

Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Kadar Adenosine Deaminase Cairan Pleura pada Efusi Pleura Tuberkulosis

Puspa Rosfadilla¹, Widirahardjo¹, Fajrinur Syarani¹, Erna Mutiara²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/
RSUP H. Adam Malik Medan

²Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Efusi pleura tuberkulosis adalah manifestasi dari tuberkulosis yang bersifat paucibacillary, sehingga menemukan *Mycobacterium tuberculosis* sangatlah sulit, biomarker menjadi alternatif untuk mendiagnosis efusi pleura tuberkulosis. Adenosine deaminase terbukti mampu membantu penegakan diagnosis efusi pleura tuberkulosis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik secara observasional dengan pendekatan potong lintang yang melibatkan 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari instalasi rawat inap RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dimulai tanggal 1 Februari sampai 31 Juli 2016 dengan memeriksakan kadar adenosine deaminase dari 10 cc spesimen cairan pleura dari tiap sampel.

Hasil: Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar adenosine deaminase cairan pleura akibat tuberkulosis dan non tuberkulosis ($P=0,001$). Dimana pada nilai titik potong 36,55 IU/L tingkat sensitivitas 95,8%, spesifisitas 90,99%, nilai prediksi positif 95,8%, nilai prediksi negatif 90,99%, dan akurasi 94,2% dari adenosine deaminase untuk penegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis.

Kesimpulan: Adenosine deaminase cairan pleura dapat menjadi modalitas diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 278-82)

Kata kunci: tuberkulosis, adenosine deaminase, efusi pleura, akurasi.

Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Adenosine Deaminase Level Test in Tuberculous Pleural Effusion

Abstract

Background: Tuberculous pleural effusion is a paucibacillary manifestation of tuberculosis, so isolation of *Mycobacterium tuberculosis* is difficult, biomarkers being an alternative for diagnosis. Adenosine deaminase has the potential to optimize the diagnostic approach of tuberculous pleural effusion.

Methods: This study is a diagnostic test observational (cross-sectional), which included 35 inpatient samples that meet inclusion and exclusion criteria from H. Adam Malik Medan General Hospital. Research began on February 1st until July 31st 2016 to examine 10 cc of pleural fluid specimens for the levels of Adenosine deaminase.

Results: There are significant differences in the levels of adenosine deaminase from tuberculous and non-tuberculous pleural effusion ($P=0.001$). In the cut-off point 36.55 IU/L, level of sensitivity 95.8%, specificity 90.99%, positive predictive value 95.8%, negative predictive value 90.99%, and accuracy 94.2% of pleural fluid adenosine deaminase level test in tuberculous pleural effusion.

Conclusion: Adenosine deaminase pleural fluid can be a diagnostic modality that is easy, fast, relatively affordable and applicable in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 278-82)

Keywords: tuberculosis, adenosine deaminase, pleural effusion, accuracy

Korespondensi: Puspa Rosfadilla

Email: fa.dhiella@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diagnosis efusi pleura tuberkulosis (TB) terus menjadi tantangan bagi para klinisi di seluruh dunia, salah satunya karena rendahnya sensitifitas dan spesifisitas alat diagnostik. Penanda hayati efusi pleura untuk mendeteksi inflamasi akibat *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) seperti *adenosine deaminase* (ADA) merupakan penanda hayati yang sangat membantu penegakkan diagnosis efusi pleura TB.¹

Enzim ADA berfungsi mengubah *adenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *deoxyinosine* pada jalur katabolisme purin. Enzim ADA berperan pada proliferasi dan differensiasi limfosit, terutama limfosit T dan juga berperan pada pematangan monosit dan mengubahnya menjadi makrofag. Kondisi yang memicu sistem imun seperti infeksi M.Tb (bakteri penyebab TB) dapat meningkatkan jumlah produksi ADA di area infeksi. Kadar ADA meningkat pada tuberkulosis karena stimulasi limfosit T oleh antigen-antigen mikobakteria.²

Untuk interpretasi yang adekuat dari ADA pada cairan pleura, penting untuk mengetahui bahwa ADA memiliki dua isoenzim yaitu ADA1 dan ADA2. Keduanya mengubah *adenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *deoxyinosine* pada jalur katabolisme purin. ADA1 ditemukan pada semua sel dengan pH optimal 7-7,5 dan memiliki afinitas yang sama untuk *adenosine* dan *deoxyadenosine*. ADA2 hanya terdapat pada monosit dan makrofag dengan pH optimal 6,5 dan memiliki afinitas yang lemah untuk *deoxyadenosine*. ADA2 adalah isoform yang dominan pada efusi pleura TB sedangkan ADA1 meningkat pada empiema.³

Ini menunjukkan bahwa ADA2 adalah penanda hayati yang lebih efisien untuk efusi pleura TB. Pemeriksaan kadar ADA total dan pemeriksaan isoenzim (ADA1 dan ADA2) dalam kasus tertentu memberikan spesifisitas dan sensitivitas yang sangat tinggi. Beberapa penelitian yang tidak merekomendasikan pemeriksaan kadar ADA2 untuk diagnostik efusi pleura TB, yaitu pada negara-negara dengan prevalens TB rendah seperti Amerika Serikat.

