepat serta kebutuhan tindakan drainase atau intervensi bedah.^{1,2,8}

Selama dua puluh tahun terakhir, upaya penelitian telah menekankan pada identifikasi biomarker yang berguna untuk membedakan efusi pleura infeksius, seperti parapneumonic effusion dan empiema, dari jenis efusi noninfeksius seperti efusi malignan atau transudat. Biomarker seperti C-reactive protein (CRP), prokalsitonin (PCT), dan presepsin telah menunjukkan potensi yang signifikan dalam meningkatkan akurasi diagnosis serta dalam memantau respons pasien terhadap terapi. Selain itu, teknik proteomik terkini telah mengungkap kandidat biomarker baru, termasuk calprotectin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), dan pentraxin-3 (PTX-3), yang berpotensi berfungsi sebagai indikator aktivitas inflamasi lokal^{3,4}

Prevalensi

Selama lima tahun terakhir, berdasarkan data dari jurnal ilmiah seperti *Chest* dan *Lancet Respiratory Medicine*, empiema pleura tetap menjadi isu kesehatan global yang penting, dengan peningkatan insidensi yang terlihat di negara berkembang. Penelitian terkini memperkirakan bahwa sekitar 20–30% pasien dengan pneumonia komunitas mengalami efusi pleura, dan 10–20% dari kasus tersebut berkembang menjadi empiema. Tingkat mortalitas bervariasi antara 6–20%, dipengaruhi oleh faktor seperti usia, kondisi komorbid, serta keterlambatan dalam diagnosis. Di Indonesia, informasi epidemiologis masih terbatas, tetapi insidensi diperkirakan meningkat bersamaan dengan kenaikan jumlah kasus pneumonia yang memerlukan perawatan rumah sakit. Studi-studi kontemporer, seperti yang diterbitkan di *BMC Pulmonary Medicine*, menunjukkan bahwa penundaan dalam prosedur drainase dan ketersediaan terbatas untuk pemeriksaan biomarker modern turut memperburuk durasi rawat inap serta

meningkatkan risiko komplikasi yang lebih serius.^{2,4,8}

Patofisiologi

Patogenesis empiema melibatkan tiga fase utama^{1,2}:

1. **Fase eksudatif**, di mana terjadi peningkatan permeabilitas kapiler akibat infeksi paru yang memungkinkan cairan kaya protein masuk ke rongga pleura.
2. **Fase fibrinopurulen**, ditandai oleh migrasi neutrofil dan aktivasi makrofag yang menghasilkan mediator inflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF- α , serta pelepasan enzim laktat dehidrogenase (LDH). Pada fase ini terbentuk septasi fibrin dan nanah.
3. **Fase organisasi**, di mana fibroblas berproliferasi dan membentuk jaringan fibrosa yang dapat menyebabkan penebalan pleura dan penurunan fungsi paru.

Selama proses inflamasi, biomarker inflamasi secara efektif menggambarkan dinamika yang terjadi. CRP dan PCT mengindikasikan tingkat aktivitas inflamasi pada skala sistemik; presepsin (subtipe sCD14) menandakan proses aktivasi fagositosis terhadap bakteri; sedangkan PTX-3 dan calprotectin mengilustrasikan pola inflamasi lokal di dalam kavitas pleura. Interaksi di antara biomarker-biomarker ini menghasilkan evaluasi objektif terkait tingkat keparahan infeksi serta tahap patologis yang sedang berlangsung.^{4,5,7}

Empiema pleura merupakan manifestasi lanjut dari proses inflamasi akibat infeksi bakteri pada paru yang meluas ke rongga pleura. Terjadi aktivasi sistem imun lokal yang melibatkan neutrofil, makrofag, dan limfosit dalam upaya mengeliminasi mikroorganisme patogen. Aktivasi sel imun tersebut memicu pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-8, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) yang meningkatkan permeabilitas vaskular pleura.

