

## TÜBERKÜLOZ PLÖREZİLERDE ADENOSİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Mehmet GÖK\*, Dr. Faruk ÖZER\*, Dr. Oktay İMECİK\*, Dr. Hüseyin VURAL\*\*, Dr. Kürşat UZUN\*

\* S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı,

### ÖZET

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 89 plörezili hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 15 sağlıklı bireyin serum ve plevra sıvısı adenosin deaminaz düzeyleri araştırılmıştır. Hastalar etyolojik tanularına göre 4 gruba ayrılmıştır; 1- Tüberküloz (24 olgu), 2- Malignite (27 olgu), 3- Pnömoni (28 olgu) ve 4- Konjestif kalp yetmezliği (10 olgu). Serum ADA (SADA) aktivitesi tüm hasta gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olmasına karşın hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Plevra sıvısı ortalama ADA aktivitesinin (PADA) tüberküloz grubunda en yüksek ( $54.88 \pm 5.77$  U/l) olduğu ve diğerleri ile aralarında anlamlı fark bulunduğu saptandı. Plevra sıvısı/serum ADA oranı (P/S ADA) ise tüberküloz plörezilerde malignite ve KKY gruplarına oranla anlamlı derecede büyüktü. Ayrıca plevra sıvısında ortalama ADA/protein, ADA/LDH, ADA/kolesterol ve ADA/Total bilirübin oranlarının da tüberküloz kaynaklı plörezilerde diğer gruplarda bulunan değerlerden büyük olduğu gösterildi. Tüberküloz plörezilerin, tüberküloz kaynaklı olmayanlardan ayırılmasında spesifitesi en yüksek olan parametrenin PADA (% 91), en yüksek olanın sensitivitesi ise P/S ADA (% 88) olduğu saptandı. Diğer parametrelerin ise bu ikisi ile kıyaslanabilir oranda spesifite ve sensitiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Bulgularımız göre plevra sıvısında ADA aktivitesinin tüberküloz plörezilerin tanısında kullanışlı bir inceleme yöntemi olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Plevra sıvısı, adenosin deaminaz

### SUMMARY

#### Diagnostic Value of Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleurisy

In this study, we measured pleural fluid and serum adenosine deaminase (ADA) activity in 89 patients with pleural effusions and 15 healthy person chosen as control group. Patients were divided into four groups; 1) Tuberculosis (n=24), 2) Malignancies (n=27), 3) Pneumonias (n=28), 4) Congestive hearth failure (CHF) (n=10). Mean ADA activity of tuberculous effusions ( $54.88 \pm 5.77$  U/l) was significantly higher than those of malignant, pneumonic effusions and transudative effusions in CHF. With the cutoff level of 40 U/l, we found that the sensitivity and the specificity of pleural fluid ADA activity (PADA) in discriminating between tuberculous and other effusions were 71% and 91%, respectively. Mean pleural fluid to serum ADA ratio (P/S ADA) in tuberculous pleurisy was higher than that in any other group. Pleural fluid to serum ADA ratio exceeding 2.5 appeared to have sensitivity of 88% and specificity of 72%. ADA to protein, ADA to LDH, ADA to cholesterol, and ADA to total bilirubine ratios of pleural fluids were also determined and found that the mean values in tuberculosis are all higher than those of other effusions. They also showed the sensitivity and the specificity comparable to those found in PADA and P/S ADA. It seems that these parameters can be used in establishing tuberculous pleural effusion as well as PADA and P/S ADA.

Key Words: Pleural effusion, Adenosine deaminase.

## GİRİŞ

Plevra sıvıları göğüs hastalıklarında sık rastlanan önemli bir bulgudur (1). Bunlardan eksüda niteliğinde olanların en sık rastlanan nedenleri tüberküloz ve kanserlerdir (2).

Eksüda niteliğindeki sıvılarda etyolojik tanı plevra biyopsisi yanında plevra sıvısının biyokimyasal, sitolojik ve bakteriyolojik incelemeleri ile konulur ancak her olguda bu incelemelerden sonuç alınmaz (1, 2). Dikkatli incelemelere rağmen olguların yaklaşık olarak % 20'sinde etyoloji belirlenemez (3, 4).

