

Nilai Diagnostik Adenosine Deaminase (ADA) Cairan Pleura pada Penderita Efusi Pleura Tuberkulosis

Rizki Nur Amalia, Isnu Pradjoko

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Background: Tuberculosis pleural effusion is the most common extrapulmonary TB after lymphadenitis TB. Limited diagnostic methods make TB pleural effusion hard to diagnose. Adenosine deaminase ADA is an enzyme in purin catabolism process which catalyze adenosine into inosine and deoksiadenosine into deoksiinosin. This process is important in lymphoid cell differentiation. ADA is elevated in TB pleural effusion. **Method:** This study was a cross sectional analytic observational. Statistic analysis was using two independent samples T test. ROC curve was used to determine cut off value of ADA. Kappa test was used to determined the level of agreement of ADA cut off value. **Results:** Forty eight samples were included in this study, 18 samples with TB pleural effusion and 30 samples with non TB pleural effusion. There was significant difference between pleural fluid ADA in TB and non TB. Positivity of AFB sputum and MTB culture did not show any significant differences. Cut off ADA value for TB pleural effusion diagnosis was 39,19 with sensitivity 88,9% and spesificity 90%. **Conclusion:** Examination of ADA level in pleural fluid is a usefull tool to diagnose TB pleural effusion.

Key words: Pleural effusion, Adenosine Deaminase, TB pleural effusion

Correspondence: Rizki Amalia, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia saat ini. Diperkirakan sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi mikobakterium tuberkulosis (MTB). *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan TB sebagai *Global Emergency* pada tahun 1992. Menurut *Global Tuberculosis Report* tahun 2014, saat ini Indonesia berada di peringkat kelima dengan jumlah kasus TB terbanyak di dunia setelah India, Cina, Nigeria dan Pakistan.¹⁻³

Efusi pleura tuberkulosis merupakan salah satu jenis TB ekstra paru dengan persentase terbanyak kedua setelah limfadenitis TB. Angka kejadian efusi pleura TB dengan atau tanpa TB paru adalah sekitar 4% dari seluruh kasus TB. Efusi pleura ini mungkin sembuh secara spontan, namun kegagalan diagnosis dan penatalaksanaan TB pleura dapat menambah progresivitas penyakit dan penyebaran ke berbagai organ pada 65% penderita. Dengan demikian

penting untuk memikirkan kemungkinan TB pada penderita yang mengalami efusi pleura yang belum diketahui penyebabnya.^{4,5}

Diagnosis efusi pleura TB membutuhkan pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA) dan kultur MTB, analisis biokimia cairan pleura, biopsi pleura serta berbagai pemeriksaan penunjang yang lain beserta kelebihan dan kekurangannya.⁶

MTB yang sedikit pada efusi pleura sulit dideteksi dengan metode konvensional seperti pemeriksaan langsung cairan pleura dan kultur cairan pleura. Kultur MTB efusi pleura memerlukan proses dan waktu yang lama dengan hasil yang positif kurang dari 25% kasus. Kultur MTB pada sputum penderita tidak jarang dijadikan sebagai patokan dalam diagnosis efusi pleura TB walaupun dalam pemeriksaan radiologi tidak didapatkan gambaran TB paru.⁷ Biopsi pleura telah menjadi standar diagnosis dengan hasil spesimen berupa granuloma didapatkan 60% pada seluruh kasus, namun prosedur ini invasif dan sering mengalami

kendala dalam menentukan fokus infeksi. Pemeriksaan lain seperti ELISA, PCR dan Interferon memiliki sensitivitas yang rendah dan biaya pemeriksaan yang mahal.^{6,8}