Akibatnya, cairan eksudat kaya protein dan sel inflamasi menumpuk di rongga pleura. Respons imun yang berlebihan kemudian menimbulkan kerusakan jaringan dan pembentukan pus.^{1,2}

Perubahan lingkungan mikro pada pleura menyebabkan aktivasi jalur biomolekuler yang menghasilkan berbagai biomarker inflamasi dan infeksi. Salah satu biomarker penting adalah C-reactive protein (CRP), protein fase akut yang disintesis oleh hepatosit sebagai respons terhadap IL-6. Kadar CRP meningkat tajam pada proses inflamasi sistemik dan infeksi bakteri, termasuk pada Empiema pleura. Prokalsitonin (PCT) juga berperan sebagai penanda infeksi bakteri spesifik, dilepaskan dari sel neuroendokrin dan hepatik ketika terjadi stimulasi oleh endotoksin. Keduanya mencerminkan tingkat aktivitas inflamasi sistemik dan sering digunakan sebagai indikator diagnosis dan pemantauan terapi.^{3,4,5}

Selain itu, presepsin (sCD14-subtype) merupakan biomarker yang dihasilkan dari proses fagositosis oleh makrofag dan monosit selama respon terhadap bakteri gram-negatif maupun gram-positif. Molekul ini memiliki nilai diagnostik tinggi dalam membedakan efusi pleura infeksius dari noninfeksius, karena peningkatannya berkorelasi dengan beban bakteri dan keparahan inflamasi lokal. Pada tingkat lokal pleura, peningkatan laktat dehidrogenase (LDH) mencerminkan destruksi seluler dan peningkatan permeabilitas membran akibat kerusakan jaringan. Kombinasi peningkatan presepsin, CRP, dan LDH memberikan gambaran menyeluruh tentang derajat inflamasi dan aktivitas penyakit.^{3,5}

Pendekatan proteomik terbaru juga mengidentifikasi biomarker lain seperti pentraxin-3 (PTX-3), calprotectin, dan neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) yang mencerminkan inflamasi lokal dan aktivasi neutrofil di rongga pleura. Biomarker ini berperan dalam proses opsonisasi, fagositosis, dan pembentukan jaringan fibrin pada fase lanjut Empiema. Ketidakseimbangan antara respons imun protektif dan kerusakan jaringan menyebabkan pembentukan septasi dan

fibrosis pleura. Secara keseluruhan, pemahaman mengenai dinamika biomarker ini membantu dalam memahami patogenesis molekuler empiema serta membuka peluang pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih akurat.^{6,7,8}

Pemeriksaan Penunjang

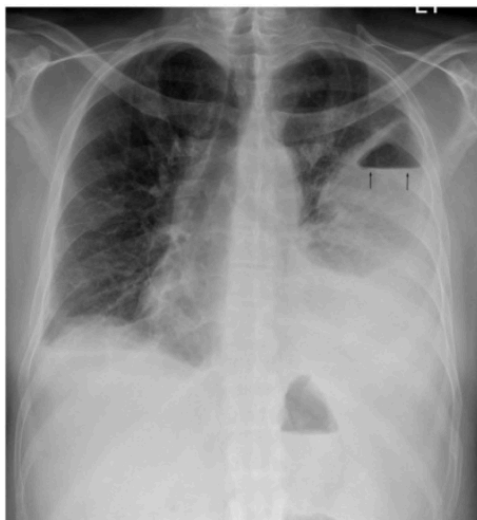
Pemeriksaan penunjang pada kasus empiema paru memiliki peran penting dalam menegakkan diagnosis dan menentukan strategi tata laksana. Secara klasik, evaluasi dimulai dengan pemeriksaan radiologis seperti foto toraks dan ultrasonografi (USG) untuk mendeteksi efusi pleura, septasi, dan penebalan dinding pleura. CT-scan toraks dengan kontras menjadi modalitas terbaik dalam menilai luasnya koleksi pus dan kemungkinan adanya abses. Setelah cairan pleura diperoleh melalui torakosentesis, analisis biokimia dan sitologi dilakukan untuk membedakan efusi parapneumonik sederhana dari yang terkomplikasi. Kombinasi hasil pemeriksaan tersebut menjadi dasar dalam interpretasi biomarker yang lebih spesifik.^{4,9,10}