Tüberküloz plörezi olguların plevra biyopsisinde % 50-80 olguda tüberküloz granülasyon dokusu saptanırken plevra sıvısı tüberküloz basili kültüründe % 20-30 olguda üreme olmaktadır (5, 6).

Plevra sıvılarının ayırıcı tanısında tümör markerleri adı verilen biyokimyasal bileşiklerden bazılarının kanserli olgularda (1, 2), ADA başta olmak üzere lizozim, gama-IFN gibi başka bazı parametrelerin de tüberküloz olgularında (7) yararlı olabilecekleri bildirilmektedir.

ADA purin katabolizmasının bir enzimidir ve adenosini inosine çevirir (8, 9). İnsan organizmasında çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur. Biyolojik rolü özellikle lenfoid dokularda önemlidir (2).

Çeşitli çalışmalarda ADA aktivitesinin tüberküloz plözilerde yüksek olduğu gösterilmiştir (10, 11, 12). Bu nedenle ADA aktivitesi tayininin, tüberküloz plözilerin özellikle malign plözilerden ayır-dedilmesinde kullanışlı bir inceleme olduğu ileri sürülmektedir (2). Bu düşünceyle bu çalışmada çeşitli nedenlere bağlı plözilerde plevra sıvısı ADA aktivitesi ve onunla ilişkili olarak daha önce incelenmeyen bazı parametrelerin ayırıcı tanıdaki değerini incelemeyi amaçlamış bulunuyoruz.

## MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında 1991-1992 yılları arasında yatırılarak incelenen ardışık 89 hasta yanında kontrol grubu olarak 15 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Yaşları 16 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 51 olup 28'i kadan, 61'i erkekti. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 29 olan 7 kadın ve 8 erkekten oluşmaktaydı.

Fizik muayene, rutin radyolojik, hematolojik ve kan biyokimyası incelemelerini takiben her hastaya plevra ponksiyonu yapılarak plevra sıvısı örnekleri alındı. Plevra sıvısı eksüda niteliğinde olanlara Cope iğnesi kullanılarak paryetal plevra biyopsisi uygulandı. Plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesi yanında plevra sıvılarının mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeleri yapıldı. Hastaların plevra sıvısı ve kan örnekleri yanında kontrol grubunun kan örnekleri de alındı. Kanların serumları ayrıldıktan sonra ADA aktivitesi bakılmak üzere çalışma anına kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Plevra sıvıları da santrifüje edilip süpernatantları ayrılarak aynı şekilde saklandı. Serum ve plevra sıvısında ADA aktivitesi yanında kolesterol, total bilirübin, protein ve LDH düzeylerine de bakıldı.

Çalışma sırasında hastalara tanıya yönelik olarak gerektiğinde lenf bezi biyopsisi, transtorakal iğne biyopsisi, bronkoskopi ve bronş biyopsisi/bronş lavajı, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, balgam sitolojisi ve mikrobiyolojik incelemeler yapıldı.

Plevra sıvısı 24 olguda tüberküloz, 27 olguda malignite, 22 olguda pnömoni ve 10 olguda konjestif kalp yetmezliği sonucu ortaya çıkmıştı (Tablo 1). Akciğer enfarktüsü 1 ve pankreatitli 1 olgu yanında nonspesifik plörezi 4 olgu da pnömoni olguları ile birlikte değerlendirilerek plöziler dört gruba ayrıldı; 1- Tüberküloz (24 olgu), 2- Malignite (27 olgu), 3- Pnömoni (28 olgu) ve 4-Konjestif kalp yetmezliği (10 olgu).