Tingginya biaya pemeriksaan dan sulitnya mendapat reagen merupakan alasan lain untuk tidak menjadikan pemeriksaan isoenzim ADA sebagai pemeriksaan rutin.³

Pada tahun 1978 Piras dkk melaporkan manfaat dari pemeriksaan kadar ADA dalam cairan pleura, dimana banyak penelitian telah mengevaluasi kinerja ADA pada cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB. Terdapat 4 meta-analisis dengan total 77 penelitian yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Semua meta-analisis serupa menunjukkan kinerja ADA pada cairan pleura untuk diagnostik efusi pleura TB sangat baik.^{4,2}

Penelitian dengan sampel terbesar dari 4 meta-analisis ini mengevaluasi 2.796 pasien dengan efusi pleura TB dan 5.297 pasien efusi pleura non-TB, hasilnya menunjukkan sensitivitas sebesar 92% dan spesifisitas sebesar 90%. Nilai titik potong ADA pada cairan pleura yang paling diterima secara luas adalah 40 U/L. Semakin tinggi kadar ADA maka semakin besar kemungkinan seorang pasien menderita efusi pleura TB sedangkan, apabila kadar ADA yang rendah pada torakosentesis berulang maka kuat dugaan bahwa pasien tidak menderita efusi pleura TB.^{4,5,7}

Di Indonesia, terdapat hanya 1 penelitian tentang peranan ADA cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB yang sudah dipublikasi. Pada tahun 2006 Feriadi Suwarna melakukan penelitian uji diagnostik penggunaan ADA cairan pleura pada efusi pleura TB dengan hasil sensitivitas ADA sebesar 75%, spesifisitas ADA 50%, nilai prediksi positif 75%, nilai prediksi negatif 50%, rasio kemungkinan positif 1,5 dan rasio kemungkinan negatif 0,5.⁶

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik dengan pendekatan observasional analitik disain potong lintang yang dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di ruang rawat inap RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian ini dilaksanakan selama 6 bulan dimulai dari 1 Februari sampai 31 Juli 2016. Populasi penelitian ini adalah semua pasien rawat inap di RSUP H. Adam Malik

dengan efusi pleura yang diduga disebabkan oleh TB. Besar sampel minimal yaitu 35 orang yang didiagnosis terduga efusi pleura TB dari anamnesis, pemeriksaan fisik toraks, dan foto toraks. Sebanyak 10cc cairan pleura dari setiap subjek dikirim ke Laboratorium Klinik Prodia Medan untuk pemeriksaan ADA.

Pengambilan sampel dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*) dengan kriteria inklusi seluruh penderita efusi pleura yang diduga disebabkan oleh TB dari anamnesa dan pemeriksaan fisik, usia >18 tahun, foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura dengan atau tanpa lesi TB aktif, bersedia untuk dilakukan torakosentesis dan bersedia diikutkan dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Adapun kriteria eksklusi antara lain pasien yang mengalami gangguan koagulasi darah, efusi pleura yang terdapat pada pasien yang sudah dipastikan penyebabnya adalah bukan TB sebelum dilakukan pemeriksaan ADA dan pasien dengan hasil analisa kimia cairan pleura adalah suatu transudat.

HASIL

Karakteristik sampel berdasarkan kadar ADA memperlihatkan bahwa sebanyak 62,9% subjek memiliki kadar ADA ≥ 40 IU/L, sedangkan 37,1% kasus memiliki kadar ADA < 40 IU/L seperti terlihat pada Tabel 1 berikut ini.

Kadar ADA cairan pleura diperoleh melalui pemeriksaan teknik spektrofotometri yang dikerjakan di Laboratorium Klinik Prodia Medan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Kadar ADA

Kelompok Sampel	N	Rerata	SD	P
TB	24	92,24	104,2	0,001
Non-TB	11	12,34	10,9	

Data dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wills* dan diketahui data tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan kadar ADA pada 2 kelompok subejk. Diperoleh nilai $P=0,001$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar ADA antara kedua kelompok pasien tersebut, di mana

kelompok dengan kadar ADA terendah adalah pasien Non-TB sedangkan yang tertinggi adalah pasien TB.

