

Uji Diagnostik Pemeriksaan Kadar *Transforming Growth Factor Beta 1* Cairan Pleura pada Pleuritis Tuberkulosis

Woro Hapsari Wahyuningrum,¹ Agnes Rengga Indrati,² Sylvia Rachmayati,² Dewi Kartika Turbawaty²

¹UPTD Balai Kesehatan Kerja Masyarakat Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat, ²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Sulitnya penegakan diagnosis pleuritis tuberkulosis (TB) disebabkan oleh gambaran klinis yang tidak spesifik dan rendahnya sensitivitas pemeriksaan bakteriologik, akibat cairan pleura yang bersifat pausibasiler. *Transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) mampu menekan respons imun seluler terhadap *M. tuberculosis*, berperan dalam aktivasi TB laten, kerusakan jaringan, dan fibrosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui peranan pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dalam penegakan diagnosis pleuritis TB. Penelitian ini adalah uji diagnostik, pengambilan data secara potong lintang. Bahan pemeriksaan berupa cairan pleura yang disimpan dalam *ultra low freezer* dari pasien rawat inap di RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dan Rumah Sakit Paru Dr. H.A Rotinsulu Bandung periode Oktober 2014–Maret 2015. Total subjek penelitian 68, terdiri dari 17 pleuritis TB *confirmed*, 22 pleuritis TB *probable*, dan 29 pleuritis non TB. Kadar TGF- β 1 cairan pleura pleuritis TB: 41,4 (10,4–19.481) pg/mL. Pemeriksaan kadar TGF- β 1 menunjukkan sensitivitas 66,7%, spesifisitas 65,5% pada nilai *cut-off* >37 pg/mL. Sensitivitas pemeriksaan kadar TGF- β 1 lebih tinggi bila dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologik. Hasil negatif pada pemeriksaan bakteriologik dari subjek pleuritis TB *probable*, 77,3% di antaranya memberikan hasil positif pada pemeriksaan kadar TGF- β 1. Pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai tambahan modalitas pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis pleuritis TB, terutama bila didapatkan hasil negatif pada pemeriksaan bakteriologik, namun kecurigaan pleuritis TB sangat kuat. [MKB. 2017;49(4):259–66]

Kata kunci: Kadar TGF- β 1, pemeriksaan bakteriologik, pleuritis TB

Diagnostic Value of Pleural Fluid Transforming Growth Factor Beta 1 Level in Tuberculous Pleurisy

Abstract

Tuberculous (TB) pleurisy was difficult to be diagnosed as it has nonspecific symptoms and low sensitivity in bacteriological tests which are caused by paucibacillary of pleural fluid. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) could suppress the immune response to *M. tuberculosis* infection, activating latent TB infection that involves tissue damages and fibrosis. This study aimed to determine the role of pleural fluid TGF- β 1 level in diagnosing TB pleurisy. This was a cross-sectional specific descriptive observational study involving a total subjects of 68 that consisted of 17 confirmed TB pleurisy, 22 probable TB pleurisy, and 29 non-TB pleurisy. Pleural fluid collected in October 2014–March 2015 from the subjects was stored in an ultra low freezer. The which level of TGF- β 1 in pleural fluid in TB pleurisy was 41,4 (10,4–19.481) pg/mL. Pleural fluid TGF- β 1 level showed a sensitivity of 66,7%, specificity of 65,5% and a cut-off value >37 pg/mL. The sensitivity level of pleural fluid TGF- β 1 was higher than that of the bacteriological test. Pleural fluid TGF- β 1 level can be used as an adjunct modality of laboratory test for diagnosing TB pleurisy, especially for patient with high suspicion of TB pleurisy but yield negative result in the bacteriological test. [MKB. 2017;49(4):259–66]

Key words: Bacteriological tests, TB pleurisy, TGF- β 1 levels

Korespondensi: Woro Hapsari Wahyuningrum, dr., UPTD Balai Kesehatan Kerja Masyarakat Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat, E-mail: worohapsariwahyuningrum@yahoo.co.id

Pendahuluan

Penduduk di dunia yang menderita penyakit tuberkulosis (TB) pada tahun 2015 diperkirakan mencapai 10,4 juta kasus baru dan menyebabkan 1,4 juta kematian. Tuberkulosis termasuk ke dalam 10 besar penyebab kematian di dunia. Kasus TB di Indonesia pada tahun 2015 berada pada urutan kedua terbanyak di dunia, setelah India. Jumlah penderita TB di Indonesia diperkirakan sekitar 10% dari jumlah penderita TB dunia.¹