Tablo 1. Olgularımızın plevra sıvısının nedenleri

| Tanı                            | Olgu Sayısı |
|---------------------------------|-------------|
| Tüberküloz                      | 24          |
| Akciğer kanseri                 | 16          |
| Mezotelyoma                     | 6           |
| Metastatik Akciğer Kanseri      | 5           |
| Konjestif Kalp yetmezliği (KKY) | 10          |
| Pnömoni                         | 22          |
| Nonspesifik plörezi             | 4           |
| Akciğer enfarktüsü              | 1           |
| Pankreatit                      | 1           |

ADA ve diğer biyokimyasal incelemeler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. ADA aktivitesi tayini Giusti yöntemi (13) ile yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda p<0.05 anlamlılık sınırı ile "t testi" kullanıldı.

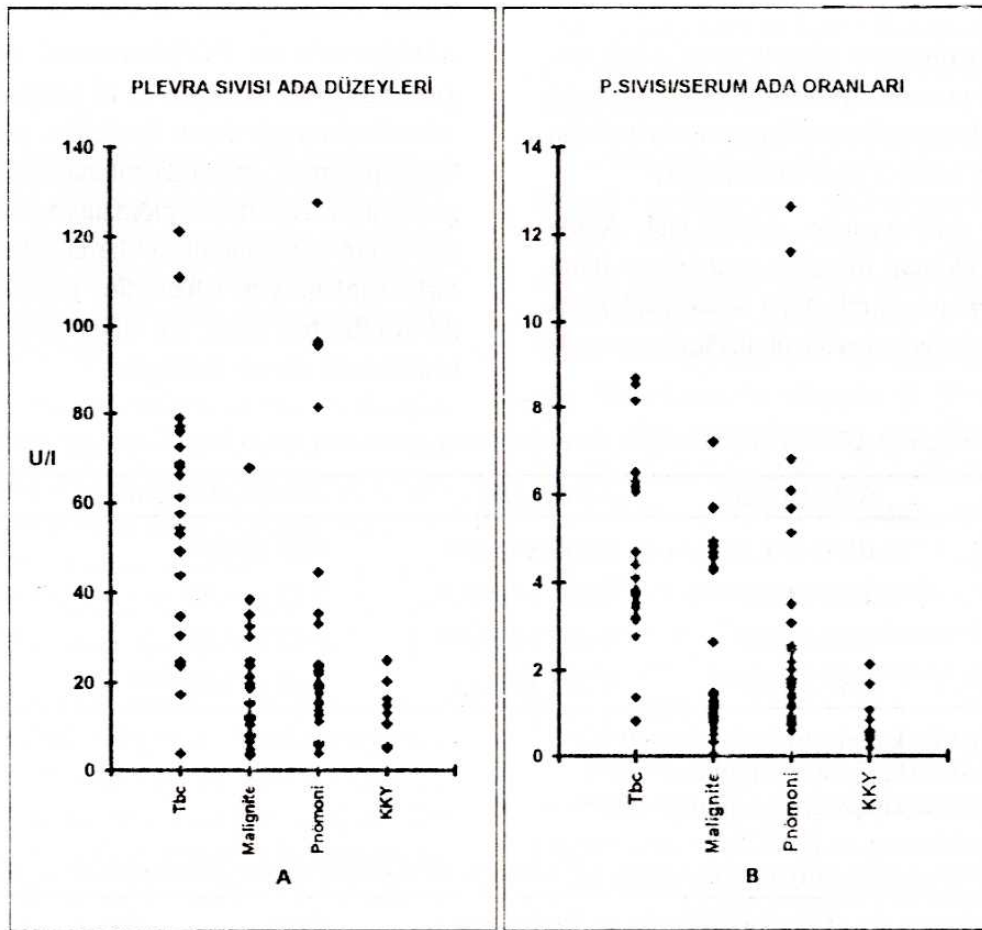
## BULGULAR

Olgularımızda saptanan serum ve plevra sıvısı ADA düzeyleri ile plevra sıvısı/serum ADA düzeyi oranları Şekil 1' de gösterilmiştir. Tüberküloz grubunda bulunan ortalama serum ADA düzeyi (SADA) ortalama  $13.81 \pm 1.36$  U/l olup diğer hasta gruplarında bulunan değerlerden anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Hasta gruplarında bulunan ortalama SADA düzeylerinin tümü kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır ( $p>0.001$ ). Tüberküloz plörezilerde, plevra sıvısı ortalama ADA düzeyinin ise oldukça yüksek olduğu ( $54.88 \pm 5.77$  U/l) ve diğer hasta gruplarına oranla

anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2).

