

# Manfaat terapi kortikosteroid pada tuberkulosis paru dan ekstraparu

Barmawi Hisyam

Subbagian Pulmonologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS. DR.Sardjito Yogyakarta

## ABSTRACT

Barmawi Hisyam - *Efficacy of corticosteroid in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis*

Tuberculosis is one of major health problems all over the world. The epidemiologic data shows an increase in its morbidity and mortality. Infection of tuberculosis involves almost every organ of the body, ie. respiratory organ, known as pulmonary tuberculosis and other organs, known as extrapulmonary tuberculosis. The World Health Organization (WHO) has recently published programme guidelines for the treatment of tuberculosis. In certain cases, especially extrapulmonary tuberculosis, a combination of anti-tuberculous drugs and corticosteroid is assumed to be useful.

*Key words* : pulmonary tuberculosis - extrapulmonary tuberculosis - anti tuberculous drug - corticosteroid

## ABSTRAK

Barmawi Hisyam - *Manfaat terapi kortikosteroid pada tuberkulosis paru dan ekstraparu*

Tuberkulosis masih menjadi problem kesehatan di seluruh dunia. Data epidemiologis menunjukkan adanya peningkatan jumlah morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh penyakit ini. Infeksi tuberkulosis dapat melibatkan seluruh organ tubuh, yaitu organ pernafasan (tuberkulosis paru) ataupun organ di luar paru (tuberkulosis ekstraparu). WHO telah mengeluarkan petunjuk program terapi tuberkulosis yang terdiri dari beberapa kategori. Terapi tersebut merupakan kombinasi dari beberapa obat anti tuberkulosis. Kortikosteroid lebih sering dipergunakan pada kasus-kasus tuberkulosis ekstraparu. Pada beberapa kasus kemanfaatannya telah dibuktikan.

(B.I.Ked. Vol. 33, No. 2: 121-126, 2001)

## PENGANTAR

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang bersifat kronis dan persisten, disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat mengenai hampir semua organ tubuh, yaitu organ pernafasan (tuberkulosis paru) ataupun organ di luar paru (tuberkulosis ekstraparu)<sup>1</sup>.

Tuberkulosis masih merupakan masalah kesehatan di dunia. Data epidemiologis menunjukkan adanya peningkatan dalam jumlah kasus baru maupun kematian yang diakibatkannya. Pada tahun

1993 WHO menyatakan tuberkulosis sebagai "global emerging disease". Dalam laporan WHO disebutkan, pada tahun 1997 terjadi 3 juta kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis, dan sekitar 8 juta kasus baru terjadi setiap tahunnya.<sup>2</sup> Di Indonesia kematian oleh karena tuberkulosis diperkirakan 175.000 setiap tahun, dan merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskular.<sup>3</sup> Dilaporkan juga insidensi penyakit ini meningkat di negara-negara tertentu berhubungan dengan tingkat infeksi yang tinggi dan terjadinya penurunan daya tahan tubuh akibat kemiskinan atau infeksi HIV. Kasus TB yang diakibatkan infeksi HIV pun diperkirakan akan terus bertambah dan pada kelompok tertentu menjadi sumber infeksi yang lebih

Barmawi Hisyam, Pulmonology Section Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital,  
Yogyakarta, Indonesia

besar, misalnya pada para pemakai obat intravena. Beberapa negara maju melaporkan adanya penurunan angka kejadian tuberkulosis paru yang disertai dengan peningkatan persentase kejadian tuberkulosis ekstraparu<sup>2,3</sup>. Pada tahun 1991 di AS dilaporkan terdapat 26 ribu kasus tuberkulosis dengan 18 persen di antaranya merupakan tuberkulosis ekstraparu. Dari seluruh kasus tuberkulosis ekstraparu tersebut yang sangat menonjol adalah 23,5% melibatkan pleura, 30,2% sistem limfa, 8,7% urogenital, 10,6% melibatkan tulang dan sendi, 7,6% tuberkulosis milier, 5,4%, meningeal, 4% peritoneal, dan 9,9% melibatkan tempat lain. Di negara berkembang kasus tuberkulosis ekstraparu diperkirakan 5-10 persen saja dari keseluruhan kasus<sup>4</sup>.