Tuberkulosis dapat menyerang organ maupun jaringan lain selain paru, salah satunya adalah pleura. Efusi pleura yang disebabkan oleh TB atau pleuritis TB merupakan bentuk TB ekstraparu kedua tersering setelah TB kelenjar. Penegakan diagnosis pleuritis TB pada pasien efusi pleura tidak mudah karena gejala klinisnya yang sering kali tidak khas serta jumlah bakteri yang sedikit (pausibasiler) dalam cairan pleura sehingga menyulitkan penetapan diagnosis. Pleuritis TB apabila tidak diterapi sejak dini dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti fibrotoraks sekunder, empiema toraks, pneumotoraks, dan keterlibatan organ lain. Oleh karenanya, penegakan diagnosis secepatnya akan mempercepat pemberian terapi yang tepat pada penderita pleuritis TB.¹⁻⁴

Pemeriksaan BTA pada cairan pleura menunjukkan hasil positif pada 6% pasien pleuritis TB berdasar atas penelitian Sahn dkk.⁵ Beberapa penelitian mengenai biakan *M. tuberculosis* untuk penegakan diagnosis pleuritis TB, mayoritas menunjukkan nilai sensitivitas <30%.⁶ Penelitian Rosso dkk.⁷ yang menggunakan PCR untuk mendiagnosis pleuritis TB dengan bahan pemeriksaan cairan pleura menunjukkan nilai sensitivitas 42,8%.

Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) merupakan sitokin anti inflamasi yang mampu menekan respons imun seluler terhadap *M. tuberculosis*. Kadar TGF- β 1 yang tinggi pada penderita pleuritis TB dikaitkan dengan keadaan immunosupresi yang mampu mengaktifasi infeksi TB laten. Sitokin ini juga berperan dalam proses kerusakan jaringan dan fibrosis. Kerusakan jaringan yang luas, pembentukan kavitas, dan fibrosis merupakan karakteristik TB. Semua jenis sel imunitas, termasuk sel limfosit B, sel limfosit T, sel dendritik dan makrofag menyekresi TGF- β . Fibroblas dan sel mesotelial pada jaringan pleura juga mampu menyekresi TGF- β sehingga kadar TGF- β dalam cairan pleura mampu menggambarkan proses di rongga pleura berupa efek anti-inflamasi dan penebalan pleura pada

pleuritis TB.⁸

Tindakan torakosentesis (pengambilan cairan pleura) merupakan tindakan terapeutik dan diagnostik. *Transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) sebagai salah satu sitokin yang dapat ditemukan dalam cairan pleura penderita pleuritis TB diharapkan mampu menjadi parameter alternatif dalam upaya penegakan diagnosis pleuritis TB. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa didapatkan kadar TGF- β 1 yang tinggi pada cairan pleura penderita pleuritis TB. Namun, sampai saat ini belum didapatkan penelitian mengenai peran diagnostik TGF- β 1 pada pleuritis TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dalam penegakan diagnosis pleuritis TB.

Metode

Subjek penelitian adalah penderita yang telah didiagnosis pleuritis TB dan pleuritis non TB (subjek pembandingan) oleh klinisi berdasar atas kriteria diagnosis dari Konsensus Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) 2006 dan *International Standards for Tuberculosis Care* (ISTC) 2014. Sebagian besar penderita yang terdiagnosis pleuritis TB diketahui mendapat terapi OAT dan mengalami perbaikan. Bahan penelitian berasal dari bahan biologis tersimpan (BBT) berupa cairan pleura dari pasien rawat inap di RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dan Rumah Sakit Paru Dr. H.A Rotinsulu Bandung. Pengumpulan sampel dilakukan pada Oktober 2014–Maret 2015. Sampel telah disimpan pada *ultra low freezer* dengan suhu -80°C. Sampel dan data sekunder diperoleh dari penelitian Panjaitan dkk.⁹ Perhitungan jumlah sampel pada penelitian ini ditentukan dengan rumus uji diagnostik berupa nilai sensitivitas dan spesifisitas, yang diperlukan total sampel minimal sebanyak 52 subjek. Pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dilakukan pada bulan November 2015 di laboratorium Patologi Klinik RSHS dengan menggunakan reagen Quantikinine ELISA *Human TGF- β 1 Immunoassay* dari R&D *Systems Inc*. Persetujuan etik penelitian ini dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif khusus (uji diagnostik), pengambilan data dilakukan secara *cross sectional* (potong lintang) dengan analisis data menggunakan program *statistical product and service solution*