Pemeriksaan cairan pleura secara konvensional meliputi pengukuran pH, kadar glukosa, protein, dan laktat dehidrogenase (LDH). Nilai pH <7,2, glukosa <60 mg/dL, dan LDH >1000 IU/L menunjukkan proses infeksi aktif yang memerlukan drainase segera. Meskipun berguna, parameter tersebut memiliki keterbatasan karena tidak selalu dapat membedakan infeksi bakteri dari inflamasi nonspesifik. Oleh karena itu, penelitian modern beralih pada penggunaan biomarker inflamasi seperti C-reactive protein (CRP) dan prokalsitonin (PCT) baik pada serum maupun cairan pleura. CRP pleura >100 mg/L sering dikaitkan dengan efusi parapneumonik komplikata, sedangkan PCT menunjukkan korelasi kuat dengan infeksi bakteri sistemik.^{3,4}

Selain CRP dan PCT, biomarker baru seperti presepsin (soluble CD14 subtype) telah terbukti memberikan akurasi diagnostik tinggi dalam membedakan efusi infeksius dari noninfeksius. Presepsin dilepaskan selama proses fagositosis oleh makrofag dan meningkat signifikan pada Empiema akibat infeksi bakteri. Pemeriksaan presepsin pada

cairan pleura dapat dilakukan menggunakan metode chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) atau enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Studi terbaru menunjukkan bahwa kadar presepsin pleura dengan ambang batas sekitar 700–800 pg/mL memiliki sensitivitas hingga 90% dalam mengidentifikasi Empiema pleura. Pengukuran biomarker ini menjadi pelengkap yang penting terhadap pemeriksaan klasik.^{4,5}

Pendekatan proteomik telah memperluas cakupan biomarker yang dapat diperiksa, mencakup pentraxin-3 (PTX-3), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), dan calprotectin yang berperan dalam respon imun lokal. Biomarker tersebut dapat diperiksa dengan teknik immunoassay berbasis spektrofotometri atau western blotting untuk menilai aktivitas inflamasi di rongga pleura. Penelitian menunjukkan bahwa kadar PTX-3 dan NGAL meningkat sejalan dengan keparahan penyakit dan jumlah bakteri pada cairan pleura. Integrasi hasil pemeriksaan klasik dengan biomarker modern memungkinkan diagnosis lebih akurat, penilaian prognosis yang lebih baik, serta pemantauan efektifitas terapi pada pasien dengan Empiema pleura.^{6,7,8}

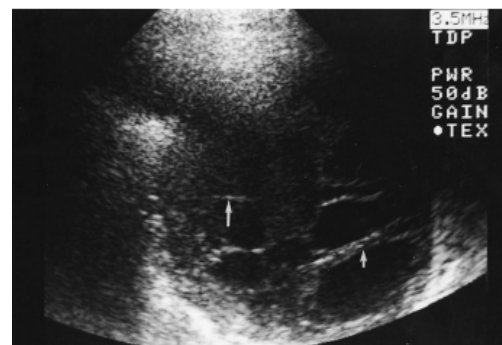


Gambar 1. Foto thorax pasien *simple* Empiema

Berdasarkan gambar foto toraks di atas menunjukkan opasitas homogen pada hemitoraks kanan bagian bawah dengan batas atas yang melengkung ke atas (konveksitas superior) dan membentuk sudut obtus terhadap dinding toraks lateral, yang

merupakan ciri khas dari Empiema pleura. Koleksi cairan purulen dalam rongga pleura menyebabkan gambaran lentikular ini akibat penebalan dan pemisahan lapisan pleura parietalis serta visceralis. Selain itu, terlihat adanya pergeseran mediastinum ke sisi kontralateral, yang menandakan efek massa dari cairan dalam jumlah besar. Menurut penelitian Abdullelah dan Abu Hishmeh (2024) dalam *Clinical Practice*, pola lentikular dengan obliterasi sudut kostofrenikus lebih sering ditemukan pada Empiema dibanding efusi parapneumonik sederhana, menjadikannya salah satu tanda radiologis penting untuk diagnosis dini.^{9,10}