Pada tahun 1997 WHO mengeluarkan petunjuk program terapi TB dan Depkes RI menyebarluaskan petunjuk Panduan Kemasan Obat Anti Tuberkulosis. Pedoman dan tatalaksana ini patut diikuti dan dilaksanakan. Kortikosteroid lebih sering dipergunakan pada kasus-kasus tuberkulosis ekstraparu. Pada beberapa kasus kemanfaatannya telah dibuktikan<sup>5</sup>.

Tulisan ini membahas manfaat pemakaian kortikosteroid pada tuberkulosis paru dan ekstraparu.

## PEMBAHASAN

Imunitas terhadap infeksi kuman tuberkulosis diperankan oleh sel T bersama-sama beberapa sitokin, salah satunya adalah interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )<sup>6</sup>. IFN- $\gamma$  ini merupakan sitokin yang disekresikan oleh sel T dan sel *natural killer* (NK) dalam keadaan teraktivasi. Penelitian-penelitian terakhir menunjukkan bahwa IFN- $\gamma$  mempunyai peran yang sangat penting dalam tuberkulosis, yaitu sebagai sitokin yang meningkatkan aktivitas dari makrofag untuk membunuh bakteri<sup>5</sup>. Penelitian lain menunjukkan bahwa keadaan defisiensi sitokin atau reseptor sitokin akan berakibat fatal<sup>6</sup>. Infeksi oleh kuman tuberkulosis sendiri juga akan mengakibatkan keadaan anergi atau hiporesponsif, terutama dalam stadium lanjut<sup>7</sup>. Pada suatu penelitian telah dibuktikan, kadar rerata IFN- $\gamma$  menjadi semakin rendah sesuai dengan beratnya penyakit<sup>8</sup>.

Kuman tuberkulosis masuk ke dalam tubuh melalui saluran pernafasan dengan inhalasi droplet yang mengandung kuman, saluran pencernaan, dan dapat juga melalui kulit walaupun kasusnya jarang<sup>2</sup>.

Setelah melalui beberapa proses, kuman tersebut akan difagositosis oleh makrofag. Di dalam makrofag kuman mengadakan multiplikasi, dan selanjutnya terjadi aktivasi sel limfosit T. Pada tahap ini telah terjadi respon *cell mediated immunity*. Di samping respon tersebut terjadi juga respon *delayed type hypersensitivity* dan *IgM Mediated cytotoxic T lymphocytes*. Mekanisme lain yang terjadi sebagai respon terhadap infeksi kuman tuberkulosis adalah terbentuknya fagolisosom dalam makrofag, yang akan menyebabkan kuman tuberkulosis mengalami degradasi secara enzimatik atau fragmentasi menjadi *macrophage processed fragments*. Bila antibodi spesifik terhadap kuman TB sudah terbentuk, fragmen tersebut akan diikat oleh antibodi membentuk kompleks imun di dalam sirkulasi dan dapat diendapkan di dalam jaringan tubuh yang lain, mengaktifkan komplemen serta menimbulkan kerusakan jaringan. Dalam keadaan tubuh gagal mengantisipasi kuman TB, terjadi kegagalan fusi fagosom dan lisosom sehingga kuman akan tetap hidup dan berkembang biak<sup>4,5,6</sup>.

Kortikosteroid merupakan preparat antiinflamasi yang telah dikenal luas. Pemakaiannya pada kasus-kasus tuberkulosis juga telah banyak diteliti<sup>9,10</sup>. Pertimbangan pemakaian obat ini didasarkan pada efeknya terhadap sitokin. Menurut Alzeer & FitzGerald<sup>11</sup>, kortikosteroid mempunyai efek menghambat aktivator gen sitokin (*activator of cytokine gene*) dan aksi mediator proinflamasi terutama interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF). Peneliti lain<sup>4</sup> juga menyebutkan bahwa pemberian kortikosteroid dapat mengganggu atau menghambat sintesis sitokin IL-1 dan TNF melalui proses inaktivasi *nuclear factor kappa B*. Adanya efek-efek tersebut sangat menguntungkan karena dapat menekan progresi penyakit dan menurunkan risiko sepsis<sup>11</sup>. Pengaruh kortikosteroid pada dosis farmakologis terhadap proses inflamasi dapat dilihat pada TABEL 1<sup>10</sup>.