Adenosin deaminase (ADA) merupakan enzim yang terlibat pada proses katabolisme purin yang mengkatalisis perubahan adenosine menjadi inosine dan deoksiadenosin menjadi deoksiinosin dan memegang peranan penting pada diferensiasi sel limfoid. Aktivitasnya tinggi pada kondisi yang menstimulasi imunitas seluler. Distribusinya pada manusia menyebar di seluruh tubuh namun peran fisiologi nya terutama penting pada jaringan limfoid. Nilai ADA meningkat pada efusi pleura TB. Pemeriksaan ADA merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat, bukan-invasif dan relatif murah sehingga harus dimasukkan dalam pemeriksaan rutin di laboratorium. Tes ADA ini juga membantu dalam penegakan diagnosis dan pengobatan efusi pleura TB lebih cepat.⁹

Nilai *cut off* ADA untuk penderita efusi pleura tuberkulosis dari berbagai penelitian bervariasi antara 30–100 IU/L dengan sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda. Perbedaan tersebut kemungkinan disebabkan karena metode analisis ADA yang berbeda, prevalensi TB yang berbeda pada setiap populasi penelitian dan karakteristik populasi penelitian yang juga berbeda.¹⁰ Pada tahun 2005, dr. Santoso pernah meneliti nilai ADA pada sputum penderita TB,¹¹ namun belum ada penelitian yang menganalisis nilai diagnostik ADA pada penderita efusi pleura TB di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan nilai *cut off* nya. Sedangkan nilai ADA pada penderita efusi pleura bukan TB juga belum pernah dibahas secara detail di berbagai literatur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ADA efusi pleura sebagai biomarker dalam diagnostik efusi pleura TB.

METODE

Jenis penelitian adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Pemeriksaan nilai ADA dilakukan paralel dengan pemeriksaan lain yang mendukung penegakan diagnosis efusi pleura TB. Populasi dalam penelitian ini adalah efusi pleura di rawat jalan dan rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya hingga terpenuhinya jumlah sampel. Sampel dalam penelitian ini adalah populasi yang memiliki kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut: kriteria inklusi meliputi; dewasa (diatas usia 14 tahun), pria maupun wanita, penderita efusi pleura, tersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*inform consent*), dan kriteria eksklusi; penderita efusi pleura TB yang telah mendapatkan pengobatan TB lebih dari 2 bulan, empiema, penderita dengan penyakit autoimun.

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *random sampling*, yakni pemilihan secara acak dari sampel yang telah ada, jenisnya adalah secara acak sederhana (*simple random sampling*). Definisi operasional pada penelitian ini mencakup:

1. Penderita efusi pleura TB adalah penderita efusi pleura dengan kriteria:
 - 1) *M.tuberculosis* teridentifikasi dari smear BTA ataupun kultur sputum tanpa adanya alternatif lain untuk etiologi efusi pleura, atau
 - 2) Gejala klinis (trias TB), gambaran foto toraks (efusi pleura unilateral dengan/tanpa infiltrat yang biasa terdapat di apeks atau suprahiler paru serta kavitas) dan/atau analisis cairan pleura (nilai MN > 50%, glukosa < 60 mg/ml, protein >3 g/dL) yang sesuai dengan diagnosis TB serta telah dikonfirmasi/dikonsulkan pada dokter spesialis paru.
2. ADA (*Adenosine deaminase*) adalah enzim katabolisme purin yang mengkatalisis *adenosin* menjadi *inosin* dan *deoksiadenosin* menjadi *deoksiinosin*. ADA terutama dihasilkan oleh makrofag yang teraktifasi. Pada penelitian ini yang diukur adalah nilai total ADA cairan pleura yang ditunjukkan dengan satuan U/L. Pemeriksaan yang digunakan adalah dengan metode kalorimetrik enzimatik, yaitu suatu metode modifikasi dari Giusti & Galanti.
3. Penderita efusi pleura bukan TB adalah penderita efusi pleura dengan hasil analisa cairan pleura eksudat yang bukan karena TB/tidak memenuhi kriteria efusi pleura TB.

Analisa data digunakan untuk membuktikan adanya perbedaan nilai ADA pada penderita efusi pleura TB dibandingkan penderita efusi pleura bukan TB. Hasil penelitian ditunjukkan sebagai rata-rata \pm standar deviasi (SD). Analisis statistik yang digunakan adalah uji T 2 sampel bebas. ROC adalah analisis statistik yang digunakan untuk menentukan nilai *cut off* ADA pada efusi pleura TB. Untuk menentukan level kesesuaian antara nilai *cut off* ADA yang didapat dengan penegakan diagnosis efusi pleura TB digunakan uji kesesuaian kappa.

