



# Pemeriksaan *Adenosine Deaminase (ADA)* sebagai Alternatif Diagnosis TB pada Anak

Lupita Yessica Tarigan, Deddy Iskandar  
RS Premier Surabaya, Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Diagnosis tuberkulosis (TB) pada anak merupakan masalah tersendiri karena manifestasi klinis yang beragam dan tidak tersedianya standar baku penegakan diagnosis. **Kasus.** Anak perempuan usia 6 tahun, dengan klinis demam, batuk, dan sesak napas. Pada pemeriksaan fisik didapatkan penurunan suara napas di rongga dada kanan. Hasil pemeriksaan radiologi didukung ultrasonografi tampak gambaran efusi pleura kanan yang sebagian sudah terorganisasi. Hasil uji laboratorium didapatkan leukositosis dan hasil tes IGRA negatif. Analisis cairan pleura menunjukkan peningkatan kadar *adenosine deaminase*. Pengobatan TB menghasilkan perbaikan klinis dan radiologi bermakna. **Simpulan.** Pemeriksaan *adenosine deaminase* dapat dipertimbangkan untuk alternatif diagnosis TB pada anak.

**Kata kunci:** *Adenosine deaminase (ADA)*, tuberkulosis anak

## ABSTRACT.

Diagnosis of tuberculosis (TB) in children is still problematic because of various clinical manifestations and the unavailability of diagnostic standard. **Case.** A 6-year old girl with fever, cough, and shortness of breath. On physical examination, there was a decreased breath sounds in the right chest. Radiology examination showed a partially organized right pleural effusion, supported with ultrasound finding. Lab test found leucocytosis and IGRA test was negative. Pleural fluid analysis showed increased adenosine deaminase level. TB treatment resulted in significant clinical and radiological improvement. **Conclusion.** Adenosine deaminase test can be considered as an alternative to TB diagnosis in children. **Lupita Yessica Tarigan, Deddy Iskandar. Adenosine Deaminase (ADA) Test as an Alternative to TB Diagnosis in Children - Case Report**

**Keywords:** Adenosine deaminase (ADA), children tuberculosis



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## LATAR BELAKANG

*Mycobacterium tuberculosis* dapat berada di droplet dan udara yang menyebar ke individu lain melalui batuk, menyebabkan lesi paru.<sup>1</sup> Di tahun 2014, setidaknya 1,7 milyar penduduk terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*;<sup>2</sup> 11% di antaranya anak-anak.<sup>3</sup> WHO mencatat Indonesia termasuk 30 negara dengan jumlah penderita tuberkulosis (TB) tertinggi di dunia.<sup>3</sup> Berdasarkan Risesdas 2018, insiden TB paru meningkat dibandingkan tahun 2013.<sup>4</sup> Sekitar 3%-25% pasien TB akan menderita pleuritis TB.<sup>5</sup> Pleuritis TB biasanya muncul sebagai penyakit akut dengan gejala demam, batuk, dan nyeri dada pleuritik.<sup>5</sup>

Sistem skoring diagnosis TB anak merupakan pengembangan kriteria WHO yang menggunakan parameter riwayat kontak TB, hasil uji Tuberkulin, berat badan/keadaan gizi, demam yang tidak diketahui penyebabnya, batuk kronis, pembesaran kelenjar limfe (koli,

aksila, inguinal), pembengkakan tulang atau sendi (panggul, lutut, falang), foto toraks.<sup>6</sup> Sistem skoring<sup>6</sup> dikembangkan terutama untuk penegakan diagnosis TB anak di sarana kesehatan dan fasilitas terbatas. Untuk diagnosis TB di sarana memadai, sistem skoring hanya digunakan sebagai uji tapis.<sup>6</sup>

