Tüberküloz Plörezi ve Adenozin Deaminaz

Mustafa Kürşat ÖZVARAN, Hacer OKUR, Mithat ÖZGEL

SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları, İSTANBUL

ÖZET

Adenozin deaminaz (ADA); purin yıkım yolunda bulunan adenosini inosin ve amonyağa, deoxyadenosin'i deoxyinosine ve amonyağa dönüşümünü irreversibl katalizleyen sitoplazmik bir enzimdir. İnsan biyolojik sıvılarındaki ADA aktivitesi farklı başlıca iki izoenzimden kaynaklanır. Bunlar ADA1 ve ADA2 şeklinde isimlendirilir. Tüberküloz plörezilerde sıvı ADA seviyesi artışı %81-100 sensitivite ve %83-100'lük bir spesifisite gösterir. Tüberküloz effüzyonlarında ADA'nın başlıca kaynağı monosit -makrofaj hücrelerde sentezlenen ADA2'dir. Lenfositden zengin plevra sıvı toplanmasına neden olan parapnömonik effüzyonlar, ampiyem ve lenfoproliferatif hastalıklarda da sıvı ADA seviyesi artışı olabilir.

Anahtar kelimeler: *Tüberküloz, plevra tüberkülozu, adenozin deaminaz*

Selçuk Tıp Derg 2004;20:123-127

SUMMARY

Pleural tuberculosis and adenosine deaminase.

In purine pathway, adenosine deaminase is a cytoplasmic enzyme which changes adenosine into inosine and ammonium, deoxyadenosine into deoxyinosine and ammonium catalyzed irreversibly. Activation of ADA in human fluids is by two enzymes: ADA1 and ADA2. Increased ADA levels in tuberculosis pleural effusion have %81-100 sensivity and %83-100 specivity. ADA in tuberculosis effusions originated from macrophages and monosit is mainly ADA2. ADA level also can be increased in ampiyem, lenfoproliteratif disorders and parapnömonic pleural effusions which have lymphocyte cell mostly.

Key words: *Tuberculosis, pleural tuberculosis, adenosine deaminase*

Tüberküloz bir enfeksiyöz ajan tarafından oluşturulan önemli bir ölüm nedenidir. Ekstapulmoner tüberküloz olguları içinde en sık görülen plevra tüberkülozudur. Hastalığın yaygınlığı, tüberküloz enfeksiyonunun yaygınlığına paralel olarak değişik coğrafyalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. ABD'de plevral effüzyonların maksimum %5'inde etyoloji plevra tüberkülozudur. İspanya'nın bazı bölgelerinde ise bu oran çok yüksek olup tüberküloz plörezi plevral effüzyonların %23-25'inin nedenidir (1,2). Tüberküloz plörezi, gençlerin hastalığı olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ileri yaşlarda da sık görülür olmaya başlamıştır (3,4).

Tüberküloz plörezinin kesin teşhisini koymak her zaman kolay değildir. Plevral effüzyonda hakim olan hücre tipi lenfosit olduğu için sitolojik tetkikde lenfosit hakimiyeti tüberkülozdan şüphe ettiren önemli bir bulgudur (5). Hastaların üçte birinde tüberkülin deri testi negatifdir (6). Plevra sıvısının direkt muayenesinde basil tespit edilebilmesi için basil konsantrasyonunun en az 10.000/ml olması gerekir (7). Sıvının tüberküloz kültür pozitifliği %15-58 oranlarındadır ve pozitif kültür yüzdesi 100-500 ml kadar sıvının santrifüjü ile arttırılabilir. Ancak basilin üremesi için 2-6 haftalık bir zamana ihtiyaç vardır. Plevra biyopsisi, plevral sıvı ve balgam kültürü kombinasyonu ile kesin teşhis olasılığı %90 oranına çıkmaktadır (5,7).

Tüberküloz plörezilerin teşhisinde kullanılan diğer yöntemler; PCR (polimeraz zincir kesiti) tekniği ve lizozim, ADA, tüberkülostearik asit, antijen 60, CD-8, bazı sitokinlerin (INF-γ, TNF, IL-2, IL-6, IL-12) ölçümleridir (8). PCR, tüberküloz plörezi teşhisinde düşük bir sensitiviteye sahip olan pahalı bir testtir. PCR yönteminin sakıncaları baz alınan DNA parçasının basilin bazı türlerinde mevcut olmaması ya da kontaminasyonun %26'ya varan oranda yalancı pozitifliklere yol açabilmesidir (6).