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan kultur sputum MTB dilakukan di laboratorium mikrobiologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya sedangkan pemeriksaan ADA dilakukan di laboratorium Pro Clinic Surabaya.

HASIL

Subjek pada penelitian ini adalah penderita efusi pleura TB dan penderita efusi pleura bukan TB yang berada di ruang rawat inap maupun di rawat jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jumlah total subjek penelitian adalah 48 dengan perincian 18 subjek untuk kelompok penderita efusi pleura TB dan 30 subjek untuk kelompok penderita efusi pleura bukan TB. Karakteristik subjek penelitian dari dua kelompok tersebut dapat dilihat di tabel 1.

Didapatkan jumlah subjek penelitian total laki-laki dibanding perempuan adalah sama yaitu 24 penderita. Perincian kelompok penderita efusi pleura TB adalah laki-laki sebanyak 7 orang (38,9%) dan perempuan sebanyak 11 orang (61,1%). Sedangkan kelompok penderita efusi

pleura bukan TB adalah laki-laki sebanyak 17 orang (56,7%) dan perempuan sebanyak 13 orang (43,3%). Rentang usia subjek penelitian adalah berkisar antara 16-73 tahun dengan rerata usia 44,5±13,6 tahun. Pada kelompok penderita efusi pleura TB rerata usianya adalah 39±11,89 tahun sedangkan kelompok penderita efusi pleura bukan TB rerata usianya adalah 47,8±13,8 tahun. Nilai p = 0,029 untuk perbandingan rerata usia antara penderita TB dengan penderita bukan TB.

Hasil analisis uji normalitas Kolmogorov Smirnov menunjukkan bahwa seluruh data berdistribusi normal atau nilai p > 0,05 (lampiran).

Diagnosis subjek penelitian terdiri dari efusi pleura TB sebanyak 18 orang dan penderita efusi pleura bukan TB sebanyak 30 orang yang terbagi menjadi tumor paru

(14 orang), tumor lain (8 orang) dan pneumonia (8 orang). Penentuan nilai *cut off* ADA dicari dengan menggunakan metode ROC. Dari kurva ROC dicari titik potong tertinggi antara variabel sensitivitas dan 1-spesifisitas.

Berdasarkan gambar diatas didapatkan titik potong sensitivitas dan spesifisitas adalah pada titik ke 31 yang jika dikonversikan ke nilai ADA maka didapatkan nilai *cut off* ADA nya adalah 39,19.

Berdasarkan tabel 4 dapat disimpulkan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas ADA pada penelitian ini adalah 88,9% dan 90%. Sedangkan nilai PPV dan NPV ADA pada penelitian ini dapat dihitung yaitu sebesar 84,2% dan 93,1%

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian.

Karakteristik	Kelompok		Total	p
	Efusi pleura TB	Efusi Pleura bukan TB		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	7 (38,9%)	17 (56,7%)	24	
Perempuan	11 (61,1%)	13 (43,3%)	24	
Umur (Mean ± SD)	39±11,89	47,8±13,8	44,5±13,6	0,029

Tabel 2. Nilai ADA Cairan Pleura Penderita Efusi Pleura TB dan Efusi Pleura bukan TB.