(SPSS) for windows version 15.0 untuk menilai validitas (sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi) pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dengan metode *sandwichmicro* ELISA terhadap baku emas kriteria diagnosis pleuritis TB berdasar atas Konsensus PDPI 2006 dan ISTC 2014.¹⁰ Kadar TGF- β 1 pada BBT cairan pleura, dinyatakan positif bila kadar TGF- β 1 lebih besar dari *cut-off* yang diperoleh berdasar atas kurva ROC.

Hasil

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Etiologi efusi pleura dari 68 subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 2. Kriteria pleuritis TB *confirmed* berdasar atas penemuan bakteriologik *M. tuberculosis* baik melalui pewarnaan ZN, biakan *M. tuberculosis*

maupun pemeriksaan PCR *M. tuberculosis* yang telah dilakukan pada penelitian Panjaitan dkk.⁹ Kriteria pleuritis TB *probable* berdasarkan hasil pemeriksaan ADA yang melebihi *cut-off* pada penelitian Panjaitan dkk.⁹ serta respons penderita terhadap terapi OAT berupa perbaikan klinis. Perbandingan hasil pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura antara pleuritis TB dan pleuritis non TB dapat dilihat pada Tabel 3. Gambar 1 menunjukkan kurva ROC hasil pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura pada penelitian ini, didapatkan nilai *area under the curve* (AUC) 0,685. Nilai *cut-off* optimal yang digunakan pada penelitian ini adalah >37 pg/mL dengan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi adalah 66,7%; 65,5%; 72,2%; 59,3%; dan 66,2% masing-masing.

Proses penegakan diagnosis pleuritis TB menggunakan berbagai modalitas pemeriksaan laboratorium seringkali dilakukan secara

Tabel 1 Data Deskriptif dan Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok	
	Pleuritis TB (n=39)	Pleuritis non TB (n=29)
Jenis kelamin		
Laki-laki	21	11
Perempuan	18	18
Usia (tahun)		
Rata-rata	41,1	50,7
SD	15,7	13,1
Hitung jenis sel (% mononuklear)		
≥ 50	37	21
< 50	2	8
Kriteria <i>light</i>		
Positif	39	19
Negatif	0	10
Pewarnaan ZN		
Positif	3	0
Negatif	36	29
Biakan <i>M. tuberculosis</i>		
Positif	3	0
Negatif	36	29
PCR MTB		
Positif	15	0
Negatif	24	29
Kadar ADA (ng/mL)		
Positif ($\geq 2,15$)	36	16
Negatif (<2,15)	3	13
Infeksi HIV		
Positif	1	0
Negatif	38	27

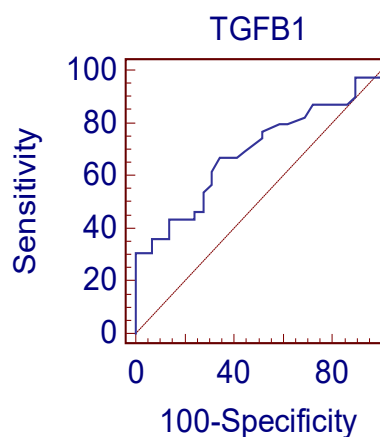
Tabel 2 Etiologi Efusi Pleura Subjek Penelitian