Plevra sıvısı ADA düzeyi (PADA) tüberküloz ve pnömoniye bağlı sıvılarda serum düzeyine oranla anlamlı derecede artmıştı ( $p<0.001$ ,  $p<0.005$ ). Malignite ve KKY gruplarında ise serum ile plevra sıvısı ADA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Tüberküloz grubunda plevra sıvısı/serum ADA (P/S ADA) oranı diğer grupların hepsinden büyük bulundu (ortalama  $4.35 \pm 0.44$ ). Bu oran malignite ve KKY grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p<0.001$ ). Ancak pnömoni grubu ile arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı.



Şekil 1. A- Olgularımızda saptanan plevra sıvısı ADA düzeyleri  
B- Olgularımızda saptanan plevra sıvısı / serum ADA düzeyleri

Tablo 2. Çalışmamızda elde edilen serum ve plevra sıvısı ADA düzeyleri ve plevra sıvısı / serum ADA oranları (ortalama ± standart hata)

|              | Serum (U/I)  | Plevra Sıvısı (U/I) | P. sıvısı/Serum ADA |
|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| Tüberküloz   | 13.81 ± 1.36 | 54.88 ± 5.77        | 4.35 ± 0.44         |
| Maligniteler | 12.77 ± 2.28 | 18.12 ± 2.67*       | 2.20 ± 0.39**       |
| Pnömoni      | 1.62 ± 1.15  | 30.21 ± 5.88***     | 2.99 ± 0.58         |
| KKY          | 17.51±5.19   | 12.77±2.12**        | 0.89±0.19**         |
| Kontrol      | 8.02 ± 0.55Δ |                     |                     |

\* p<0.01 Tüberküloz ile karşılaştırıldığında  
 \*\* p<0.001 Tüberküloz ile karşılaştırıldığında  
 \*\*\* p<0.05 Tüberküloz ile karşılaştırıldığında  
 Δ P<0.01 Hasta grupları ile karşılaştırıldığında

Çalışmamızda olguların plevra sıvısı ADA düzeylerini yine plevra sıvısı protein, LDH, kolesterol ve total bilirübin düzeylerine oranladığımızda bulunan ortalama değerler tablo 3'te görülmektedir.

Plevra sıvısı ADA/protein, ADA/LDH, ADA/kolesterol ve ADA/total bilirübin oranlarının tümü tüberküloz plörezili hastalarda diğer hasta gruplarında saptanan ortalama değerlerden büyüktü. Plevra sıvısında

ADA/protein ve ADA/kolesterol oranı tüberküloz grubunda gerek maligniteler ve gerekse KKY'ne oranla anlamlı derecede farklı (p<0.001, p<0.01) olmasına karşın pnömoni grubunda bulunandan anlamlı farklılık göstermedi. Tüberküloz plörezilerdeki ADA/LDH oranı ile malign ve pnömonik sıvılardaki değerler arasındaki fark ta anlamlıydı. Tüberküloz grubunun plevra sıvısı ADA/bilirübin oranı ise diğer grupların hepsinden istatistiksel olarak farklıydı.

Tablo 3. Plevra sıvısında ADA ile ilişkili diğer parametrelerin ortalama değerleri (X ± standart hata)

|            | ADA/protein   | ADA/LDH        | ADA/Kolesterol  | T. Bilirübin    |
|------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Tüberküloz | 10.46 ± 1.35  | 0.230 ± 0.028  | 0.69 ± 0.090    | 142.03±19.43    |
| Malignite  | 3.80 ± 0.57*  | 0.097 ± 0.023* | 0.22 ± 0.33*    | 42.85 ± 7.97*   |
| Pnömoni    | 7.19 ± 1.88   | 0.102 ± 0.017* | 0.52 ± 0.189    | 63.86 ± 12.83** |
| KKY        | 4.67 ± 1.09** | 0.225 ± 0.166  | 0.32 ± 0.100*** | 37.85 ± 11.09*  |