Kelompok	Nilai ADA cairan pleura (IU/L)	
	Mean ± SD	Nilai p
Efusi Pleura TB	86,8 ± 66,03	0,000
Efusi Pleura bukan TB	17,5 ± 16,18	

Tabel 3. Hasil Sputum BTA dan Kultur Sputum MTB Penderita Efusi Pleura TB dan Efusi Pleura bukan TB

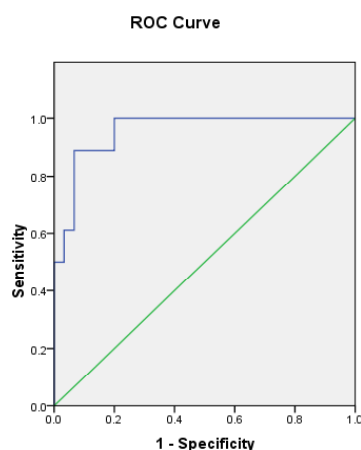
Kelompok	Efusi pleura TB	Efusi pleura bukan TB	Total
BTA			
Positif	8 (44,6%)	0	8
Negatif	10(55,4%)	30	40
Kultur MTB			
Positif	9 (50%)	0	9
Negatif	9 (50%)	30	39

Tabel 4. Perbandingan Nilai ADA Cairan Pleura Penderita Efusi Pleura TB antara Hasil Sputum BTA serta Hasil Kultur Sputum MTB Positif dan Negatif.

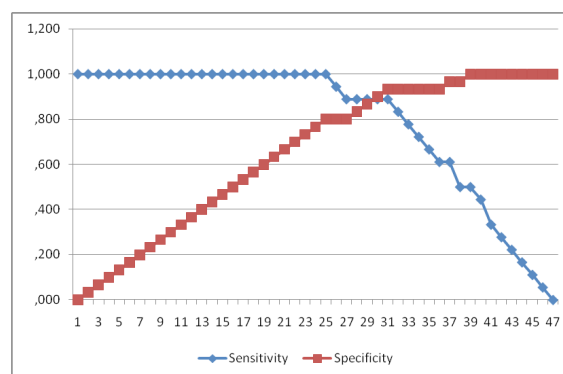
Hasil	Nilai ADA cairan pleura (IU/L) penderita efusi pleura TB	
	Mean ± SD	Nilai p
BTA		0,103
Negatif	63,9±37,9	
Positif	115,3±84	
Kultur MTB		0,140
Negatif	63,5±40,1	
Positif	110±80,2	

PEMBAHASAN

Seluruh subjek penelitian adalah penderita efusi pleura eksudatif. Data hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 48 orang subjek penelitian perbandingan laki-laki dan perempuan adalah sama yaitu 24 orang adalah laki-laki dan 24 orang adalah perempuan. Dari 48 subjek penelitian, 18 adalah penderita efusi pleura TB dan 30 adalah efusi pleura bukan TB. Presentasi penderita efusi pleura TB di antara seluruh penderita efusi pleura yang diteliti adalah



Gambar 1. Kurva ROC untuk Nilai ADA



Gambar 2. Kurva Sensitivitas Spesifisitas untuk Mencari Nilai *Cut Off* ADA

Tabel 5. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan ADA

			Efusi pleura TB	Efusi pleura bukan TB
Kategori ADA	≥ 39,19	hasil	16	3
		presentase	88,9%	10%
	< 39,19	hasil	2	27
		presentase	11,1%	90%
Total	hasil	18	30	
	presentase	100%	100%	

sebesar 37,5%. Data ini hampir serupa dengan hasil penelitian Valdes dkk tentang perbandingan angka kejadian efusi pleura pada laki-laki dan perempuan yaitu sebesar 1,6:1 serta persentase penderita efusi pleura TB di antara seluruh penderita efusi pleura yaitu sebesar 25%.¹² Hal ini mungkin karena kedua penelitian ini sama-sama dilakukan di daerah dengan angka insiden TB yang tinggi.