Foto toraks tetap menjadi pemeriksaan awal yang esensial karena mudah diakses dan mampu mengidentifikasi indikasi adanya efusi pleura yang kompleks. Namun, sensitivitas radiografi konvensional untuk membedakan Empiema dari efusi steril masih terbatas, sehingga perlu dikonfirmasi dengan ultrasonografi (USG) toraks atau CT-scan. CT-scan memberikan informasi lebih rinci, seperti adanya split pleura sign, penebalan pleura, dan lokulasi cairan yang tidak tampak jelas pada foto toraks. Dengan demikian, foto toraks berfungsi sebagai langkah awal penting untuk mendeteksi Empiema, sedangkan pemeriksaan lanjutan berperan dalam menentukan derajat keparahan, luas penyakit, dan perencanaan tindakan drainase atau pembedahan secara tepat.^{9,10}

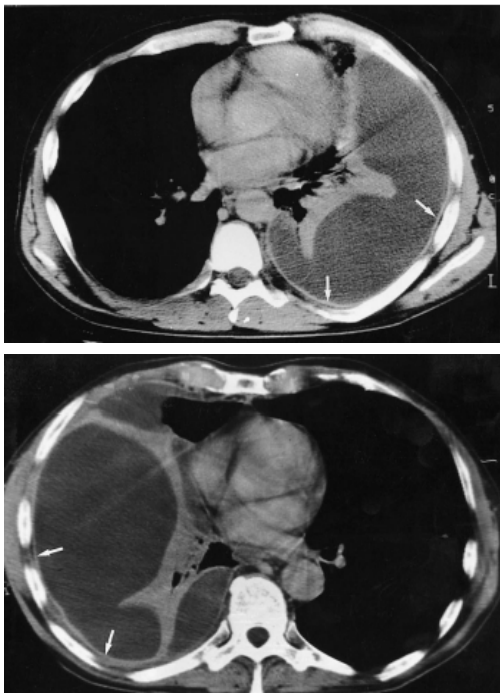


Gambar 2. Foto USG pasien Empiema

Berdasarkan gambar ultrasonografi (USG) di atas memperlihatkan koleksi cairan pleura dengan struktur internal yang heterogen, disertai adanya sekat atau septasi hiperekoik (tampak sebagai garis-garis putih

tipis yang ditunjukkan oleh panah). Temuan ini merupakan ciri khas Empiema pleura, di mana proses infeksi menyebabkan pembentukan fibrin dan jaringan septal yang memisahkan cairan menjadi beberapa ruang (loculation). Cairan tampak tidak homogen karena mengandung pus, debris seluler, dan protein inflamasi dalam jumlah tinggi. Menurut penelitian oleh Yang et al. (2025) dalam *Infect Drug Resistance*, pola cairan pleura yang kompleks dengan septasi internal pada USG memiliki spesifisitas tinggi dalam membedakan Empiema dari efusi parapneumonik nonkomplikasi.^{4,9}

USG toraks merupakan modalitas paling sensitif untuk mendeteksi Empiema terlokulasi, terutama pada tahap fibrinopurulen. USG mampu mengidentifikasi perubahan echogenicity cairan pleura yang menandakan peningkatan viskositas akibat pus, serta mendeteksi penebalan pleura parietalis dan visceralis yang tidak selalu tampak pada radiografi konvensional. Ciri lain yang sering ditemukan adalah hilangnya gerak pleural sliding dan adhesi lokal antar permukaan pleura, yang menandakan proses inflamasi aktif. Dengan demikian, gambaran USG pada pasien ini menunjukkan Empiema pleura tahap lanjut dengan septasi multipel, sesuai dengan karakteristik ultrasonografi infeksi pleura yang dijelaskan dalam berbagai penelitian terkini.^{2,9}



