

Tüberküloz Plörezide Adenozin Deaminaz ve İzoenzimlerinin Tanı Değeri

Mustafa Kürşat Özvaran, Hacer Okur, Mithat Özgel, Müyesser Ertuğrul, Reha Baran

SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Plevral efüzyonların %20'sinde klasik metotlarla tanıya ulaşılamamaktadır. Tüberküloz plörezi için kolay uygulanabilen ve invaziv olmayan bir metot olan Adenozin deaminazın (ADA) tanıdaki yerini değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlandı. Bu çalışmaya, Haziran 2000 ile Ocak 2001 tarihleri arasında SSK Süreyyapaşa Hastanesi ve SSK Göztepe Hastanesi'ne başvuran, kesin tanıları konulmuş 121 plevral efüzyonlu hasta alındı. Hastalar tüberküloz ve tüberküloz dışı şeklinde 2 gruba ayrıldı. ADA ve izoenzimlerinin aktivitesi Guisti ve Galanti kolorimetrik metoduyla tayin edildi. Çalışmaya alınan 121 hastanın 22'si kadın (%18), 99'u erkekti; (%82) 16 ile 84 arasında olan yaş ortalaması 51.7 ± 16.9 'du. Bunların 30'u tüberküloz plörezi idi. İki gruptaki total ADA, ADA₁ ve ADA₂ arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Plevra sıvısında total ADA, ADA₁ ve ADA₂ için sırayla duyarlılık %93, 90, 87; özgüllük %95, 95, 96; pozitif prediktif değer %88, 87, 89; negatif prediktif değer %98, 96, 89 bulundu. Serumda total ADA, ADA₁ ve ADA₂ için sırayla duyarlılık %80, 77, 77; özgüllük %43, 31, 48; pozitif prediktif değer %41, 29, 35; negatif prediktif değer %85, 78, 85 bulundu. ADA izoenzimlerinin tanıya anlamlı bir katkısı olmadığı tespit edildi. Bu çalışmada, plevral sıvıda ADA ve izoenzimlerinin tüberküloz plörezi tanısında kullanılabileceğini önerecek bulgulara ulaşıldı. Ancak serum değerleri için gerekli bulgulara ulaşılamadı.

Anahtar sözcükler: tüberküloz, plevral efüzyon, adenozin deaminaz

Toraks Dergisi, 2004;5(3):166-70

ABSTRACT

Diagnostic Value of Adenosine Deaminase and Its Isoenzyme in Tuberculous Pleural Effusions

Twenty percent of patients of pleural effusion have no diagnosis with classical methods. We aimed to investigate diagnostic value of ADA, which is applied easily, and noninvasive method for tuberculous pleural effusion. The pleural effusions of 121 patients were diagnosed in SSK Süreyyapaşa Hospital and SSK Göztepe Hospital in between June 2000 and January 2001. The cases were designated as tuberculosis or nontuberculosis group. ADA and isoenzymes were determined by the colorimetric method described by Giusti and Galanti. We have 121 patients who were 22 women and 99 men. Their ages are between 16 and 84 mean was 51.7 ± 16.9 . Thirty patients were tuberculosis. The differences of two groups were statistically significant for total ADA, ADA₁ and ADA₂ ($p < 0.05$). The sensitivities of total ADA, ADA₁ and ADA₂ activities for tuberculosis were 93, 90, 87% respectively; their specificities were 95, 95, 96% respectively; their positive predictive values were 88, 87, 89% respectively; their negative predictive values were 98, 96, 89% respectively in pleural effusion. The sensitivities of to-

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Kürşat Özvaran
SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi
C Blok, 24. Servis, Maltepe, İstanbul
Tel : (0216) 441 23 50
Faks : (0216) 459 68 59
E-posta : mkozvaran97@hotmail.com

tal ADA, ADA₁ and ADA₂ activities for tuberculosis were 80, 77, and 77% respectively; their specificities were 43, 31, 48% respectively; their positive predictive values were 41, 29, 35% respectively; their negative predictive values were 85, 78, 85% respectively in serum. Isoenzymes of ADA have not more contributed than total ADA for diagnosis. This study shown that value of total ADA and isoenzymes may help to differentiate for diagnosis of tuberculosis pleural effusion. In contrast, total ADA value in serum has no value for diagnosis.