Diagnosis dapat ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB pada pemeriksaan apusan langsung (*direct smear*), dan/atau biakan yang merupakan baku emas (*gold standard*), atau gambaran patologi anatomi (PA) TB.<sup>6</sup> Diagnosis pasti pada anak sulit karena jumlah kuman sedikit (*paucibacillary*), dan lokasi kuman di parenkim yang jauh dari bronkus, sehingga hanya 10%-15% pasien TB anak dengan hasil pemeriksaan mikrobiologi positif kuman TB.<sup>6</sup> Kultur cairan pleura positif *Myobacterium tuberculosis* dijumpai pada kurang dari 40% kasus pleuritis TB dan pemeriksaan apusan langsung selalu negatif.<sup>5</sup>

## KASUS

Anak perempuan usia 6 tahun masuk RS dengan keluhan sesak napas sejak beberapa jam dan demam naik turun sejak 3 hari. Sebelumnya anak menderita batuk berdahak kekuningan dan mengeluh sakit perut terutama sisi kanan bawah. Pasien sudah mendapat antibiotik oral, namun belum membaik. Dari alloanamnesis tidak didapatkan kontak dengan penderita sakit batuk kronis, sebelumnya anak juga tidak menderita batuk lama, tidak ada riwayat penurunan berat badan dalam 1 bulan terakhir, dan tidak didapatkan riwayat demam lama. Riwayat imunisasi lengkap termasuk BCG.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum lemah, tampak sesak dengan laju pernapasan 40 kali/menit disertai pernapasan cuping hidung dan retraksi dinding dada, suhu 38<sup>o</sup>-39<sup>o</sup>C, saturasi oksigen 90%-93% dengan oksigen nasal 2 lpm. Pada auskultasi

**Alamat Korespondensi** email: lupitayessica@yahoo.com



## LAPORAN KASUS



didapatkan penurunan suara napas di dada sisi kanan, rhonki basah halus paru kanan dan kiri. Tidak didapatkan nyeri tekan abdomen.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis (22.840/ $\mu$ L) dan peningkatan *C-reactive protein* (CRP) >120 mg/L. Pada pemeriksaan radiologi foto polos dada didapatkan perselubungan lobus superior kanan dengan gambaran pleuritik; didukung hasil USG yang mendapatkan efusi kanan minimal. Pasien diterapi sebagai pneumonia dengan kombinasi antibiotik *meropenem* 3 x 250 mg iv dan *azithromycin* 1 x 200 mg oral.

Setelah terapi antibiotik selama 5 hari, kondisi klinis membaik (demam turun, sesak napas berkurang), namun *marker* infeksi masih tinggi (CRP: 77,6 mg/L). Evaluasi foto polos dada pada hari ke-7 menunjukkan gambaran *pocketed* efusi pleura kanan dan evaluasi USG hemitoraks kanan mendapatkan efusi pleura sebanyak 90-100 mL. Hasil pemeriksaan *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) adalah *indeterminate*. Pada kultur darah didapatkan pertumbuhan kuman *Staphylococcus non-haemolyticus*; pemberian antibiotik disesuaikan dengan hasil sensitivitas antibiotik menjadi *cefepime* dan *chloramphenicol*.

Dilakukan pemasangan *thorax drain* dan evakuasi cairan pleura sebanyak 120 mL. Cairan pleura kekuningan dengan hasil analisis: jumlah sel 4020/ $\mu$ L, *polymorphonuclear* 33%, *mononuclear* 67%, glukosa 3 mg/dL, protein total 4,6 g/dL, laktat dehidrogenase (LDH) 6315 U/L, Rivalta positif, pewarnaan bakteri tahan asam (BTA) negatif. Sitologi cairan pleura tidak ditemukan sel ganas. Kultur cairan pleura tidak ditemukan pertumbuhan kuman. Kadar ADA cairan pleura 96,60 U/L (normal: <40 U/L), sedangkan kadar ADA serum 19,59 U/L (normal: <40 U/L).