Diagnosis	Jumlah (%)
Pleuritis tuberkulosis (<i>confirmed + probable</i>)	39
<i>Confirmed Probable</i>	17
Pleuritis non tuberkulosis (subjek pembanding)	22
Keganasan	29
Efusi parapneumonik	21
Empiema	2
Penyakit ginjal kronik	2
Gagal jantung	2
Sirosis hepatitis	1
Jumlah	1
	68

serial. Pada awalnya dilakukan pewarnaan ZN dan biakan *M. tuberculosis* cairan pleura. Hasil positif pada pemeriksaan ZN atau biakan *M. tuberculosis* menjadi landasan untuk menegakkan diagnosis *confirmed* pleuritis TB. Hasil negatif pada pewarnaan ZN dan biakan *M. tuberculosis*, namun dengan kecurigaan klinis yang kuat disertai gambaran radiologis yang mendukung akandiperlukan pemeriksaan lain dengan sensitivitas yang lebih tinggi, seperti PCR. Pada penelitian ini, pemeriksaan laboratorium terhadap BBT cairan pleura dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar TGF-β1. Penelitian ini mendapatkan nilai sensitivitas pemeriksaan kadar TGF-β1 cairan pleura metode *sandwich micro*ELISA lebih tinggi daripada nilai sensitivitas ketiga pemeriksaan bakteriologi tersebut di atas (Tabel 4). Pemeriksaan kadar TGF-β1 cairan pleura dapat meningkatkan jumlah hasil positif pada sampel yang menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan ZN, biakan *M. tuberculosis* dan PCR *M. tuberculosis* cairan pleura penderita pleuritis TB. Hal tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 4 Tabel 2x2 Validitas Pemeriksaan Kadar TGF-β1 pada Pleuritis Tuberkulosis

Kadar TGF-β1	Pleuritis TB	Pleuritis Non TB
Positif (+)	26	10
Negatif (-)	13	19



Gambar 1 Kurva Receiver Operating Characteristic TGF-β1

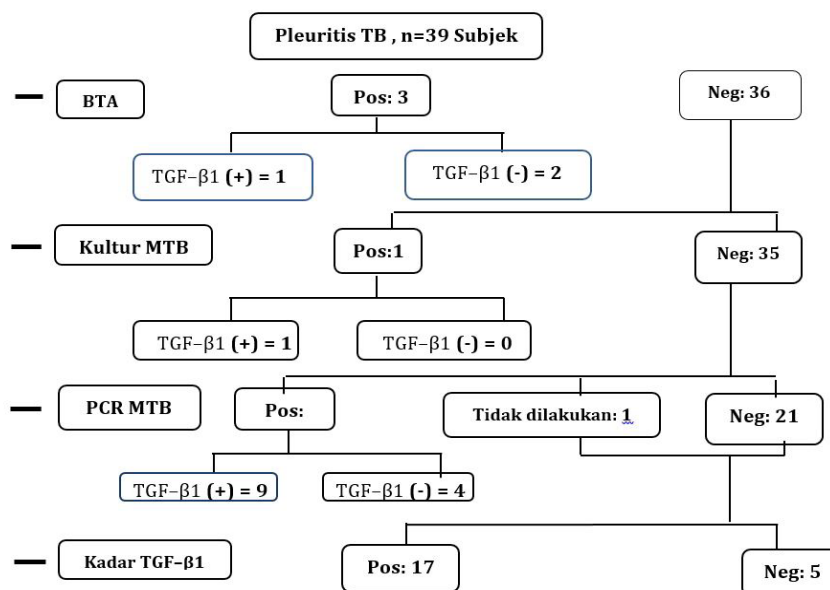
Pembahasan

Penegakan diagnosis pleuritis TB masih sulit hingga saat ini, Tabel 1 menunjukkan hasil pemeriksaan bakteriologi konvensional berupa pemeriksaan ZN dan biakan *M. tuberculosis* yang positif ditemukan hanya pada 3 dari 29 subjek pleuritis TB. Sifat pausibasiler pada pleuritis TB merupakan salah satu penyebab rendahnya pleuritis TB *confirmed* pada penelitian ini. Pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan *Ziehl-Neelsen* (ZN) akan memberikan hasil positif bila bahan pemeriksaan mengandung paling sedikit 5.000–10.000 BTA/mL. Pertumbuhan

Tabel 3 Perbandingan Hasil Pemeriksaan Kadar TGF-β1 Cairan Pleura antara Pleuritis Tuberkulosis dan Pleuritis Non Tuberkulosis

Kadar TGF-β1 (pg/mL)	Kelompok		Nilai p
	Pleuritis TB (n=39)	Pleuritis Non TB (n=29)	
Median	41,4	34,9	0,01*
Rentang	10,4–19.481,0	24,7–139,3	