Pemberian kombinasi preparat kortikosteroid dengan OAT (obat anti-tuberkulosis) pada beberapa kasus tuberkulosis mungkin bermanfaat. Pada beberapa penelitian prospektif terkontrol terhadap kasus-kasus meningitis tuberkulosis, perikarditis tuberkulosis, dan efusi tuberkulosis metode terapi tersebut terbukti bermanfaat<sup>7</sup>. Meskipun demikian, pemberian preparat kortikosteroid sebagai terapi tambahan bukan merupakan terapi rutin, kecuali

TABEL 1. -Potensi biologik relatif glukokortikoid sintetis pada sistem bioassay

Steroid	Eosinofil	Glikogen hepar	Antiinflamasi	Supresi HPA	Retensi garam
Cortisol	1	1	1	1	1
Prednisolon	4	3	3	4	0,75
Metilprednisolon	4,8	10	6,2	4	0,5
Deksametason			26	17	0
Triamsinolon		5	5	4	0
Fludokortison	9,2	12	12	12	12,5
Delta-1 fludrokortison	31,2	50	14		2,25

terdapat gejala sistemik yang berat atau efusi yang masif<sup>1</sup>. Telah dilaporkan pemakaian kortikosteroid pada efusi pleura dapat memperpendek durasi demam dan mempercepat resorpsi cairan. Tujuan pemakaiannya adalah sebagai anti radang, anti alergi, mencegah adhesi, dan membantu absorpsi cairan.<sup>7</sup> Mayosi *et al*<sup>12</sup> melaporkan pemakaian kortikosteroid pada kasus perikarditis tuberkulosa. Penelitiannya membuktikan bahwa pemakaian kortikosteroid memperbaiki *survival* penderita.

Pemakaian kortikosteroid secara rutin telah direkomendasikan pada kasus tuberkulosis endobronkial terutama pada anak<sup>11</sup>. Pada penderita dewasa, pemakaian kortikosteroid pada kasus tuberkulosis endobronkial mempercepat perbaikan klinis, menghilangkan gejala asma, dan memperbaiki tes fungsi paru<sup>13</sup>. Penelitian lain menyebutkan bahwa pemakaian kortikosteroid pada tuberkulosis endobronkial tidak berpengaruh terhadap *outcome*<sup>14</sup>. Beberapa kondisi klinis yang disertai demam tinggi seringkali memerlukan terapi supresi dengan kortikosteroid. Preparat yang sering dipergunakan adalah prednison 40-60 mg/hari yang diberikan secara oral selama 4-6 minggu tergantung pada luasnya sistem organ yang terlibat, untuk selanjutnya dilakukan *tapering*.<sup>11</sup> Dosis tersebut juga terbukti efektif menekan reaksi toksik akibat obat anti tuberkulosis (OAT).<sup>15</sup> Iareshko<sup>16</sup> melaporkan, kombinasi OAT dengan prednisolon 15 mg/hari tidak meningkatkan efikasi OAT, sedangkan pada dosis 20 mg/hari yang diberikan selama 2 bulan, efikasi obat meningkat menjadi 83,3%, dan menjadi 89,5% bila diberikan selama 3 bulan atau lebih.

Kortikosteroid telah dibuktikan tidak menyebabkan gejala-gejala laten tuberkulosis menjadi manifes<sup>17,18</sup>. Pada populasi yang mempunyai prevalensi tuberkulosis tinggi, pemakaian kortikosteroid secara signifikan tidak meningkatkan risiko

menderita tuberkulosis<sup>19</sup>. Menurut Dooley *et al.*<sup>20</sup>, pemakaian kortikosteroid mempercepat perbaikan gejala pneumonitis tuberkulosis, pleuritis, dan meningitis tuberkulosa serta menekan reaktivasi infeksi primer.