Plevral sıvı/serum lizozim oranının tüberküloz

Haberleşme Adresi: **Dr. Mustafa Kürşat ÖZVARAN,** SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL.

Geliş Tarihi : 19.10.2004 **Yayına Kabul Tarihi : 15.12.2004** **e-posta: mkozvaran97@hotmail.com**

plörezi teşhisine katkısı çalışmalarda farklı yüzdelerde bildirilmiştir. Oranın 1.2 üzerinde olması ile sensitivite %100, spesifite %97 iken 1.7 üzerindeki değerlerde sensitivite %72, spesifite %92 bulunmuştur (9,10). Bir başka seride ise plevral sıvı/serum lizozim oranının 1.5 üzerine çıkması durumunda sensitivite %67.3, spesifite %90.3 değerlerinde tespit edilmiştir (1).

Tüberkülostearik asit tüberküloz basilinin lipid komponentlerinden birisidir. Tüberküloz teşhisinde tüberkülostearik asit tayininin yayma muayenesinden daha hassas olduğu fakat balgam kültüründen daha az sensitif olduğu rapor edilmiştir. Tüberküloz plörezili hastalarda sensitivitesi %78, spesifitesi %94'tür. ADA ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivite %83, spesifite ise %76 oranlarında bulunmuştur. Fakat tüberkülostearik asit ölçümünde pahalı gaz kromotografisi/kütle spektrometri analizi kullanıldığı için rutin uygulama şansı yoktur (11).

Plevral sıvıda antijen 60'a karşı antikor seviyeleri ölçümü ortalama %50'lik bir sensitiviteye sahiptir (12). INF-γ, duyarlaşmış CD4 lenfositleri tarafından salınan bir lenfokindir ve makrofajların mikobakterisidal aktivitelerini kuvvetlendirir. Tüberküloz plörezide plevral sıvı INF-γ düzeyinin arttığı bildirilmiştir fakat teşhise çok yardımcı olamayacağı düşünülmektedir(13). Plevral sıvı TNF değeri, tüberküloz plörezili hastalarda diğer benign plevral sıvılardan ve malign nedenli sıvılardan daha yüksektir (14). Ancak teşhis için rutinde kullanılabilicek kadar belirgin farklılık göstermez.

Adenozin deaminaz

Adenozin deaminaz purin yıkım yolunda bulunan adenosini inosin'e ve amonyağa, deoxyadenosin'i deoxyinosine ve amonyağa dönüşümünü hidrolitik deaminasyon ile irreversibl olarak katalizleyen sitoplazmik bir enzimdir(15). İnsan ve hayvan dokularına yaygın olarak dağılmıştır. İntestinal mukoza ve dalakta yüksek aktivitede bulunurken karaciğer, iskelet kası ve serumda aktivasyonu daha düşüktür.

Lenfosit ve monositlerde ADA aktivitesi eritrositlerden 8-10 kat fazladır ve T-lenfositlerindeki seviyesi B-lenfositlerden daha yüksektir. Enzimin büyük çoğunluğu sitoplazmik bölümde, az bir kısmı da nükleusda bulunmaktadır(16). Monositlerin makrofajlara matürasyonu esnasında ADA'nın spesifik aktivitesinde hızlı ve 2-9 kata kadar varan artışlar olur, çünkü matürasyon için ADA'ya ihtiyaç vardır (17). ADA, T lenfositlerinin farklılaşması ve monositlerin makrofajlara matürasyon için mutlaka gereklidir ve lenfositlerde yokluğu kombine immün yetmezlik ile sonuçlanır. Bu nedenle bazı araştırmacılar ADA'yı hücresel inmünitenin bir belirteçi olarak kabul ederler (18,19). Özellikle hücresel savunma sisteminin aktif olduğu enfeksiyon hastalıklarında ADA aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (20).

İlk kez 1972 yılında, doğuştan kombine immun yetmezlikli bir bebeğin eritrositlerinde otozomal ressesif geçişli ADA enzimi eksikliği ve bunun şiddetli kombine immun yetmezlik ile ilişkisi rapor edilmiştir (21). ADA'nın lenfoid hücrelerin farklılaşması ve/veya proliferasyonunda çok önemli bir fonksiyona sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ciddi kombine immun yetmezliği olan çocukların serumunda ADA aktivitesinin %50 seviyesinde kaybolduğu ve eksik olan major izoenzimin ADA_1 olduğu bulunmuştur (19,22).