Evaluasi *CT scan* toraks didapatkan gambaran konsolidasi segmen posterior lobus superior paru kanan dengan gambaran *air bronchogram* terkait proses pneumonia. *Loculated pleural effusion* (densitas fluid 17-25 HU) di posterolateral dan posteromedial hemitoraks kanan menyebabkan *compressive atelectasis adjacent* inferior lobus paru kanan.

Berdasarkan hasil di atas dicurigai adanya infeksi TB selain pneumonia. Diberikan terapi kombinasi anti-tuberkulosis anak (*rifampicin*

75 mg, *isoniazid* (INH) 50 mg, *pyrazinamide* 150 mg) 1 x 3 tab per oral selain antibiotik. Setelah 11 hari perawatan kondisi pasien membaik dan *marker* infeksi mereda (leukosit 12,9/ $\mu$ L, CRP 14,6 mg/L).

### DISKUSI

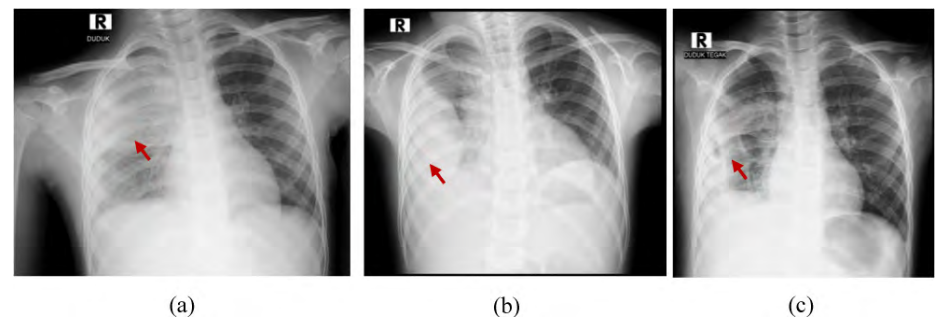
Infeksi TB pada anak umumnya ditularkan melalui partikel *droplet* dari orang terinfeksi TB paru yang terhirup.<sup>7</sup> Jika imunitas tubuh tidak mampu mengeliminasi dan mengatasi invasi kuman TB, akan menyebabkan infeksi primer TB, anak menjadi sakit. Pada beberapa anak, masuknya kuman TB masih dapat diatasi oleh sistem imun tubuh, membentuk granuloma yang dapat bertahan selama beberapa tahun; jika daya tahan tubuh menurun karena sesuatu sebab (misalnya anak mendapat infeksi berat lain), kuman TB dapat keluar dari granuloma menyebabkan anak sakit TB, dikenal sebagai infeksi TB pasca-primer.<sup>6</sup>

Infeksi TB disertai gejala pleura atau pleuritis TB pada anak biasanya berawal dari robeknya titik nekrotik subpleural di paru yang menyebabkan inflamasi rongga pleura. Cairan di rongga pleura (efusi pleura TB) terjadi akibat reaksi hipersensitivitas yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler

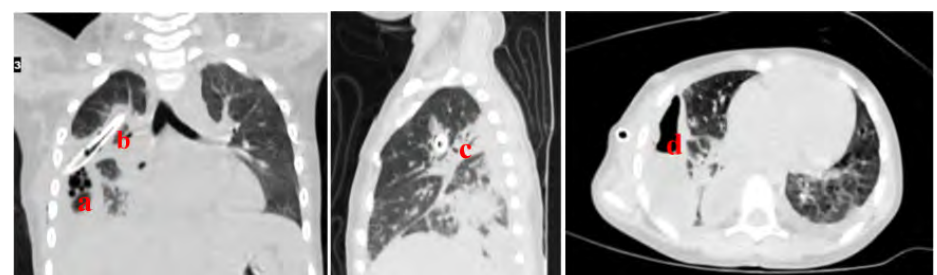
pleura terhadap protein. Terjadi penurunan pembersihan protein cairan pleura mungkin akibat reaksi proses inflamasi kuat di pleura parietal yang menghalangi sistem pengaliran limfatik dari rongga pleura, menyebabkan penumpukan cairan pleura. Peningkatan kadar protein juga akan meningkatkan volume cairan pleura.<sup>10</sup>