Jumlah penderita perempuan pada kelompok efusi pleura TB lebih banyak yaitu 61,1% sedangkan perbandingan laki-laki dan perempuan pada kelompok efusi pleura bukan TB lebih seimbang. Hal ini tidak sesuai dengan banyak penelitian lain yang dilakukan di daerah endemik TB (Valdes dkk pada tahun 1998 dan 2010 serta Khan dkk tahun 2013) yang menyatakan bahwa jumlah penderita efusi pleura TB pada laki-laki adalah lebih banyak dari perempuan.¹³⁻¹⁵ Hal ini mungkin dikarenakan bahwa RSUD Dr. Soetomo adalah rumah sakit rujukan utama di Wilayah Indonesia Timur sehingga penderita yang dirawat kebanyakan adalah penderita yang sudah tidak bisa ditangani oleh fasilitas kesehatan lain, sedangkan diagnosis efusi pleura TB biasanya masih bisa ditangani oleh fasilitas kesehatan lain tersebut sehingga penderita jarang dirujuk ke RSUD Dr. Soetomo. Hal ini menyebabkan angka insiden serta karakteristik penderita efusi pleura TB di RSUD Dr. Soetomo tidak bisa mencerminkan gambaran sebenarnya yang ada di Surabaya dan Jawa Timur.

Rerata umur penderita efusi pleura TB adalah $39 \pm 11,89$, atau lebih muda jika dibandingkan dengan rerata umur penderita efusi pleura bukan TB yaitu $47,8 \pm 13,8$. Perbandingan umur antara penderita efusi pleura TB dengan penderita efusi pleura bukan TB didapatkan bermakna dengan $p = 0,029$ ($< 0,05$). Hal ini berhubungan dengan data diagnosis penderita bukan TB. Diagnosis tumor paru didapatkan sebesar 14 orang (46,67%). Tumor lain yaitu tumor ovarium, tumor tulang, tumor mediastinum (timoma, LNH) didapatkan sebesar 8 orang (26,67%). Sedangkan efusi pleura karena pneumonia didapatkan pada 8 orang (26,67%). Penelitian Valdes dkk tahun 1996 dan 2010 menghasilkan data serupa yaitu bahwa rerata usia penderita efusi pleura TB relatif lebih muda dibanding penderita efusi pleura bukan TB serta jenis kanker utama penyebab efusi pleura adalah kanker paru (32,6%).^{12,14} Rerata usia penderita efusi pleura TB lebih muda dibanding dengan penderita efusi pleura bukan TB disebabkan karena rata-rata penderita efusi pleura bukan TB etiologinya adalah kanker yang biasa didapatkan pada usia tua.

Berbagai penelitian menunjukkan perbedaan nilai ADA cairan pleura yang bermakna antara kelompok penderita efusi pleura TB dengan penderita efusi pleura bukan TB di mana nilai ADA cairan pleura penderita efusi pleura TB lebih tinggi dibanding penderita efusi pleura bukan TB.^{5,6,8,16-21}

Pada penelitian ini didapatkan rerata nilai ADA cairan pleura pada kelompok penderita efusi pleura TB sebesar $86,08 \pm 66,03$ IU/L dengan nilai terendah 25,68 IU/L dan nilai tertinggi 251,9 IU/L. Sedangkan rerata nilai ADA cairan pleura pada kelompok penderita efusi pleura bukan TB sebesar $17,5 \pm 16,18$ IU/L dengan nilai terendah 2,03 IU/L dan nilai tertinggi 64,44 IU/L. Nilai $p = 0,000$ menunjukkan adanya perbedaan nilai ADA yang signifikan antara kedua kelompok. Oleh karena itu pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penderita efusi pleura TB memiliki nilai ADA cairan pleura yang lebih tinggi secara bermakna dibanding penderita efusi pleura bukan TB.

Dari penelitian ini didapatkan bahwa jumlah penderita efusi pleura TB dengan hasil sputum BTA positif adalah 8 orang atau 44,6% dan dengan hasil sputum BTA negatif adalah 10 orang atau 55,4%. Sedangkan jumlah penderita efusi pleura TB dengan hasil kultur sputum MTB positif adalah sebesar 9 orang atau 50% dan dengan hasil kultur sputum MTB negatif adalah 9 orang juga atau 50%. Tidak ada penderita efusi pleura bukan TB yang memiliki hasil sputum BTA maupun kultur sputum MTB yang positif. Data ini sesuai dengan penelitian Conde dkk yaitu dari 84 penderita efusi pleura TB yang diperiksa sputum BTA dan kultur sputum MTB nya, 52% diantaranya atau sekitar 44 penderita memiliki hasil pemeriksaan sputum yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa kurang lebih pada separuh kasus efusi pleura TB terdapat keterlibatan infeksi MTB di parenkim paru.²²