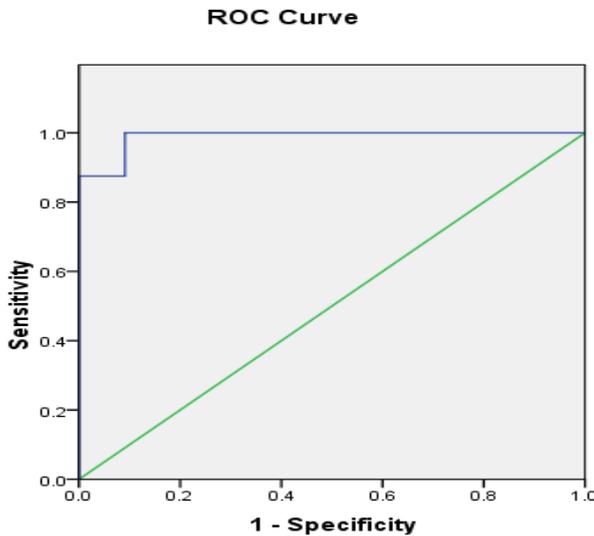
Penentuan nilai ambang batas dengan menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dilakukan untuk membedakan kasus efusi pleura akibat tuberkulosis dengan penyebab lainnya berdasarkan kadar ADA cairan (Gambar 2).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Jenis Kelamin		
Laki – laki	22	62,9
Perempuan	13	37,1
Usia		
<30 tahun	5	14,3
30 – 39 tahun	8	22,9
40 – 49 tahun	6	17,1
50 – 59 tahun	10	28,6
≥ 60 tahun	6	17,1
Analisis Cairan Pleura		
Transudat	0	0,0
Eksudat	35	100,0
Diagnosis		
TB	24	68,5
Non-TB	11	31,5
Dasar Diagnosis		
Smear sputum/cairan pleura	4	11,4
Kultur sputum/cairan pleura	11	31,4
Sitologi BAL/ <i>brushing</i>	5	14,3
Sitologi cairan pleura	6	17,1
Follow up klinis	9	25,7
Direct Smear		
BTA positif	5	14,3
BTA negative	30	85,7
Sitologi Sputum		
C1 atau C2	25	71,4
C3	3	8,6
C4 atau C5	7	20,0
Radiologi		
Dengan lesi TB aktif	8	22,9
Tanpa lesi TB aktif	27	77,1
Kadar ADA		
< 40 IU/L	13	37,1
≥ 40 IU/L	22	62,9

Berdasarkan analisis kurva ROC diperoleh besarnya luas *area under curve* (AUC) kadar ADA adalah sebesar 98%. Hal ini berarti kekuatan kadar ADA untuk dapat digunakan sebagai pembeda kasus efusi pleura akibat TB paru dengan efusi pleura akibat penyakit lain adalah baik (*high*). Kadar ADA ditujukan sebagai alat uji tapis untuk membedakan kasus efusi pleura akibat TB yang dibandingkan dengan kasus lain, maka dilakukan analisis koordinat kurva ROC dengan mencari nilai yang memiliki sensitivitas terbaik dibandingkan spesifisitasnya. Diperoleh bahwa nilai titik potong terbaik adalah 36,55 yang bermakna

bahwa penderita efusi pelura dengan kadar ADA <36,55 berpeluang lebih besar sebagai kasus efusi pleura yang akibat bukan TB. Sedangkan penderita efusi pleura dengan kadar ADA ≥36,55 berpeluang sebagai kasus efusi pleura akibat TB.



Gambar 2. Kurva ROC Kadar ADA Cairan Pleura

Besarnya tingkat sensitivitas dan spesivitas kadar ADA cairan pleura dalam penegakkan diagnosis dapat diketahui dari distribusi kadar ADA berdasarkan diagnosis kasus efusi pleura (Tabel 3).

Tabel 3. Tabel 2x2 Kadar ADA

Kadar ADA	Diagnosis Kasus Efusi Pleura	
	TB	Non-TB
≥36,5	23	1
<36,5	1	10

Diketahui tingkat sensitivitas sebesar 95,8%; spesivitas 90,99%; nilai prediksi positif 95,8%; nilai prediksi negatif 90,99% dan akurasi 94,2% untuk ADA dalam menegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis.

PEMBAHASAN

Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Lian QL mendapatkan data kadar ADA dengan nilai titik potong 40 IU/L memberikan *likelihood ratio* (LH) positif 9,03 dan LH negatif 0,01 yang merupakan nilai penting untuk dipertimbangkan.

Data yang dihasilkan serupa dengan hasil penelitian Lian dkk di mana nilai titik potong kadar ADA untuk membedakan kasus efusi pleura akibat TB dan non-TB adalah 36,55 IU/L yang memberikan nilai sensitivitas sebesar 95,8% dan spesivitas 90,99%.

Nilai sensitivitas yang tinggi ini menjadi suatu keunggulan untuk menggunakan ADA sebagai alat uji tapis kejadian efusi pleura akibat TB.