\* Tüberküloz ile karşılaştırıldığında p<0.001  
 \*\* Tüberküloz ile karşılaştırıldığında p<0.01  
 \*\*\* Tüberküloz ile karşılaştırıldığında p<0.05

Tablo 4. Çalışmamızda elde edilen plevra sıvısı ADA düzeyi ile ilgili parametrelerin tanusal özellikleri.

| Test                    | Duyarlılık | Özgüllük | PPD | NPD | Doğruluk |
|-------------------------|------------|----------|-----|-----|----------|
| ADA > 40 U / I          | 71         | 91       | 74  | 89  | 85       |
| P /S ADA > 2.5          | 88         | 72       | 54  | 94  | 76       |
| ADA /Protein > 8        | 67         | 89       | 70  | 88  | 83       |
| ADA /LDH > 0.1          | 75         | 68       | 46  | 88  | 70       |
| ADA /Kolesterol > 0.04  | 71         | 83       | 61  | 89  | 78       |
| ADA / T. bilirübin > 80 | 71         | 88       | 68  | 89  | 83       |

PPD : Pozitif prediktif değer,

NPV: Negatif prediktif değer,

P/S: Plevra sıvısı / serum

Bu çalışmada tüberküloz plörezilerin tanısında plevra sıvısı ADA düzeyi ve onunla ilişkili olarak değerlendirilen diğer parametrelerin tanısal özellikleri tablo 4'te özetlenmiştir. Tüberküloz plörezilerin tanısında, 40 U/L'yi aşan değerlerde plevra sıvısı ADA düzeyinin duyarlılığı % 71, özgüllüğü % 91 olarak gerçekleşmiştir. Cutoff olarak 2.5 kabul edildiğinde, P/S ADA oranının duyarlılığı PADA'ninkinden fazla (% 88) fakat spesifitesi nisbeten düşük % 72 bulunmuştur. Plevra sıvısı ADA/protein, LDH, kolesterol ve bilirubin oranlarının ise PADA kadar duyarlılığa sahip oldukları görülmüştür (sırasıyla % 67, % 75, % 71 ve % 71). Bu parametrelerin özgüllükleri ise yine PADA ve P/SADA ile kıyaslanabilir orandadır.

## TARTIŞMA

Tüberküloz plözünün insidansı genellikle tüberküloz enfeksiyonunun prevalansı ile yakından ilişkilidir (7). Dolayısı ile tüberküloz enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde tüberküloz plörezi de sık görülmektedir. Bu ülkelerde tüberküloz plörezilerin malign olanlardan ayırılması önem taşır.

Tüberküloz plörezi genellikle subplevral kazeöz bir odağın plevraya açılması sonucu gelişir. Basil proteinleri gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur. Bunun yanında aktive lenfositlerden açığa çıkan bazı lenfokinler plevra damarlarında geçirgenlik artışı ve granülom oluşumundan başka makrofajların tüberküloz basiline karşı aktivasyonuna da neden olurlar (7).

ADA purin nükleotidlerinin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Adenosini irreversibl hidrolitik deaminasyon ile inosin ve amonyağa katalize eder (14, 15). ADA<sub>1</sub> ve ADA<sub>2</sub> olarak adlandırılan iki izoenzimi vardır (16). ADA özellikle T lenfositler olmak üzere lenfoid hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu yanında monositlerin makrofajlara dönüşmesinde rol oynar (17, 18, 19).

ADA daha çok bir T lenfosit enzimidir ve plazma düzeyi hücrel immünitenin uyarıldığı hastalıklarda artar (10). Artışı T lenfositlerin diferansiyasyonu ve stimülasyonu dolayısı ile hücrel immünitenin uyarılması ile ilişkilidir (20).