Rerata nilai ADA cairan pleura pada penderita efusi pleura TB dengan hasil sputum BTA positif adalah $115,3 \pm 84$ sedangkan pada penderita efusi pleura TB dengan hasil sputum BTA negatif adalah sebesar $63,9 \pm 37,9$. Disini tampak bahwa rerata nilai ADA penderita dengan hasil sputum BTA positif ternyata lebih tinggi daripada penderita dengan hasil sputum BTA negatif walaupun secara statistik perbedaannya tidak bermakna ($p > 0,05$). Begitu pula hasil yang didapat pada perbandingan rerata nilai ADA cairan pleura penderita efusi pleura TB dengan kultur MTB positif dan kultur MTB negatif yaitu $110 \pm 80,2$ dibanding $63,5 \pm 40,1$. Dari data ini didapatkan bahwa penderita dengan kultur sputum MTB positif memiliki nilai ADA lebih

Tabel 6. Interpretasi Nilai Uji Kesesuaian Kappa

Nilai K	Keeratan kesepakatan (<i>Strength of Agreement</i>)
< 0,20	Rendah (Poor)
0,21- 0,40	Lumayan (Fair)
0,41- 0,60	Cukup (Moderate)
0,61- 0,80	Kuat (Good)
0,81- 1,00	Sangat kuat (Very good)

tinggi dari penderita dengan kultur sputum MTB negatif walaupun secara statistik perbedaannya tidak bermakna ($p > 0,05$). Belum ditemukan penelitian yang membandingkan nilai ADA penderita efusi pleura TB hasil sputum BTA maupun kultur sputum MTB positif dengan yang negatif sebelumnya. Namun dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingginya nilai ADA lebih dominan tergantung pada adanya makrofag teraktifasi diikuti serangkaian proses imunologis yang akhirnya melepaskan ADA, bukan dari banyaknya MTB ekstraseluler yang ada.¹¹

Penentuan nilai *cut off* ADA dicari dengan menggunakan metode ROC. Pada penelitian ini didapatkan nilai *cut off* ADA untuk diagnosis efusi pleura TB adalah sebesar 39,19 dengan sensitivitas dan spesifisitas ADA sebesar 88,9% dan 90%. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya.¹⁰

Nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif ADA pada penelitian ini adalah 84,2% dan 93,1%. Artinya nilai ADA $\geq 39,19$ dapat memprediksi penderita efusi pleura TB dengan benar adalah sebesar 84,2% sedangkan nilai ADA $< 39,19$ dapat memprediksi seseorang itu bukan penderita efusi pleura TB adalah sebesar 93,1%.

Uji kesesuaian kappa menunjukkan kesesuaian antara nilai *cut off* ADA yang didapat dengan penegakan diagnosis efusi pleura TB. Dari penelitian ini didapatkan nilai uji kesesuaian kappa sebesar 0,78 yang diinterpretasikan sebagai kesesuaian yang baik. Hal ini berarti berdasarkan data statistik nilai *cut off* ADA yang didapat dari penelitian ini dapat digunakan dalam penegakan diagnosis efusi pleura TB.²³

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu (1) Penegakan efusi pleura TB tidak menggunakan standar emasnya yaitu biopsi pleura karena tindakan tersebut masih sangat jarang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, serta merupakan tindakan yang invasif. (2) Penegakan efusi pleura TB tidak murni menggunakan hasil BTA/kultur sputum MTB penderita, namun penilaian non bakteriologis dari spesialis penyakit paru berdasarkan gejala klinis, hasil radiologi dan/atau analisa cairan pleura juga dimasukkan dalam kriteria diagnosis.