Efusi pleura pada tuberkulosis dapat bermanifestasi akut dengan durasi gejala beberapa hari hingga beberapa minggu. Tanda efusi pleura pada anak atau yang dalam keadaan akut disebut pleuritis, berupa demam dan nyeri dada atau nyeri perut pada sisi efusi serta sesak napas.<sup>11</sup>

TB disertai pneumonia sering terjadi pada anak usia di bawah 5 tahun.<sup>8</sup> TB dengan pneumonia sering menyebabkan anak masuk rumah sakit.<sup>8</sup> Pasien tuberkulosis dapat datang dengan gejala dan tanda pneumonia sebagai manifestasi infeksi sekunder karena pada penderita TB sering didapatkan gangguan sistem imun (*immunocompromised*).<sup>5</sup> Kolonisasi bakteri patogen adalah tanda penurunan fungsi sistem imun yang tidak mampu membersihkan patogen yang terhirup.<sup>9</sup> Kasus ini datang dengan gejala akut



**Gambar 1.** Toraks foto serial: (a) Perawatan hari pertama tampak perselubungan lobus superior paru kanan; (b) Perawatan hari ke-7 tampak *pocketed* efusi pleura kanan. Perselubungan paru kanan tampak berkurang; (c) Kontrol setelah terapi OAT – perselubungan padat/cairan parakardial kanan tampak banyak berkurang.



**Gambar 2.** *CT scan* setelah drain toraks (a) *Loculated pleural effusion*; (b) Drain toraks; (c) Konsolidasi segmen posterior lobus superior paru kanan dengan gambaran *air bronchogram* terkait proses pneumonia di posterolateral dan posteromedial hemitoraks kanan; (d) *compressive atelectasis adjacent* inferior lobus paru kanan



## LAPORAN KASUS



saluran pernapasan (batuk, demam, dan sesak napas) yang dapat disebabkan oleh infeksi sekunder.

Riwayat kontak dengan pasien terdiagnosis TB merupakan kriteria yang sangat penting untuk diagnosis TB. Riwayat kontak dengan orang dewasa terdiagnosis TB paru atau memiliki gambaran klinis TB memperkuat kemungkinan diagnosis TB.<sup>12</sup> Kasus ini tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB, sehingga menyulitkan diagnosis. Di Taiwan yang sangat endemis TB, riwayat tidak kontak dengan penderita TB tidak dapat menjadi kriteria eksklusi tuberkulosis pada anak;<sup>13</sup> pemeriksaan penunjang meliputi laboratorium dan pencitraan memegang peranan.

Hasil foto toraks pasien adalah gambaran efusi pleura paru kanan. Pemeriksaan USG dilakukan karena lebih sensitif untuk deteksi cairan pleura sebagai area *anechoic* di ruang pleura; sedangkan area konsolidasi seperti pada pneumonia muncul sebagai daerah hipoekogenik.<sup>14</sup> Pada kasus ini, USG hari kedua perawatan mendeteksi cairan. Pada hari ke-11 perawatan sudah tampak fibrin-fibrin dan mulai terjadi organisasi (sept). Kehadiran lokulasi, yang dibuktikan dengan batas efusi medial cembung, bersamaan dengan kehilangan volume menunjukkan adanya pembentukan empiema.<sup>15</sup> Efusi lebih sering terjadi di paru kanan, berkaitan dengan pola drainase limfatik intratoraks.<sup>16</sup>