T-lenfositlerinin çok farklılaştığı veya aktive olduğu durumlarda ADA üretimi önemli oranda artış gösterir. ADA aktivitesi artışına neden olan başlıca hastalıklar tablo 1'de görülmektedir.

ADA izoenzimleri

İnsan biyolojik sıvılarında ADA iki izoenzime sahiptir; ADA_1 ve ADA_2. ADA_1 lenfosit ve monositlerde yüksek seviyede olmak üzere tüm hücrelerde bulunur (23). ADA_2 sadece monosit-makrofajlarda bulunur ve intrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarında sentezi artar (20). Bu nedenle plevral sıvılarda ADA

Tablo 1. *ADA aktivite artışı nedenleri.*

Plevra sıvısı
Tüberküloz
Maliğnite
Parapnömonik sıvılar ve ampiyem
Kollajen vasküler hastalıklar
Sarkoidoz
BOS
Tüberküloz menenjit
Serum
Hematopoetik kanserler
Karaciğer hastalıkları (kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom, hepatit B, halothan hepatiti)

değerini yorumlamak için ADA_1 ve ADA_2 izoenzimlerinin belirlenmesi gerekir.

ADA_1, 35 kDa molekül ağırlığında bir protein olup 20. kromozom üzerindeki gen lokusları tarafından kodlanır. ADA_2 izoenzimi, 100 kDa molekül ağırlığında olan ve ADA_1 ile aynı gen lokusları tarafından kodlanan bir enzimdir (24). Monositler hariç diğer doku örneklerinde sadece ADA_1 bulunmasına karşın monositler sadece %18 oranında ADA_2 içerirler. Sağlıklı kişilerin serumundaki total ADA aktivitesinin majör komponenti (%73'ü) izoenzim ADA_2'dir. Tüberküloz plörezide plevra sıvısı ADA enziminin en önemli kaynağı monosit/makrofaj hücrelerinde sentezlenen ADA_2'dir ve ADA_2/ADA_1 oranı 70/30'dur (23-25).

ADA enzimlerinin analizi için gel-filtrasyon kromatografisi, iyon-değiştirici kromotografi, elektroforez gibi laboratuarlarda rutin uygulama şansı olmayan metodlar kullanıldığı gibi daha kolay olan yöntemler de vardır. Bunlardan biri erythro-9-(-2-hidroxy-3-nonyl) adenin (EHNA) ile izoenzimlerin analizidir. ADA_2 izoenzimi EHNA ile inhibisyona dirençli iken ADA_1 izoenzimi dirençli değildir (24). Diğer bir yöntem ise ADA ve izoenzimlerinin tayini için Guisti'nin klorimetrik metodudur. Bu yöntemin esası, ADA izoenzimlerinin adenosine ve 2-deoxyadenosine subtratlarına karşı farklı affiniteye sahip olmalarına dayanır (25).

Tüberküloz plörezide ADA

Tüberküloz plörezide ADA aktivitesinin yüksek olduğu uzun zamandan beri bilinen bir gerçektir (24,26,27). Plevra sıvısında ADA tayini ilk kez 1970'te maligniteleri belirlemek amacıyla önerilmiştir (28). Daha sonra 1978'de Piras ve arkadaşları (18), tüberküloz plörezi teşhisinde sıvıda ADA aktivitesi ölçümünün çok yararlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Tablo 2'de değişik çalışmalarda tüberküloz plörezi teşhisinde ADA aktivitesi artışının tarama testi değerleri görülmektedir.

Tüberküloz ve malign plörezilerde sıvıda en çok bulunan hücre tipi T-lenfositleridir. Tüberküloz plörezide T-lenfositlerinin yüzdesi malign plöreziden daha yüksektir ve aynı zamanda malign sıvılardaki T-lenfositlerin aktivasyonları daha düşüktür (19). Bir çalışmada, tüberküloz plörezi sıvısında total ADA aktivitesi ile lenfosit ve monositler arasında korelasyon analizi yapılmıştır (8). Monosit sayısı ile ADA seviyeleri arasında korelasyon bulunmuş fakat lenfosit ile korelasyon tespit edilmemiştir. Dolayısıyla artan T lenfosit popülasyonunun ADA aktivite artışına katkıda bulunduğu söylenebilir.