KESIMPULAN

1. Rerata nilai ADA cairan pleura pada penderita efusi pleura TB lebih tinggi dibanding penderita efusi pleura bukan TB

2. Didapatkan perbedaan yang bermakna antara nilai ADA cairan pleura penderita efusi pleura TB dibanding penderita efusi pleura bukan TB
3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara nilai ADA penderita efusi pleura TB dengan hasil sputum BTA positif dibanding penderita efusi pleura TB dengan hasil sputum BTA negatif
4. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara nilai ADA penderita efusi pleura TB dengan hasil kultur sputum MTB positif dibanding penderita efusi pleura TB dengan hasil kultur sputum MTB negatif
5. Didapatkan nilai *cut off* ADA cairan pleura untuk diagnosis efusi pleura TB sebesar 39,19 dengan sensitivitas sebesar 88,9% dan spesifisitas sebesar 90%
6. Nilai *cut off* ADA yang didapat dari penelitian ini memiliki kesesuaian yang baik dengan diagnosis efusi pleura TB.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva, Swiss.
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana TB 2013. Jakarta
3. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2014. Geneva, Swiss.
4. Shibagaki T, Hasegawa Y, Sarito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996;127:348–52.
5. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan Albert YW. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clinica Chimica Acta* 341.2004:101–107
6. Mathur P.C, Tiwari K.K, Trikha S, Tiwari D. Diagnostic value of adenosine deaminase (ADA) activity in tubercular serositis. *Indian J Tuberc* 2006; 53: 92–95
7. Laborin R.L, Ysidro S. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. Is it Really an Ideal Test? A Word of Caution. *CHEST* 2005; 127(2).
8. Riantawan P, Chaowalit P, Wonsangiem M, Rojanaraweepong P. Diagnostic Value of Pleural Fluid Adenosine Deaminase in Tuberculous Pleuritis with Reference to HIV Coinfection and a Bayesian Analysis. *CHEST* 1999; 116:97–103.
9. Kanchan S, Santosh V, Vishal S, Leela A, Niyogi N.G, Joshi A. Study of Adenosine Deaminase Levels in Patients of Pulmonary Tuberculosis with and without Pleural Effusion. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014;13: 30–37
10. Gopi A, Madhavan S.M, Sharma S.K, A.Steven. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. *CHEST* 2007;131;880–889
11. Santoso, Kabat. Karya akhir: Nilai diagnostik aktivitas adenosine deaminase (ADA) pada sputum penderita tuberkulosis paru.SMF ilmu penyakit paru FK unair/RSU Dr.Soetomo 2005. Surabaya
12. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San Jose E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *CHEST*,1996 ; 109(1): 158–162
13. Valdes L, Alvarez D, San jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients. *JAMA int med*, 1998; 158(18): 2017–21
14. Valdes L, San jose E, Pose A, Gude F, J francisco, Barcala G, M jose, Alvarez-Dobano M, Sahn SA. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis: A study of patients less than 40 years old in area with a high incidence of tuberculosis. *Respir. Med*,2010; 104(8) 1211–17

15. Khan AH, Sulaiman SAS, Muttalif AR, Hassali MA, Akram H, Gillani SW, Gillani SW. Pleural tuberculosis and its treatments outcomes. *Tropical journal of pharmaceutical research*. 2013;12(4): 623-7
16. Kataria Y.P, Khursid I, Greenville. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *CHEST* 2001; 120(2): 334-336
17. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle J.M. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-751
18. Perez-Rodriguez E, Castro DJ. The use of ADA and ADA isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr.Opin.Pulm. Dis.* 2000; 6: 259-66
19. Haque S.S. Evaluation of Adenosine Deaminase (ADA) in Tuberculous pleurisy. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012, 2(1): 1-4
20. Burgess L.G, Maritz F.G. Combined Use of Pleural Adenosine Deaminase With Lymphocyte/Neutrophil Ratio, Increased Specificity for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis, *CHEST* 1996; 109:414-19
21. Lee Y.C.G, Rogers G.T. Adenosine Deaminase Levels in non tuberculous Lymphocytic Pleural Effusions, *CHEST*, 2001; 120:356-361
22. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 723-5
23. Altman DG. Practical statistics for medical research. 1991. London: Chapman and Hall.