Selain kekhawatiran radiasi,<sup>15</sup> *computed tomography* (CT) bukanlah alat pencitraan lini pertama untuk anak-anak dengan dugaan pneumonia yang didapat dari masyarakat.<sup>17</sup> CT dengan dosis radiasi yang dapat diterima anak-anak diindikasikan untuk diagnosis komplikasi terkait pneumonia, pada pasien gagal respons pengobatan, rontsen dada menunjukkan hasil sugestif, empiema yang didiagnosis dengan USG, dan jika ada kemungkinan koinfeksi HIV dan tuberkulosis.<sup>17</sup> *CT scan* dapat membantu membedakan cairan pleura apakah eksudat atau transudat berdasarkan densitas dan temuan lain seperti struktur di daerah mediastinum dan sekitarnya.<sup>18</sup> Pada pasien ini, hasil *CT scan* toraks menunjukkan konsolidasi segmen posterior lobus superior paru kanan dengan gambaran *air bronchogram* terkait proses pneumonia dan *loculated* efusi pleura kanan yang menunjukkan proses infeksi

sekunder yang menyertai TB dan komplikasi.

Pada analisis cairan pleura pasien didapatkan peningkatan kadar LDH signifikan ( $>200$  U/L) sel cairan pleura dominan mononuklear; gambaran ini menunjang diagnosis infeksi TB, namun tidak ditemukan bakteri tahan asam di cairan pleura. Pada pemeriksaan darah didapatkan peningkatan *marker* infeksi dan inflamasi (leukosit dan CRP) akibat infeksi sekunder (pneumonia).

Pemeriksaan spesifik untuk deteksi infeksi TB adalah dengan *Interferon Gamma Releasing Assay* (IGRA) dan ADA.<sup>6</sup> Pemeriksaan IGRA memakai prinsip yang sama dengan test tuberkulin, namun menggunakan sampel darah. Pada infeksi TB akan terdeteksi peningkatan kadar *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ), yang merupakan salah satu mediator imunologi penting dalam perlawanan terhadap kuman *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>6</sup> Pada uji IGRA, kadar IFN- $\gamma$  diukur dengan cara ELISA.<sup>6</sup> IGRA memiliki masalah negatif palsu pada pasien defisiensi imun atau penekanan imun.<sup>7</sup> IGRA pada anak imunokompeten memiliki sensitivitas 79%-86% dan spesifisitas 97%-98%.<sup>7</sup> Namun, turun masing-masing menjadi 47% dan 90% pada anak-anak yang mengalami gangguan imunitas atau dalam keadaan imun tertekan, sehingga sering memberikan hasil tidak pasti (*indeterminate*).<sup>7</sup> Meta-analisis<sup>19</sup> mengungkapkan kedua jenis pemeriksaan IGRA (*QuantIFERON-TB Gold In-Tube* dan T-SPOT TB) menjadi pilihan untuk diagnosis penyakit TB pada anak imunokompeten berusia  $>5$  tahun di negara berpenghasilan tinggi.<sup>19</sup>

Pada pasien ini, hasil *indeterminate* dapat disebabkan karena ketidakmatangan respons imun<sup>7</sup> dan penurunan respons imun karena infeksi sekunder (pneumonia).<sup>7</sup> Keunggulan IGRA dibanding tes tuberkulin adalah lebih spesifik untuk infeksi TB (tidak ada pengaruh imunisasi BCG) dan hanya memerlukan sekali kunjungan dibanding uji tuberkulin yang perlu minimal dua kali kedatangan, yaitu saat penyuntikan dan saat pembacaan.<sup>5</sup>

Efusi dengan penyebab TB sering terjadi pada usia lebih muda dan pada umumnya unilateral.<sup>20</sup> Analisis cairan pleura sangat membantu dalam mencari penyebab infeksi.<sup>5</sup> Langkah pertama analisis cairan pleura adalah membedakan transudat dan eksudat

menggunakan kriteria Light.<sup>21</sup> Salah satu dari tiga karakteristik (rasio cairan pleura terhadap protein pleura  $>0,5$ ; tingkat LDH cairan pleura  $>200$  IU; atau rasio cairan pleura terhadap serum LDH  $>0,6$ ) menunjukkan bahwa cairan pleura dikategorikan sebagai eksudat.<sup>22</sup> Analisis cairan pleura kasus ini menunjukkan cairan pleura berwarna kekuningan, kadar protein meningkat dominan sel mononuklear. Cairan pleura pada TB sering berwarna kuning (*citrine* atau keruh) dengan kadar protein dan ADA tinggi serta jumlah sel mesotelial rendah.<sup>20</sup>