Tüberküloz plörezide izoenzimlerin araştırıldığı bir çalışmada hem ADA1 hem de ADA2'nin arttığı bulunmuştur (29). Fakat ADA1'deki artış önemsiz olup total ADA aktivitesinin artışının çoğu ADA2'ye bağlıdır (23, 25). Bu bulgulara rağmen tüberküloz plörezide lenfosit hücre sayısının baskın oluşu ADA2'nin hücresel kaynağı hakkında bir karmaşa yaratmaktadır. Tüberküloz plörezili hastalarda ADA2 aktivitesinin sıvıda serumdan daha yüksek olmasının nedeni plevral kavitedeki enflamasyona bağlı enzim üretiminde stimülasyondur. Monositlerin tüberküloz basillerini fagosite ederek stimüle olduğu ve ADA2 üretiminin arttığı kabul edilir (30).

Tablo 2. *Tüberküloz plörezide plevra sıvı ADA seviyesinin teşhisdeki yerini inceleyen çalışmaların sonuçları.*

Araştırmacı adı	Yılı	Eşik değer	Olgu Sayısı	X+SD (U/L)	Sensitive %	Spesivite %	PPV %	NPV %	Metod	Kaynak No
Piras	1978	30	96(21)	83,04±25,51	100	100			Kolorimetrik	18
Maritz	1982	40	368(107)	92,11±37,05	93	81			Kolorimetrik	26
Baganha	1990	47	73(35)	110,6±35,2	100	100			Kolorimetrik	19
Banales	1991	70	218(82)	123,25±89,4	98	96			Kolorimetrik	34
Valdes	1993	47	405(91)	107,5±37,9	100	94,9	85	100	Kolorimetrik	1
Burgess	1996	50	472(143)	103(median)	91	81	89	89	Kolorimetrik	5
Valdes	1996	47	350(76)	127,5±32,9	100	91			Kolorimetrik	3
Rodriguez	1999	40	103(27)	54,7±23,7	88,8	92,1	80	95,8	Kinetik	8
Görgüner	2000	47	87(36)	85,2±28,7	91	89	82		Kolorimetrik	39
Özvaran	2004	45	112(30)	111.3±30.3	93	95	87.5	97.5	Kolorimetrik	25

Tüberküloz plörezi teşhisinde, sıvıda ADA seviyesi lenfosit/nötrofil oranı ile kombine edildiğinde yüksek bir tanı oranı sağladığı ileri sürülmüştür. Lenfosit/nötrofil oranının ≥ 0.75 olması ile birlikte ADA seviyesinin ≥ 50 U/L bulunması tüberküloz plörezi lehinedir. Diğer taraftan düşük ADA seviyesi (<50 U/L) ile birlikte lenfositik eksüda non-hemolitik kanserler için anlamlıdır. Yüksek ADA seviyesi ile birlikte nötrofilik eksüda ise parapnömonik plörezi lehine bir bulgudur (5).

Tüberküloz plörezilerin %90'ından fazlasında sıvıda hakim olan hücre tipi lenfositlerdir. Fakat lenfositten zengin plevral effüzyona neden olan ve sık görülen başka hastalıklar da (enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, maligniteler, vs) vardır. Ancak lenfositik bir effüzyonda ADA seviyesinin yüksek olması büyük olasılıkla tüberkülozu düşündürmelidir. Diğer lenfositik plörezilerde yalancı pozitiflik nadirdir (28). Rapor edilen yalancı pozitif plevral effüzyon sonuçlarının çoğunluğu nötrofillerin baskın olduğu parapnömonik effüzyonlar ve ampiyemdir (3). Parapnömonik effüzyonlar ve ampiyemdeki yüksek ADA seviyelerinden sorumlu izoenzim ADA1'dir ve total ADA aktivitesinin %70'i ADA1'e aittir (23,29).

Kollajen doku hastalıklarından romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis plevra sıvılarında da ADA aktivitesi artışı tespit edilebilir. Romatoid plevral effüzyonlardaki ADA aktivitesi parapnömonik ve maliğn effüzyonlardan çok daha yüksek olabilir (31). Malignitelerden kronik lenfositik lösemi, lenfomalar ve malign mezotelyomaya bağlı plevra effüzyonlarda ADA seviyesi artabilir (32). Malign plevral effüzyonlardaki ADA aktivasyonu artışından ADA2 sorumludur (4).

Malign hastalıklara bir bütün olarak bakıldığında, bunlarda ADA aktivitelerinin çok az olguda eşik değerinin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Valdes ve arkadaşları 110 malign effüzyon içinde 8 tanesinde (%7), Banales ve arkadaşları toplam 98 olguda 6 tanesinde (%6), Riantawan ve arkadaşları 68 olgunun sadece 3 tanesinde (%4.4) ADA seviyesinin eşik değeri aştığını bildirmişlerdir (3,33,34). Baganha ve arkadaşlarının 38 olguluk serisinde ise olguların tümünde plevra sıvı ADA seviyesi normal sınırlarda tespit edilmiştir (19).