Keterangan: p *berdasar atas uji Mann Whitney



Gambar 2 Algoritma Peningkatan Angka *Positivity Rate* Berbagai Modalitas Pemeriksaan Laboratorium pada Pleuritis Tuberkulosis

Keterangan: ADA: *adenosine deaminase*; PCR: *polymerase chain reaction*, TGF-β1: *Transforming growth factor beta 1*; MTB; *mycobacterium tuberculosis*; Pos: positif; Neg: negatif

pada biakan *M. tuberculosis* dibutuhkan 10–100 BTA/mL.⁹

Pemeriksaan PCR *M. tuberculosis* merupakan pemeriksaan bakteriologi yang lebih sensitif karena mampu mendeteksi DNA spesifik *M. tuberculosis* pada sampel yang hanya mengandung BTA sampai dengan 10/mL.¹¹ Hasil pemeriksaan PCR *M. tuberculosis* didapatkan 24 dari 39 bahan pemeriksaan cairan pleura memberikan hasil negatif palsu. Kemungkinan penyebab negatif palsu lain adalah tidak *M. tuberculosis* dalam cairan pleura. Patogenesis terjadi akumulasi cairan pleura pada penderita pleuritis TB salah satunya adalah reaksi hipersensitivitas tipe lambat sebagai akibat respons imun seluler terhadap protein

mycobacterial. Hal ini menunjukkan bahwa akumulasi cairan pleura pada penderita pleuritis TB dapat terjadi tanpa terdapat *M. tuberculosis* dalam rongga pleura.⁷

Terdapat 1 subjek penelitian yang mengalami infeksi HIV dan memberikan hasil positif pada pemeriksaan PCR (*confirmed* pleuritis TB), sedangkan pewarnaan ZN dan biakan *M. tuberculosis* menunjukkan hasil negatif. Penyakit TB merupakan bentuk tersering infeksi oportunistik pada infeksi HIV. Pada penderita HIV lebih jarang terbentuk granuloma ataupun lesi kavitas dan pada derajat immunosupresi berat, biasanya lesi kavitas sangat sedikit atau tidak terbentuk. Basil tahan asam jarang ditemukan pada apus sputum karena minimnya

Tabel 5 Validitas Pemeriksaan Kadar TGF-β1, Pewarnaan ZN, Biakan *M. tuberculosis*, PCR *M. tuberculosis*

Validitas (%)	Pewarnaan ZN	Biakan <i>M. tuberculosis</i>	PCR <i>M. tuberculosis</i>	TGF-β1 (pg/mL)
Sensitivitas	7,7	7,7	38,5	66,7
Spesifisitas	100	100	100	65,5
Nilai duga positif	100	100	100	72,2
Nilai duga negatif	44,6	44,6	54,7	59,4
Akurasi	47,1	47,1	64,7	66,2

respons inflamasi paru serta sedikitnya sputum dan kavitas yang terbentuk pada penderita HIV, sehingga sensitivitas pewarnaan ZN pada sputum dan cairan pleura lebih rendah.¹² Pemeriksaan PCR *M. tuberculosis* cairan pleura pada subjek tersebut memberikan hasil positif, disebabkan oleh limit deteksi pemeriksaan PCR yang lebih rendah bila dibanding dengan pewarnaan ZN serta proses amplifikasi yang turut meningkatkan sensitivitas pemeriksaan tersebut.⁷ Kadar TGF- β 1 pada subjek tersebut didapatkan negatif. Hal ini sesuai dengan penelitian Hirsch dkk yang mendapatkan produksi TGF- β dari pasien TB disertai infeksi HIV lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok pasien TB tanpa infeksi HIV.

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan kadar TGF- β 1 pada pleuritis TB lebih tinggi dari pleuritis non TB. Pleuritis TB dapat diawali dengan ruptur fokus kaseosa subpleura pada paru-paru ke rongga pleura. Hal tersebut menunjukkan kerusakan struktur granuloma yang dikaitkan dengan dominasi sitokin anti-inflamasi sebagai respons lanjut terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Sekresi TGF- β 1 yang berlebih dapat menyebabkan granuloma pecah sehingga *M. tuberculosis* dapat melepaskan diri dari granuloma menuju ke saluran napas ataupun pembuluh darah menyebar ke organ lain, termasuk rongga pleura.^{8,13-15}