Alternatif diagnostik pleuritis TB adalah pengukuran kadar ADA dari spesimen darah dan pleura. Pengujian kadar ADA cairan pleura merupakan metode yang mudah dan murah untuk diagnosis pleuritis TB.<sup>20</sup> Pada pasien ini, hasil pemeriksaan kadar ADA darah normal  $<40$  IU/L (nilai normal:  $<40$  IU/L), sedangkan di cairan pleura meningkat yaitu  $>40$  IU/L.

ADA merupakan enzim T-limfosit dominan, mengkatalisis konversi *adenosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyinosine*.<sup>22</sup> Di daerah dengan prevalensi TB tinggi, tingkat ADA cairan pleura  $>40$  IU/L sangat mendukung diagnosis TB, sebaliknya kadar ADA cairan pleura rendah memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi.<sup>23</sup>

Meta-analisis menunjukkan akurasi diagnostik kadar ADA cairan pleura baik untuk diagnosis efusi pleura TB dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 90%.<sup>24</sup> Nilai normal ADA  $<36$  IU/L memiliki *positive predictive value* (PPV) 0,85 dan *negative predictive value* (NPV) 0,94. Nilai normal ADA  $40 \pm 4$  IU/L memiliki *positive predictive value* 0,88 dan *negative predictive value* 0,93.<sup>25</sup>

Di daerah dengan prevalensi TB tinggi, tingkat ADA cairan pleura  $>40$  IU/L sangat mendukung diagnosis TB.<sup>26</sup> ADA  $>35$  IU/L pada efusi dominan limfosit membuat TB diagnosis yang paling mungkin.<sup>27</sup> Kadar ADA cairan pleura menurun sesuai pertambahan usia. Batasan ADA 29 IU/L untuk usia lebih tua akan mengurangi hasil negatif palsu.<sup>24</sup>

Rasio LDH/ADA  $<15$  sangat kuat memprediksi efusi TB di daerah insiden rendah, dengan sensitivitas 89,1%, spesifisitas 84,8%, PPV 17,3%, dan NPV 99,5%.<sup>25</sup> Rasio LDH/ADA cairan pleura  $<16,20$  sangat memprediksi efusi



## LAPORAN KASUS



pleura TB; nilai 16,20 dapat digunakan sebagai nilai batas untuk membedakan efusi TB dari efusi parapneumonik.<sup>28</sup> Pada kasus ini terdapat perbedaan kadar ADA cairan pleura 96,60 U/L dengan kadar ADA serum 19,59 U/L. Tidak ada korelasi antara aktivitas ADA serum dan cairan pleura pada tuberkulosis.<sup>29</sup> Aktivitas ADA serum belum dapat menggantikan aktivitas ADA cairan pleura untuk diagnosis penyebab efusi pleura.<sup>29</sup>

Diagnosis pasti TB adalah jika ditemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* dari

pemeriksaan kultur atau ditemukan kuman BTA positif dari pewarnaan sediaan langsung.<sup>6</sup> Namun, pemeriksaan ini sulit pada anak karena umumnya bersifat *paucibacillary*, sehingga memiliki sensitivitas rendah,<sup>30</sup> hanya 10%-15% pasien TB anak yang hasil pemeriksaan mikrobiologinya positif ditemukan kuman TB.<sup>6</sup>

Pengobatan pasien dilakukan sesuai pedoman WHO dan pedoman nasional pengobatan TB Anak dengan obat anti-tuberkulosis; fase intensif awal selama 2 bulan dengan

kombinasi *rifampicin*, INH, *ethambutol*, dan *pyrazinamide*, fase lanjutan selama 4 bulan dengan kombinasi INH dan *rifampicin*. Hasil pengobatan menunjukkan perbaikan klinis dan radiologi.