HIV ve tüberkülozun yaygın olduğu coğrafyalarda tüberkülozun global insidansı önemli oranda artış gösterir (35). Dolayısıyla bu bölgelerde tüberküloz plörezi insidansı da oldukca yüksektir (36). HIV pozitif hastaların plevral effüzyon ADA seviyeleri, HIV negatif hastaların değerlerinden farksız bulunmuştur (33).

Tüberküloz plörezide sıvı ADA seviyesi normal sınırlar içinde bulunduğu zaman, ancak tekrarlanan tetkiklerde seviyenin yükseldiği tespit edilebilir (37). Klinik şüphe devam ediyorsa sıvıda ADA tayininin birkaç gün sonra tekrarlanması önerilmektedir. Dolayısıyla sıvıda ADA seviyesinin normal sınırlar içinde olması durumunda tüberküloz teşhisi kesin olarak dışlanmamalıdır (38).

Tüberküloz plörezide ADA ölçümünün sensitivite ve spesifitesini arttırmak için plevra sıvısı ADA/serum ADA oranı da incelenmiştir. Bir çalışmada eşik değer olarak 1.1 alınmış ve tüberküloz plörezide oran bu değerin oldukca üstünde bulunmuştur (26). Ancak malign plörezilerde önemli oranda örtüşme tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada eşik değer olarak 1.5 alınmış ve tüberküloz plörezide %85.7 oranında bu eşiğin üstünde değerler elde edilmiştir (1). Malign olgularda %87.8, parapnömonik sıvılarda %83.7, ampiyemde %20 ve transüdalarda %98.5 oranlarında plevra sıvısı ADA/serum ADA oranı 1.5 altında bulunmuştur. Yine bu çalışmada, sıvıda ADA ölçümünün sensitivitesi %100, spesifitesi %94.9 iken plevra sıvısı ADA /serum ADA oranı için sensitivite %85.7, spesifite %88.9 tespit edilmiştir. Bu sonuçlar plevra sıvısı ADA/serum ADA oranı ölçümünün tüberkülöz plörezi tanısında plevra sıvısı ADA ölçümünden üstün olmadığını göstermektedir.

Tüberküloz plörezide ADA ölçümünün sensitivite ve spesifitesini arttırmak için uygulanan diğer bir yöntem de ADA_1/ADA oranının belirlenmesidir. Bu oranın eşik değerini değişik araştırmacılar farklı almışlar ve farklı sonuçlara varmışlardır. Eşik değerin 0.49 olarak alındığı bir çalışmada tüm tüberküloz plörezili hastalarda oran bu eşik değerin altında bulunmuştur (3). Bir araştırmada bu oranın belirlenmesi ile yalancı pozitifliğin ortaya çıkarılabileceği ileri sürülmüştür (8).

Plevra sıvısındaki ADA testi düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği, yüksek diagnostik değeri ve torasentezin basitliği ve hızlı teşhis yapması nedeniyle tüberküloz plörezi tanısında faydalı bir belirteçdir ve rutin çalışmalarda tüberküloz plörezinin tanısında kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Valdes L, San Jose E, Alvares D, Sarandeses A, Pase A, Chomon B, et al. Diagnosis of the tuberculous pleurisy using the biologic paremeters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. Chest 1993;103:458-65.

2- Valdes L, Alvares D, Valle JM, Pose A, San Jose E. The etiyology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996;109:158-62.

3- Valdes L, Jose ES, Alvares D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes analysis in pleural effusions value role, and relevance to the orijin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J 1996;9:747-51.

4- Siebert AF, Haynes J, Widdleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusions: twenty year experience. Chest 1991;99:883-6.

5- Burgess LJ, Martiz FJ, Roux ILJ, Taljaord JJF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Chest 1996;109:414-9.

6- Berger HW, Wezia E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973;63:88-92.

7- Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia-de-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. Am J Respir Crit Car Med 1995;152(6):1977-81.

8- Rodrigues EP, Walton IJP, Hernandez JJS, Pallares E, Rubi J, CastroDJ, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculous: an exellent diagnostic parameter in pleural fluid. Respir. Med. 1999;93:816-21.

9- Vera Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominquez Juncal L, Perz Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level pleural fluid. Chest 1987;91:342-5.