Efusi tuberkulosis merupakan gejala penyakit yang sering dijumpai dalam klinik, disebabkan oleh kuman mikobakterium, merupakan komplikasi dari tuberkulosis paru atau tuberkulosis ekstraparu<sup>21</sup> Kejadiannya diperkirakan 5% dari seluruh penyakit yang disebabkan oleh mikobakterium. Di RS DR Sardjito, Yogyakarta, dari 93 penderita efusi pleura yang dirawat, didapatkan 49 (53%) disebabkan oleh tuberkulosis.<sup>22,23</sup> Cairan pada efusi tuberkulosis bersifat sebagai eksudat. Perbedaan dasar antara transudat dan eksudat disajikan dalam TABEL 2 sebagai berikut :

TABEL 2. -Perbedaan Transudat dan Eksudat<sup>27</sup>

Variabel	Transudat	Eksudat
Rasio Protein: Cairan Pleura/Serum	< 0,5	> 0,5
Rasio LDH: Cairan Pleura/Serum	< 0,6	> 0,6
Konsentrasi LDH	< 2/3 batas atas kadar serum normal	>2/3 batas atas kadar serum normal

Keterangan : LDH : Lactate dehydrogenase

Kadar protein cairan efusi bervariasi di atas 3 g/dl, pada 50-77 persen kasus di atas 5 g/dl.<sup>25</sup> Kadar LDH meningkat pada 75 persen kasus, dan pada umumnya di atas 500 IU/ L.<sup>26,27</sup> Konsentrasi glukosa cairan efusi biasanya di antara 60 dan 100 mg/dl, walaupun dapat juga didapatkan dengan kadar yang sangat rendah di bawah 30 mg/dl.<sup>28</sup>

Jumlah sel biasanya sekitar 1000 - 6000/mm<sup>3</sup> yang didominasi oleh seri limfosit. Sel limfosit dominan pada kasus efusi tuberkulosis subakut dan kronis, sedangkan pada kasus akut lebih didominasi oleh sel neutrofil.<sup>29</sup> Jenis sel lain didapatkan dalam jumlah yang kecil. Sel mesotel dan eosinofil biasanya tidak lebih dari 5 persen. Kadar eosinofil lebih dari 10 persen menyingkirkan kemungkinan efusi tuberkulosis, kecuali bila terhadap penderita telah dilakukan torakosentesis atau pernah mengalami pneumothorax sebelumnya.<sup>28</sup> Secara spesifik diagnosis efusi tuberkulosa dapat diketahui dengan menganalisis cairan dan jaringan pleura. Kultur cairan pleura positif untuk mikobakterium tuberkulosa pada 42% kasus, dan kultur biopsi jaringan pleura pada 64%. Sedangkan pemeriksaan histologis terhadap jaringan pleura positif pada 72% kasus. Kombinasi antara hasil pemeriksaan histologis dan kultur jaringan memiliki sensitivitas 90%.<sup>30</sup>

Jenis pemeriksaan lain yang telah diketahui mempunyai nilai diagnosis adalah pemeriksaan kadar adenosine deaminase (ADA) cairan pleura. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 100 persen dan spesifisitas 95-97% bila ditemukan kadar ADA di atas 45 U/L.<sup>31,32</sup> Pemeriksaan kadar interferon gamma cairan pleura memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 94 dan 92 persen, bila kadar interferon gamma di atas 140 pg/ml.<sup>32</sup> Pemeriksaan CA 125 serum juga mempunyai arti penting dalam diagnosis efusi tuberkulosa. Kadar CA 125 serum yang ditemukan tinggi secara signifikan berkorelasi dengan aktivitas atau progresivitas penyakit.<sup>33</sup>

Terapi yang diberikan kepada penderita dengan efusi tuberkulosa adalah sebagaimana terapi pada tuberkulosis paru.<sup>28</sup> Pada keadaan yang berat atau bilateral dianjurkan terapi tuberkulosis kategori I, yang terdiri dari fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), dan ethambutol (E) yang dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan kombinasi antara rifampisin dengan isoniazid. Pada kasus-kasus yang ringan atau hanya melibatkan paru unilateral dapat diberikan terapi tuberkulosis kategori III yang terdiri dari fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi rifampisin, isoniazid, dan pirazinamid yang dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan kombinasi antara rifampisin dengan isoniazid.<sup>34</sup> Melalui metode terapi tersebut sebagian besar penderita