Kadar ADA ≥36,55 tidak hanya pada pasien TB saja. Beberapa penyakit lain juga menghasilkan kadar ADA >36,55 yaitu kasus efusi pleura ganas (malignansi). Secara umum, efusi pleura ganas memiliki kadar ADA yang lebih rendah daripada yang ditemukan pada TB, seperti yang ditemukan pada penelitian ini. Namun, efusi pleura sekunder untuk limfoma dan leukemia yang merupakan keganasan hematologi memiliki kadar ADA tinggi dibandingkan dengan keganasan non-hematologi. Hal ini menyebabkan keganasan hematologi sulit dibedakan dengan efusi pleura tuberkulosis.

Perbandingan nilai relatif sel limfosit dengan neutrophil (L/N rasio) dapat digunakan untuk membedakan antara 2 kasus ini. Dalam kasus efusi pleura TB umumnya dijumpai jumlah limfosit yang lebih banyak (L/N rasio ≥0,75) sedangkan kasus efusi infeksi non-TB jumlah neutrofil umumnya lebih banya (L/N rasio <0,75).

Beberapa penyakit lain yang ikut meningkatkan kadar ADA yaitu *rheumatoid arthritis*, *Sarcoidosis*, HIV-AIDS dan psoriasis. Sedangkan yang menurunkan kadar ADA yaitu *thymic cell death*, mutasi gen *adenosine deaminase* serta konsumsi obat golongan coformycin.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan antara lain tidak semua penegakan diagnosis efusi pleura akibat TB dapat dilakukan dengan *gold standard* yaitu ditemukannya BTA pada cairan pleura atau dengan pemeriksaan histopatologi dari biopsi jaringan pleura. Sebagian kasus TB pada penelitian ini didiagnosis secara klinis berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung. Hal ini memungkinkan adanya *bias sampling* dalam penelitian yaitu kesalahan memasukkan seorang subjek di kelompok sakit TB yang sebenarnya subjek tidak sakit TB. Oleh karena itu, kedepannya diperlukan suatu uji diagnostik yang lebih baik lagi dengan menggunakan *gold standard* seperti biopsi histopatologi pleura untuk dapat mengkonfirmasi kasus efusi pleura akibat TB.

Keterbatasan lain adalah besar sampel. Suatu penelitian yang menjadi diagnostik dan mencari alat uji tapis sebaiknya memiliki jumlah sampel yang besar dan representatif. Tetapi penelitian ini hanya melibatkan sebanyak 35 subjek terkait adanya kendala waktu pengumpulan sampel dan pembiayaan. Diharapkan kedepannya dapat dilakukan suatu uji diagnostik berskala besar yang melibatkan lebih banyak sampel penelitian agar data yang diperoleh dapat lebih representatif.

Kelebihan penelitian ini adalah bahwa penelitian tentang akurasi diagnostik kadar ADA cairan pleura pada efusi pleura TB yang sudah dipublikasikan pada populasi di Indonesia masih sangat terbatas dan penelitian ini merupakan yang pertama meneliti kadar ADA cairan pleura pada populasi Sumatera Utara, khususnya. Hal ini diharapkan dapat menjadi pengantar penelitian senada di kemudian hari.

Secara umum dapat dinyatakan bahwa pemeriksaan kadar ADA cairan pleura dapat menjadi suatu alat diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam membantu menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis yang selama ini masih menjadi tantangan dalam diagnosis kasus di praktik sehari-hari.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar ADA cairan pleura akibat tuberkulosis dan non-TB ($P= 0,001$). Kadar ADA cairan pleura dapat digunakan sebagai penanda efusi pleura akibat TB, dimana kadar ADA $\geq 36,55$ IU/L lebih sugestif suatu efusi pleura akibat TB. Tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi ADA dalam menegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis berturut-turut adalah 95,8%, 90,99%, 95,8%, 90,99% dan 94,2%. Pemeriksaan kadar ADA cairan pleura dapat menjadi modal diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis.

DAFTAR PUSAKA

1. Durán A, Alonzo C, Gladstein J, Sivori M, Patino CM, et al. Adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculosis pleural effusions: a diagnostic accuracy study. *European Scientific Journal*. 2014;10(33):97-108.
2. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1997;10(4):942-7.
3. Zohreh M, Mashayekhpour S, Mohammadi F, Mansoori D, Masjedi MR. Diagnostic value of *adenosine deaminase* isoenzyme (ADA2) and total ADA in tuberculous pleural effusion. *Tanaffos*. 2005;4(15):37-42.
4. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*;2010;15(3):451-8.
5. Dooso J. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(4):153-9.
6. Suwarna F. Karakteristik cairan pleura dan penggunaan adenosine deaminase (ADA) pada efusi pleura tuberkulosis. [Thesis] Jakarta: Universitas Indonesia, 2006.
7. Light RW. Pleural Effusions. *Med Clin N Am*. 2011;95(6):1055-70.