10- Villena V, Navarro-Gonzalvez JA, Garcia-Benayas C, Munzanos JA, Echave J, Lopez-En cuentra A, et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. Clin Chem 1996;42(2):218-21.

11- Muranichi H, Nakashima M, Hirano H, Saitoh T, Takahashi H, Tanaka K, et al. Simultaneous measurements and adenosine deaminase activity and tuberculostearic acid in pleural effusions for diagnosis of tuberculous pleuritis. Intern Med 1992;31:752-5.

12- Caminero JA, Rodriguez de Castro F, Carillo T, Rodriguez Bermego JC, Cabrera P. Diagnosis of tuberculous by defection of specific IgG anti-antigen 60 in serum and plevral fluid: Respiration 1993;60:58-62.

13- Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossel M, Espenol T, Rubibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. Chest 1988;93:308-11.

14- Orphaniodou D, Gaga M, Rasidakis A, Dimakou K, Toumbis M, Latsi P, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberulous pleural effusions. Respir Med 1996;90(2):95-8.

15- Van der Weyden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase:distribution and properties. J.Biol Chem 1976;251:5448-56.

16- Van der Weyden MB, Bailey L. A micromethod for determinating adenosine deaminase and purin nucleaside phosphorylase activity in cell from peripheral blood. Clin Chem Acta 1978;82:179-84.

17- Fischer D, Van der Meyden MB, Snyderman R, Kelly WN. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. J Clin Invest 1976;58:399-407.

18- Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions an aid to differential diagnosis. Br Med J 1978;2:1751-2.

19- Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Corderio AR. Serum and plevral deaminase: correction with lymphoctic polations. Chest 1990;97:605-10.

20- Aktepe N, Erel Ö, Koçyiğit A. Sıtma hastalarında serum ADA, guanaz, ürik asit düzeylerinin incelenmesi. Tukish Journal of Biochemistry 1999;24(1):26-9.

21- Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet 1972;2:1067-9.

22- Ratech H, Hirschorn R. Serum adenosine deaminase in normals and in a patients with adenosine deficient-severe combined impraired cellular immunity. Lancet 1972;2:1067-9.

23- Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA-1 and ADA-2: Diagnosis and biological role. Eur Respir J 1996;9:632-3.

24- Gakis C, Clica G, Naitana A, Pirano D, Serru G. Serum and pleural adenosine deaminase actvity. Chest 1991;99:1555-6.

25- Özvaran MK, Okur HK, Özgel M, Ertuğrul M, Baran R. Tüberküloz plörezi adenozin deaminaz ve izoenzimlerinin tanı değerliliği. Toraks dergisi 2003; kabul edildi.

26- Maritz FJ, Malan C, Le roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. S Afr Med J 1982;62:556-8.

27- Lee YCG, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase level in tuberculous lymphocytic pleural effusions. Chest 2001;120:356-61.

28- Nishihara H, Akedo H. Okada H. Multiple enzyme pattern of serum adenosine deaminase by agar gel electrophoresis: an evaluation of the diagnostic value in lung cancer. Clin Chem Acta 1970;30:251-8.

29- Ungerre JPJ. Oosthuizen HM, Rrtief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and isoenzymes in tuberculous effusions. Chest 1994;106:33-7.

30- Shibagaki T, Hasegava Y, Saito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosdine deaminase izozymes in tuberculous pleural effusions. J Lab Clin Med 1996;127:348-52.

31- Bonet M, Maymo J. Arnau D, Noueroles A, Curull V, Carbonell J. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. Annal Rheum Dis 1989;48:789.

32- Anten RJ, Kiempema V, Slaats EH, Waginaar JPM. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur J Respir. Dis 1987;71:15-8.

33- Raintawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian Analysis. Chest 1999;166 (1):97-103.

34- Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio HR, Selman M, Salazar-Lezema M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. Chest 1991;99:355-7.

35- Sudre P, Ten Dam G. Kochi A. Tuberculous a global overview of the situation today. Bull Word Health Organ 1992;70:149-59.

36- Fry MD, Posik CJ, Shan SA. Tuberculous pleursy is more common in AIDS non-AIDS patient with tuberculous. Chest 1997;112:393-7.

37- Querol JM, Barbe F, Manresa F, Estaban L, Canete C. Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions. Eur Respir J 1990;3:586-7.

38- Orriols R, Coloma R, Ferrer J, Vidal R, Morell F. Adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. Chest 1994;106(5):1663.

39- Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. Respirology 2000;5:321-4.