T lenfositler tüberküloza karşı immün yanıtta önemli

rol oynarlar (21). Bir çalışmada tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı T lenfosit subpopulasyonu periferik kana oranla fazla bulunmasına karşın ADA aktivitesi ile korelasyon göstermemiştir. Bu durum ADA aktivitesinin bu hücrelerin sayısından çok olgunlaşma evresi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Plevra sıvısı ortalama ADA düzeyi tüberkülozlu hastalarda 107.7 U/l, 92.4 U/l ve 101.6 U/l gibi diğer hasta gruplarından oldukça yüksek değerlerde bildirilmiştir (7, 10, 22). Başka iki çalışmada ise tüberküloz plözide bu değerler 51 ± 14 U/l ve 42.89 ± 3.7 U/l olarak rapor edilmiş olup bunlar da diğer hasta gruplarından anlamlı derecede yüksektir (2, 23). Tüberküloz plözide bizim elde ettiğimiz plevra sıvısı ADA aktivitesi ise 54.88 ± 5.77 olup son iki çalışmadaki değerlere benzerdir.

Tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı ADA düzeyinin tanısal özelliklerinin değerlendirilmesinde farklı cut-off değerleri ile karşılaşılmaktadır. 47 U/l'yi cut-off kabul eden Valdes ve arkadaşları plevra sıvısı ADA düzeyinin sensitivitesini % 100, spesifitesini % 94 bulmuşlardır (7). Bu değerler 40 U/l'yi esas alan bir çalışmada sırasıyla % 75 ve % 99 olarak (1), 45 U/l'yi cut-off olarak alan başka bir çalışmada % 100 ve % 97 olarak (10) bildirilmiştir. Bir diğer araştırmada ise 70 U/l'den fazla PADA düzeyinin sensitivitesi % 98, spesifitesi % 96 olarak saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda ise 40 U/l'lik cut-off değer ile plevra sıvısı ADA düzeyinin, tüberküloz plörezilerin tanısında % 71 sensitivite ve % 91 spesifitesi olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda plevra sıvısı/serum ADA oranı üzerinde fazla durulmamıştır (7). Pettersson plevra sıvısı/serum ADA oranının tüberküloz, ampiyem ve romatoid artritte daima 2.5'un üzerinde olduğunu bildirmiştir (22). Valdes ve arkadaşları bu oranın tüberküloz plörezilerde ortalama 2.6 olduğunu göstermişlerdir. Malign, pnömonik ve transüdatif sıvılarda ise bu oran sırasıyla 0.8, 0.9 ve 0.3 olarak bildirilmiştir (7). Bizim tüberküloz grubunda bulduğumuz plevra sıvısı/serum ADA oranı ortalama 4.35 olup malignitelere 2.2, pnömonilere 2.9 ve konjestif kalp yetmezliğinde 0.89'dur. bu parametre için cut-off değerini 2.5 olarak belirlediğimizde tüberküloz plörezilerdeki sensitivitesini % 88, spesifitesini % 72

bulduk. Valdes ise cut-off değerini 1.5 olarak sensitiviteyi % 86 ve spesifiteyi ise % 89 olarak bildirmiştir (7). Bir başka çalışmada ise cut-off 1.1 kabul edildiğinde sensitivite % 100 olmuş ancak spesifite % 47'de kalmıştır (25).

Plevra sıvısındaki ADA kaynağı ve lenfositlerin rolü kesin olarak bilinmemesine rağmen tüberküloz plörezilerde plevra sıvısında seruma oranla ADA aktivitesinin daha yüksek bulunması bu enzimin plevra aralığındaki hücrelerce lokal olarak üretildiğini göstermektedir. Plevra sıvısındaki ADA aktivitesinin yüksekliği muhtemelen hücrel immün yanıt olarak T lenfositlerin lokal aktivasyonunu yansıtmaktadır (22).

ADA aktivitesi yüksek malign plevra sıvıları ise adenokarsinom, mezotelyoma ve lenfoproliferatif hastalıklarda bildirilmiştir (9, 20, 26, 27). Malign plevra sıvılarında ADA artışı metabolik aktivite artışına bağlanmaktadır (26). Lenfoma olgularında ise nisbeten indifferansiye lenfositlerin proliferasyonu sorumlu tutulmaktadır (7).