### SIMPULAN

Diagnosis TB paru pada anak sering terkendala walaupun telah dilakukan dengan evaluasi dan pemeriksaan lengkap. Pemeriksaan ADA baik dari sampel darah maupun cairan pleura dapat menjadi alternatif diagnostik.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:68-75.
2. Houben R, Dodd P. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLOS Medicine* 2016;13(10):1-13.
3. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO; 2019. pp. 1-70.
4. Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama Riskesdas 2018. Kementerian Kesehatan RI; 2018.
5. Light R. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-8.
6. Rahajoe N, Supriatno B, Setyanto D. Buku ajar respirologi anak. 1st ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
7. i H, Shingadia D. Tuberculosis in children. *Paediatr Child Health* 2017;27(3):109-15.
8. Shaddock E, Bosman N, Nana T, Feldman C. Secondary bacterial infection in active pulmonary tuberculosis. *South Afr J Infect Dis*. 2014;29(1):23-6.
9. Nika E, Mabilia Babela J, Missambou Mandilou S, Moyon G. Study of 9 cases of tuberculosis pneumonia in children at Chu of Brazzaville, Congo. *Global Pediatric Health* 2016;3:1-5.
10. Light RW. Pleural diseases. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Cruz A, Starke J. Pediatric tuberculosis. *Pediatrics in Review* 2010;31(1):13-26.
12. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):27-30.
13. Chiu C, Wu J, Wong K. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Internat*. 2007;49(3):359-62.
14. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *La Radiologia Medica* 2008;113(2):190-8.
15. 1Naranje P, Bhalla A, Sherwani P. Chest tuberculosis in children. *Indian J Pediatr*. 2019;86(5):448-58.
16. Cruz A, Ong L, Starke J. Childhood pleural tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):981-4.
17. Andronikou S, Goussard P, Sorantin E. Computed tomography in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1431-40.
18. Arenas-Jimenez J, Alonso-Charterina S, Sanchez-Paya J, Fernandez-Latorre F, Gil-Sanchez S, Lloret-Llorens M. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol*. 2000;10(4):681-90.
19. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: A 2013 update. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):6. doi: 10.1186/1471-2334-14-S1-S6.
20. Antonangelo L, Vargas F, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales R. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis or cancer. *Clinics* 2007;62(5):585-90.
21. He T, Oh S. Diagnostic approach to pleural effusions. *AME Med J*. 2018;3(116):1-9.
22. Light R. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-14.
23. Porcel J. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009;187(5):263-70.
24. Aggarwal A, Agarwal R, Sehgal I, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *Plos ONE* 2019;14(3):1-11.
25. Blakiston M, Chiu W, Wong C, Morpeth S, Taylor S. Diagnostic performance of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion in a low-incidence setting. *J Clin Microbiol*. 2018;56(8):1-8.
26. Arnold D, Bhatnagar R, Fairbanks L, Zahan-Evans N, Clive A, Morley A et al. Pleural fluid adenosine deaminase (Pfada) in the diagnosis of tuberculous effusions in a low incidence population. *Plos ONE* 2015;10(2):1-11.
27. Abrao F, de Abreu I, Miyaki D, Busico M, Younes R. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis. *Internat J Tuberculosis Lung Dis*. 2014;18(11):1363-9.
28. Wang J, Liu J, Xie X, Shen P, He J, Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulmonary Med*. 2017;17(1):1-6.
29. Dewi P, Aryati A, Anniwati L, Marhana I. Correlation between adenosine deaminase activity in pleural fluid and serum of patients with pleural effusion. *Indon J Clin Pathol Medical Lab*. 2018;24(2):180-4.
30. Roya-Pabon C, Perez-Velez C. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: A systematic diagnostic approach. *Pneumonia*. 2016;8(1):1-18.