Penelitian Chung dkk. menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 pada penderita pleuritis TB dengan *loculated effusion* lebih tinggi (16.868,5 \pm 1.963,4 pg/mL) bila dibanding dengan kelompok pleuritis TB dengan *free flowing effusion* (11.021,9 \pm 5.020 pg/mL). Penelitian Seiscento dkk. menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 pada penderita pleuritis TB dengan penebalan pleura >10 mm lebih tinggi (955,7 \pm 491,9 pg/mL) bila dibanding dengan kelompok pleuritis TB dengan penebalan pleura <3 mm (605,8 \pm 456,7 pg/mL) maupun kelompok penderita efusi pleura dengan penebalan pleura 3–10 mm (547 \pm 442,1 pg/mL). Pada penelitian ini terdapat 1 subjek penelitian yang menunjukkan kadar TGF- β 1 tinggi (381,9 pg/mL) dengan menunjukkan proses penebalan paru berdasar atas pemeriksaan foto toraks yang menunjukkan kesan fibrosis paru kanan.

Penelitian Antonangelo dkk.¹⁶ menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 pada penderita pleuritis TB dengan keterlibatan paru lebih tinggi: 653 (426–1.011) pg/mL apabila dibanding dengan kelompok pleuritis TB tanpa keterlibatan paru: 492 (196–1.088) pg/mL. Pada penelitian ini terdapat 3 subjek penelitian yang menunjukkan kadar TGF- β 1 yang melebihi *cut-off* dengan

menunjukkan keterlibatan paru berdasar atas pemeriksaan rontgen toraks.

Penelitian Anuradha dkk.¹⁷ menunjukkan bahwa pada individu yang mengalami infeksi TB laten dengan indeks massa tubuh <18,5 didapatkan peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi seperti TGF- β 1. Hal tersebut dikaitkan dengan menurunnya efek proteksi terhadap penyakit TB. Seperti telah diketahui bahwa malnutrisi merupakan salah satu faktor risiko penyakit TB. Pada penelitian ini didapatkan 3 subjek penelitian yang didiagnosis pleuritis TB dan menunjukkan kadar TGF- β 1 yang positif dengan keadaan malnutrisi (IMT<18,5).

Pada penelitian ini terdapat 10 dari 29 subjek penelitian yang didiagnosis pleuritis non TB memberikan hasil positif palsu. Etiologi efusi pleura pada kelompok tersebut disebabkan oleh keganasan sebanyak 8 subjek, efusi parapneumonik 1 subjek dan penyakit ginjal kronik 1 subjek. Kadar TGF- β 1 juga dapat meningkat pada keganasan hal ini kemungkinan karena pada penderita keganasan; TGF- β 1 juga dapat dihasilkan oleh sel tumor itu sendiri dan berperan secara otokrin dalam proliferasi sel tumor dan angiogenesis sehingga turut berperan dalam proses metastasis.¹⁸ Diagnosis efusi parapneumonik ditemukan pada 1 subjek, TGF- β 1 berperan pada keadaan tersebut, khususnya pada fase fibrinopurulen dan konsolidasi yang seringkali dikaitkan dengan ditemukannya *loculated effusion*.¹⁹ Kadar TGF- β 1 juga dapat meningkat pada penyakit ginjal kronik hal ini disebabkan oleh adanya disregulasi ekspresi dan aktivasi TGF- β 1 pada penderita penyakit ginjal kronik yang menyebabkan sintesis TGF- β 1 secara terus-menerus disertai akumulasi protein matriks ekstraselular yang menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial.²⁰

Pada penelitian terdapat 13 dari 39 subjek menunjukkan hasil negatif palsu. Keadaan ini dapat disebabkan oleh pemberian terapi OAT sebelum dilakukan torakosentesis dan infeksi HIV. Penelitian Olobo dkk. serta Hirsch dkk. menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 akan menurun secara bermakna apabila mendapatkan terapi OAT. Penelitian Hirsch dkk. juga menunjukkan bahwa kadar TGF- β 1 lebih rendah pada penderita TB yang disertai HIV.