akan mengalami perbaikan klinis dalam 2 minggu dan cairan pleura akan diresorpsi dalam 6 minggu sampai dengan 4 bulan.<sup>28</sup> Pengobatan jangka pendek dengan kombinasi 2HRZ/2HR pada kasus efusi tuberkulosis terisolasi (*isolated tuberculous effusion*) dilaporkan juga efektif, dengan angka kegagalan dan kekambuhan yang rendah.<sup>35</sup> Pada penderita-penderita tertentu ada yang memerlukan kombinasi antara OAT dengan kortikosteroid. Pemberian kombinasi ini telah dibuktikan bermanfaat dalam mempercepat perbaikan gejala seperti demam, nyeri dada, dan sesak nafas, dan juga mempercepat reabsorpsi cairan pleura. Terjadinya penebalan pleura tidak berkorelasi dengan pemakaian kortikosteroid.<sup>36</sup> Peneliti lain melaporkan bahwa terapi kombinasi dengan preparat anti-inflamasi ini bahwa bermanfaat menurunkan edema, jumlah neutrofil dan makrofag<sup>37</sup>, dan memperbaiki survival.<sup>18</sup> Pada suatu penelitian klinis multisenter yang melibatkan lebih dari 200 penderita efusi tuberkulosis, diketahui pemakaian kortikosteroid bersama-sama dengan OAT mempercepat perbaikan gejala klinis, mempercepat absorpsi cairan efusi, dan mencegah penebalan pleura.<sup>33</sup>

Galarza *et al*<sup>17</sup> melaporkan hasil penelitiannya terhadap sekelompok penderita efusi tuberkulosa. Disain penelitian yang digunakan uji acak terkontrol plasebo. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membuktikan efektivitas pemakaian kortikosteroid dalam mencegah terjadinya fibrosis pleura, kalsifikasi, dan penebalan pleura. Pada kelompok tindakan setiap subyek diberi prednison 1 mg/Kg BB/hari selama 15 hari, yang dilanjutkan dengan *tapering off*. *Outcome* penelitian yang dinilai adalah kecepatan absorpsi cairan efusi dan sekuele yang terjadi. Dari penelitian ini diketahui, bahwa perbaikan klinis dan terjadinya sekuele antara subyek yang mendapat terapi kortikosteroid tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan subyek yang hanya mendapatkan plasebo. Weyser *et al*.<sup>39</sup> juga melaporkan bahwa efektivitas kortikosteroid tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan plasebo. Penelitiannya menggunakan disain uji acak terkontrol membandingkan antara prednison 0,75 mg/BB/hari selama 4 minggu dengan plasebo. Semua subyek dalam penelitian ini juga mendapat OAT standar. Hasil penelitian menunjukkan, pada *follow up* ternyata perbaikan klinis dan jumlah kasus yang mengalami penebalan pleura di antara

kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna. Penelitian ini menyimpulkan, pada diagnosis dini standar dengan OAT yang tepat dan *drainage* cairan efusi adalah terapi pilihan yang adekuat untuk kasus efusi tuberkulosis. Peneliti lain menyebutkan adanya perbaikan simptom tuberkulosis yang disertai dengan munculnya penyakit infeksi laten.<sup>40</sup> Peneliti ini juga menyebutkan tentang perlunya evaluasi lebih lanjut tentang pemakaian kortikosteroid pada kasus-kasus efusi tuberkulosa.

## SIMPULAN

Tuberkulosis masih merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia. Penatalaksanaan yang adekuat didasarkan pada identifikasi kasus, pemberian kombinasi OAT dengan indikasi dan cara pemberian yang tepat, yang disertai dengan pengawasan dan evaluasi yang ketat. Beberapa penelitian membuktikan tentang kemanfaatan kortikosteroid, namun penelitian lain menunjukkan hasil yang sebaliknya. Oleh karena itu, pemakaian kortikosteroid pada kasus-kasus tuberkulosis masih memerlukan evaluasi lebih lanjut.