Gambar 3. CT Scan pasien Empiema

Pemeriksaan CT-scan toraks merupakan modalitas paling akurat untuk menilai karakteristik anatomis dan tingkat keparahan Empiema pleura. Gambaran khas yang tampak adalah koleksi cairan pleura dengan bentuk lentikular (biconvex) yang menempel pada dinding toraks, disertai penebalan dan peningkatan kontras pada pleura parietalis dan visceralis yang dikenal sebagai “split pleura sign”. Fenomena ini menggambarkan inflamasi aktif pada kedua lapisan pleura yang terpisah oleh pus atau cairan purulen. Menurut penelitian oleh Abdulleh dan Abu Hishmeh (2024) dalam *Clinical Practice*, split pleura sign merupakan temuan CT paling spesifik untuk membedakan Empiema dari efusi pleura steril atau efusi malignan. CT-scan juga mampu mendeteksi lokulasi (septasi fibrinosa), penebalan pleura, serta stranding pada lemak ekstrapleura, yang menandakan perluasan inflamasi ke jaringan sekitarnya. Studi oleh Yang et al. (2025) dalam *Infect Drug Resistance* menunjukkan bahwa adanya *pleural enhancement* dan perubahan densitas cairan (fluid attenuation 20–40 HU) merupakan indikator kuat adanya pus dalam rongga pleura. CT-scan juga membantu menilai kompresi parenkim paru, pergeseran mediastinum, dan keterlibatan lobus paru, yang penting dalam menentukan keputusan intervensi seperti drainase atau video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). Penelitian meta-analisis oleh Sartori et al. (2021) melaporkan sensitivitas CT mencapai 88% dan spesifisitas 94% dalam mendiagnosis Empiema dibandingkan efusi noninfeksius.^{3,4,9}

Dengan demikian, CT-scan tidak hanya berperan dalam konfirmasi diagnosis Empiema, tetapi juga penting untuk perencanaan terapi, menentukan lokasi ideal drainase, serta memantau keberhasilan tindakan.

Komplikasi

Empiema pleura yang tidak tertangani dengan cepat dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius yang memengaruhi fungsi paru dan kondisi sistemik pasien. Proses inflamasi kronik menyebabkan penebalan dan fibrosis pleura yang

menimbulkan fibrotoraks dan restriksi ekspansi paru. Selain itu, dapat terbentuk bronkopleural fistula, abses paru sekunder, hingga sepsis sistemik akibat penyebaran bakteri dan mediator inflamasi ke sirkulasi darah. Kadar biomarker seperti CRP dan presepsin yang tetap tinggi setelah terapi menunjukkan kemungkinan infeksi persisten dan risiko komplikasi lanjut. Pemantauan biomarker ini menjadi penting untuk deteksi dini kegagalan terapi dan pencegahan kerusakan paru permanen.^{2,3,4}

Penatalaksanaan Empiema pleura harus bersifat komprehensif dan bertahap, dengan tujuan utama mengeliminasi infeksi, mengeluarkan pus, dan memulihkan fungsi paru. Terapi antibiotik empiris diberikan segera setelah diagnosis, disesuaikan dengan hasil kultur cairan pleura. Drainase pleura dengan panduan ultrasonografi merupakan intervensi utama pada efusi terkomplikasi, sedangkan penggunaan agen fibrinolitik seperti tPA-DNase dapat membantu melarutkan septasi fibrin. Biomarker seperti CRP, PCT, dan presepsin berperan dalam menilai respon terhadap terapi antibiotik dan efektivitas drainase. Penurunan kadar CRP $\geq 50\%$ atau presepsin dalam 72 jam merupakan indikator respons klinis yang baik.^{3,4,5}

Pencegahan Empiema pleura difokuskan pada pengendalian faktor risiko dan deteksi dini infeksi paru yang berpotensi menyebabkan efusi parapneumonik. Imunisasi terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* terbukti menurunkan insidensi pneumonia yang dapat berlanjut menjadi Empiema. Penggunaan biomarker inflamasi seperti CRP dan PCT pada pasien pneumonia membantu mengidentifikasi individu berisiko tinggi mengalami komplikasi pleural. Pemantauan biomarker secara berkala juga berguna dalam mengevaluasi efektivitas terapi antibiotik, sehingga mencegah progresi infeksi menjadi Empiema. Pendekatan multidisipliner yang mengintegrasikan pemeriksaan biomarker, imaging, dan intervensi klinis merupakan langkah strategis dalam mencegah komplikasi berat dan menekan angka mortalitas.^{3,4,8}