Tabel 4 menunjukkan bahwa sensitivitas pemeriksaan kadar TGF- β 1 lebih tinggi bila dibanding dengan sensitivitas pewarnaan ZN, biakan *M. tuberculosis* dan PCR *M. tuberculosis* dalam cairan pleura. Gambar 2 menunjukkan bahwa dari 22 subjek pleuritis TB yang

menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan bakteriologi berupa pewarnaan ZN, biakan *M. tuberculosis* dan PCR *M. tuberculosis* dalam cairan pleura, 17 (77,3%) subjek di antaranya menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dapat meningkatkan angka positivitas terhadap modalitas pemeriksaan laboratorium dalam menegakkan diagnosis pleuritis TB sehingga pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan dalam penegakan diagnosis pleuritis TB bila didapatkan hasil negatif pada pemeriksaan bakteriologi, namun disertai dengan kecurigaan pleuritis TB yang kuat.

Keterbatasan penelitian ini adalah data penderita tidak seluruhnya lengkap seperti data riwayat pemberian terapi OAT sebelum torakosentesis, gambaran foto toraks dan IMT yang dapat menjelaskan terjadi negatif palsu dan tingginya kadar TGF- β 1 pada pemeriksaan kadar TGF- β 1 pada subjek penelitian. Hal tersebut disebabkan oleh keterbatasan dalam penelusuran data rekam medis, beberapa berkas rekam medis masih dalam proses pengolahan data, sehingga belum tersimpan dalam lemari penyimpanan dan tidak dapat dipinjam oleh peneliti.

Simpulan, pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan dalam penegakan diagnosis pleuritis TB bila didapatkan hasil negatif pada pemeriksaan bakteriologi (berupa pewarnaan ZN, biakan *M. tuberculosis* dan PCR *M. tuberculosis*), namun disertai dengan kecurigaan pleuritis TB yang kuat serta telah disingkirkan terlebih dahulu kecurigaan keganasan, pneumonia, dan penyakit ginjal kronik.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2016: WHO Report; 2016.
2. Farhana A, Islam MS, Rehena Z, Yasmin F. Adenosine deaminase and other conventional diagnostic parameters in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Dinajpur Med Col J*. 2013;6(2):105–12.
3. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis*. 2014;76(5):199–210.
4. Zhai K, Lu Y, Shi H. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*. 2016;7:486–94.
5. Sahn SA, Huggins JT, Jose MES, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;6:787–93.
6. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, dkk. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax*. 2012;67(9):822–7.
7. Rosso F, Michelon CT, Sperhake RD, Verza M, Olival L, Conde MB. Evaluation of real-time PCR of patient pleural effusion for diagnosis of tuberculosis. *BMC Res Notes*. 2011;4:1–6.
8. Starke JR, Hatzenbuehler LA. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2016. hlm. 1445–60.
9. Panjaitan TDNH, Parwati I, Alisjahbana B, Indrati AR. Validitas pemeriksaan kadar adenosin deaminase dan real time polymerase chain reaction mycobacterium tuberculosis dalam cairan pleura untuk diagnosis pleuritis tuberkulosis. Unpublished. 2015.
10. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. Edisi ke-3. San Francisco: The Hague; 2014.
11. Lorenz T. Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *J Vis Exp*. 2012;63: e3998.
12. Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Plos Pathog*. 2012;8(2):1–7.
13. Miranda MS, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria. *Clin Develop Immunol*. 2012;2012:1–14.
14. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(5):352–66.
15. Sasindran SJ, Torrelles JB. Mycobacterium tuberculosis infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium. *Cell Inf Micro*. 2011;2:1–16.
16. Antonangelo L, Vargas FS, Puka J, Seiscento M, Acencio MMP, Teixeira LR, dkk. Pleural Tuberculosis: is radiological of pulmonary-associated disease related to the exacerbation of the inflammatory response. *Clinics*. 2012;67(11):1259–63.
17. Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, Kumar NP, Dolla C, Kumaran P, dkk. Coexistent malnutrition is associated with pertubations

- in systemic and antigen-specific cytokine responses in latent tuberculosis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):339-45.
18. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Limon PL. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF- β . *Nat Rev Immunol.* 2010;10(8):554-67.
 19. Girdhar A, Shujaat A, Bajwa A. Management of infectious processes of the pleural space: a review. *Pulmo Med.* 2012;2012:1-10.
 20. Kim SI, Choi ME. TGF-Beta activated kinase-1: New insight into the mechanism of TGF-Beta signaling and kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2012;31(2):94-105.