## KEPUSTAKAAN

1. Talavera W, York EL, Nobert EJ, Sproule BJ. Extrapulmonary tuberculosis, In: Friedman LN. ed. Tuberculosis: Current concepts and treatment. Tokyo: CRC Press, London. 1994: 126-8.
2. Harries. TB: A clinical manual for South East Asia. Geneva, 1997.
3. Jereb JA, Harrison M, Scott G. The epidemiology of tuberculosis, In: Friedman LN ed. Tuberculosis: current concepts and treatment. Tokyo: CRC Press, London. 1994: 9-10.
4. Ellner JJ. Immunosuppression in tuberculosis. *Inf agent & Dis.* 1996; 5(2): 62-72.
5. Daniel TM. Tuberculosis, In: Wilson, JD, Brunwald E, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's principle of internal medicine*, 13<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc. 1994: 710-11.
6. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK. An essential role for interferon- $\gamma$  in resistance to *M.tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993; 177: 2249-54.
7. Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophage and monocyte. *Infect immun.* 1996; 64: 683-8.
8. Hisyam B, Subronto YW, Sunardi T. Gambaran interferon- $\gamma$  pada penderita tuberkulosis paru: Penelitian Pendahuluan. Naskah KOPADI 2000 Surabaya, 2000.
9. Mayosi BM, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD000526, 2000.
10. Ellner JJ. Immunosuppression in tuberkulosis. *Inf agent & Dis.* 1996 ; 5(2): 62-72.
11. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis .* 1993; Feb (1): 6-11.
12. Mayosi BM, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD000526, 2000.
13. Williams DJ, York EL, Nobert EJ, Sproule BJ. Endobronchial tuberculosis presenting as asthma. *Chest.* 1988; 93:4: 836-8
14. Park IW, Choi BW, Hue SH. Prospective study of corticosteroid as an adjunct in the treatment of endobronchial tuberculosis in adults. *Respirology.* 1997; 2(4): 275-81
15. Morris H, Muckerjee J, Akhtar S, Abdullahi L, Harrison M, Scott G. Use of corticosteroids to suppress drug toxicity in complicated tuberculosis. *J Infect* 1999; 39(3): 237-40
16. Iareshko AG. The optimization of the corticosteroid therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Vrach Delo.* 1989; 11: 39-40
17. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax.* 1995; (12): 1305-7
18. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax .Dec* (12): 1305-7
19. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother.* 1996; 30(11): 1298-303
20. Cowie RL, King LM. Pulmonary tuberculosis in corticosteroid-treated asthmatics. *South Afr Med J,* 1987; 72:12, 849-50.
21. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis,* 1997; 25:4, 872-87
22. Crofton JS, Douglas A. Pleural effusion. *Respiratory diseases.* P.G. Singapore: Asian Ec Ed. PG Publ Pte. 1983; 308-22
23. Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion: Twenty year experience. *Chest* 1991; 99: 883.
24. Hisyam B, Sja'bani M, Ediyono. Sebab-sebab efusi pleura di rumah sakit. *Bagian Penyakit Dalam Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Kongres IPDI II.* Surabaya, 1980.
25. Daniel TM. Tuberculosis, In: Wilson JD, Brunwald E, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's principle of internal medicine*, 13<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw - Hill, Inc. 1994; 710-11
26. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Oostra BA. A mutation in the interferon- $\gamma$  receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *NEJM* 1996; 335: 1941-9.
27. Manaf A. Permasalahan pemberantasan tuberkulosis di Indonesia. *Makalah Seminar Nasional Tuberkulosis dan Lepra.* Pusat Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada, 1997.

28. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1998; 63: 88.
29. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK. An essential role for interferon- $\gamma$  in resistance to *M.tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993; 177: 2249-54.
30. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med* 1970; 126: 269.
31. Sahn SA. State of the art.. The pleura. *Am Rev Respir* 1988; 138: 184.
32. Oca-a I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM. Adenosine deaminase in pleural fluids: Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51.
33. Valdés L, San José E, Alvarez D. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*. 1993; 103: 458.
34. Nakamura E, Haga T. The present aspect of tuberculous pleurisy-report of the 29<sup>th</sup> series (A) of CSUCT-Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis (CSUCT) of the National Sanatoria in Japan. *Respir Med*. 1995; (4): 211-4
35. Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophage and monocyte. *Infect Immun* 1996; 64: 683-8.
36. Bouayad Z, Aichane A, Trombati N, Amrani S, Bahlaoui A. Treatment of pleural tuberculosis with a short 4-month regimen: preliminary results. *Tuber Lung Dis* 1995; (4): 367-9
37. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988; 94:6: 1256-9
38. Tarayre JP, Laressesgues H. Comparison of the effect of phenylbutazone, desonide and cyclophosphamide on four types of experimental pleurisy. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32:6: 408-12
39. Weyser C, Wal Walz Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk, EM, van de Walm BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110(2): 333-8
40. Matchaba PT, Volmink J. Cortikosteroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001876, 2000.