Ringkasan

Empiema pleura merupakan komplikasi lanjut infeksi paru akibat invasi bakteri dan respon inflamasi berlebihan yang menyebabkan akumulasi pus di rongga pleura. Diagnosis tradisional melalui pH, glukosa, dan LDH kini dilengkapi dengan biomarker modern seperti C-reactive protein (CRP), prokalsitonin (PCT), dan presepsin yang menilai aktivitas inflamasi sistemik maupun lokal. Biomarker baru seperti pentraxin-3, calprotectin, dan NGAL juga berperan dalam menentukan tingkat keparahan dan memantau respons terapi. Kombinasi pemeriksaan biomarker dengan radiologi meningkatkan akurasi diagnosis serta efektivitas tata laksana, termasuk antibiotik, drainase pleura, dan intervensi bedah bila diperlukan. Pemantauan biomarker membantu mencegah komplikasi seperti fibrotoraks dan sepsis, sementara pencegahan melalui imunisasi dan deteksi dini pneumonia berperan penting dalam menekan angka kejadian empiema pleura.

Daftar Pustaka

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
2. Porcel JM, Corral AB, Esquerda A, Bielsa S. Pleural infection: biomarkers and imaging integration. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2023;32(169):220224. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0220-2022>
3. Abdulelah M, Abu Hishmeh M. Infective Pleural Effusions—A Comprehensive Narrative Review Article. *Clin Pract* [Internet]. 2024;14(3):870–881. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-7283/14/3/68>
4. Yang Q, Cha SN, Niu Y, Wen JX, Yan L, Hai L, Wang YJ, Gao WH, Zhou F, Zhou Q, Hu ZD, Zheng WQ. Diagnostic Utility of Pleural C-Reactive Protein and Procalcitonin for Parapneumonic Pleural Effusion: A Head-to-Head Comparison Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2025;18:919–927. Available from:

- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11844198>
5. Watanabe N, Kawamura Y, Morimoto T, Imai K, Shindo Y, Sato S, et al. Diagnostic value of pleural fluid presepsin, C-reactive protein, and procalcitonin for parapneumonic effusions. *Clin Respir J* [Internet]. 2018;12(4):1606–1613. Available from: <https://doi.org/10.1111/crj.12715>
 6. Nishimoto Y, Takeda K, Matsumoto Y, Otsuka K, Kido T, Takata S, et al. Clinical significance of pentraxin-3 as a biomarker for bacterial pleural infection. *Respir Investig* [Internet]. 2022;60(3):285–292. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.02.003>
 7. Puchalski JT, Musani AI, Maldonado F, Duffy S, Meyer KC. Calprotectin in pleural fluid as a biomarker for parapneumonic effusion. *Respir Med* [Internet]. 2020;170:106047. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106047>
 8. Chalmers JD, Saleh A, Hill AT, Simpson AJ, Fraser S, Welte T. NGAL and other emerging biomarkers in pleural infection: a proteomic insight. *Thorax* [Internet]. 2023;78(1):58–65. Available from: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-218671>
 9. Sartori S, Tombesi P, Tassinari D, et al. Diagnostic accuracy of imaging findings in pleural Empiema: a systematic review and meta-analysis. *J Imaging* [Internet]. 2021;7(8):123–135. Available from: <https://doi.org/10.3390/jimaging7080123>
 10. Heffner JE, Brown LK. Multimarker strategies for pleural infection diagnosis and management. *Chest* [Internet]. 2021;159(5):1911–1922. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
 11. Wu KA, Lin YC, Hsu SC, et al. Proteome profiling reveals novel biomarkers to identify parapneumonic effusions. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:11284. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11434-9>
 12. Chan C, Porcel JM, Bielsa S. Pleural fluid biomarkers: A narrative review. *J Thorac Dis* [Internet]. 2024;16(3):903–916. Available from: <https://doi.org/10.21037/jtd-23-624>