Biz, daha önceki çalışmalardan farklı olarak plevra sıvısında ADA/protein, ADA/LDH, ADA/kolesterol ve ADA/total bilirübin oranlarını da araştırdık. Belirlediğimiz cut-off değerlerine göre bu parametrelerin tüberküloz plörezilerdeki tanısal özelliklerini saptadık. Sonuçlarımız tüberküloz plörezilerin ayırıcı tanısında bu parametrelerin de PADA ve P/SADA kadar değerli olduğunu göstermektedir (tablo 3 ve 4).

Sonuç olarak bu çalışma ile plevra sıvısı ADA düzeyinin tüberküloz plörezinin ayırıcı tanısında değerli olduğu görüşü doğrulanmış olmaktadır. Ancak tüberküloz plörezilerde plevra sıvısı ADA düzeyi yanında plevra sıvısı/serum ADA düzeyinin de araştırılması yararlıdır. Bunun yanında plevra sıvısında ADA/bilirübin ve ADA/kolesterol oranlarının da kullanılabilirliği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tüberküloz düşünülen ancak histopatolojik ve bakteriyolojik verifikasyon sağlanamayan plörezi olgularında ucuz, kolay ve verimli bir inceleme olarak ADA düzeyi araştırılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Nakano T, Fujii J, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 293-302.
2. Niwa Y, Kshimoto H, Shimokata K, Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87: 351-355.
3. Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusions. A statistical study of 436 patients. *N Engl J Med* 1955; 252: 79-83.
4. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA* 1976; 236: 2183-2186.
5. Berger HW, Meija E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88-92.
6. Mestitz P, Purves MJ, Pollard AC. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion. *Lancet* 1958; 2: 1349-1353.
7. Valdes L, Jose ES, Alvarez D, Saranderes A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-465.
8. Martin DW Jr, Gelfand EW. Biochemistry of diseases of immunodevelopment. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 845-877.
9. Rodriguez E, Martinez JA, Buges J and Torres M. High adenosine deaminase level in pleural effusion due to bronchoalveolar carcinoma. *Chest* 1993; 103: 978-979.
10. Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevilla JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.
11. Piras MA, Gakis C, budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *BMJ* 1978; 2: 1751-1752.
12. Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimation in the diagnosis of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982; 62: 556-558.
13. Guisti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymate analysis*. New York: Academic Press, 1974; 1092-1099.
14. Muraoka T, Katsuramaki T, Shiraishi H, Yokoyama MM. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. *Anal Biochem* 1990; 187: 268-272.
15. Van Der Weyden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase. Distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 5448-5456.
16. Gakis C, Calia G, Naitana A, Pirino D, seru G. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects: a hypothesis on the significance of ADA-2. *Panminerva Med* 1989; 31: 107-113.

17. Hovi T, Smyth JF, Allison AC, Williams SC. Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1976; 23: 395-403.
18. Shore A, Dosch HM, Gelfand EW. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation. *Clin Exp Immunol* 1981; 44: 152-155.
19. Fisher D, Van Der Weyden MB, Synderman R, Kelly WN. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. *J Clin Invest* 1976; 58: 399-407.
20. Van Keimpema ARJ, Slaats EH, Wagenaar JPM: Adenosine deaminase activity not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 15-18.
21. Mackaness GB. The immunology of antituberculous immunity. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 337-344.
22. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
23. Rodriguez EP, Ferrando C, Flandes J. Adenosine deaminase in pleural effusion (letter). *Chest* 1992; 102: 325.
24. Banales JL, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in pleural effusion (letter). *Chest* 1992; 102: 325-326.
25. Moriwaki Y, Kohjiro N, Itoh M, Nakatsuji Y, Okada M, Ishihara H, et al. Discrimination of tuberculous from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: Adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn J Med* 1989; 28: 478-484.
26. Monteagudo M, Mundet X, Arderiu MA. Elevated adenosine deaminase in neoplastic pleural fluid. *Chest* 1986; 90: 266-467.
27. Perez-Vidal R, Aran X, Broquetas J. High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. *Chest* 1986; 90: 625.