Keywords: tuberculosis, pleural effusion, adenosine deaminase

Toraks Dergisi, 2004;5(3):166-70

Geliş tarihi: 07.01.2004,

Kabul tarihi: 05.08.2004

GİRİŞ

Plevra sıvısının oluşum ve absorpsiyon mekanizmalarının herhangi bir noktasını bozan patolojilere bağlı olarak gelişen plevral efüzyon, bir hastalıktan ziyade birçok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgu olarak ele alınmaktadır [1]. Ülkemizde eksüdatif plevral efüzyonların en sık nedeni mikobakterium tüberküloz enfeksiyonudur [2]. Tüberküloza bağlı plevral efüzyonda kesin tanı, basilin bulunması veya patolojisinde nekrotizan granülomatoz iltihabın gösterilmesiyle konmaktadır. Plevra sıvısında mikrobiyolojik olarak %30-60'lara varan tanı gelme oranlarının bildirilmesine karşın ülkemizde bu oran daha düşüktür. Bu metotla alınan materyalin kültüre ekilmesiyle birlikte tanı oranı %10-79'a yükselmektedir [3-4]. Plevra biyopsi patolojisi ve bu materyalin ayrıca aside resistans basil (ARB) için kültüre ekilmesiyle, tanı oranı %55-80'lere kadar ulaşmaktadır [5]. Plevral sıvılarda tüberküloz tanısında bu klasik metodların %10-25 hastada yetersiz kalması yeni metodların araştırılmasını zorunlu kılmaktadır [6-7].

Yeni metodlardan biri olan ADA (Adenozin deaminaz), pürin yıkım yolunda bulunan adenozinin inozine, 2'-deoxyadenozinin deoxyinozine, hidrolitik deaminasyonunu geri dönülmez bir şekilde katalize eden ADA₁ ve ADA₂ izoenzimden oluşur [8-9]. ADA₁ özellikle lenfosit ve monositlerde, ADA₂ de monosit ve makrofajlarda ağırlıklı olarak bulunur [10-11]. ADA'nın hücrel bağışıklık sistemiyle ilgili bir marker olarak bulunmasından ve bütün vücut doku ve sıvılarında yaygınlığından dolayı tüberkülozda da bir marker olabileceği düşünülmüştür ve bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur [9,12]. Total ADA değerinin başka hastalıklarda da pozitif olması, tanıyı güçlendirmek için izoenzimlerinin kullanılmasını teşvik etmiştir.

Bu çalışma, tüberküloz plörezi tanısında plevra sıvısındaki ve serumdaki total ADA ve izoenzimlerinin tanı ne kadar güvenli olarak kullanılacağını araştırmak için planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Haziran 2000 ile Ocak 2001 tarihleri arasında SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi ve SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniklerine başvuran, kesin tanıları konulmuş 121 plevral efüzyonlu hasta değerlendirildi. Hastalardaki plevral efüzyon., fizik muayene, PA ve lateral akciğer grafisiyle tespit edildi.

Tanı yöntemi

Plevra sıvıları önce Light kriterlerine göre transüda ve eksüda olarak ayrıldı. Plevra sıvısı; 1) plevra sıvısı protein değeri/serum protein değeri 0.5'ten büyükse, 2) plevra sıvı LDH değeri/serum LDH değeri 0.6'dan büyükse, 3) plevra sıvı LDH değeri 200U üzerindeyse ya da serum değerinin 2/3'ünden yüksek ise 3 kriterden en az birinin varlığında eksüda kabul edildi.

Transüda niteliğinde sıvısı olan hastalardaki nedenlerden, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozundaki tanı; klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarına göre konuldu.

Eksüda niteliğindeki sıvılarda, tüberkülozda tanı; basilin saptanması ya da sıvı ve/ya da plevral biyopsilerinden tanıya ulaşıldı. Malign plevral efüzyonlarda tanı plevra sıvısı ya da biyopsisi ile konuldu. Ampiyem, parapnömonik efüzyon ve pulmoner emboliye bağlı plevral efüzyonlarda tanıya laboratuvar ve sitolojik tetkikleri ve akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ve derin ven trombozu için doppler ultrasonografiyle gidildi.

ADA tayini

ADA ve izoenzimlerinin tayini için Guisti ve Galanti kolorimetrik metodu kullanıldı [13]. Total ADA, adenozini deaminaze ederek inozine ve ADA₁, 2'-deoxyadenozini deamineze ederek 2'-deoxyinozine dönüştürürken amonyak

açığa çıkartır. Açığa çıkan amonyak Berthelot reaksiyonu ile tayin edilir; amonyak alkali solüsyonda fenol ve sodyum hipoklorit ile mavi renkli indofenol'ü oluşturur.

Bu reaksiyonlar sonucu oluşan renk amonyak konsantrasyonu ile doğru orantılı olup spektrofotometre ile 630 nm'de distile suya karşı okundu. Her seride bir reagent blank, adenozin blank, 2'-deoxyadenozin blank ve bir numune blank hazırlandı. Total ADA ve ADA₁ hesaplandı. Tahmini ADA₂ aktivitesi total ADA'dan 2'-deoksiadenozin deaminazın (ADA₁) çıkarılması ile bulundu.

Eşik değerleri olarak literatüre uygun olarak plevra sıvısında ve serumda sırasıyla total ADA için 45 ve 25 U/L, ADA₁ için 25 ve 7 U/L ve ADA₂ için 40 ve 14 U/L alındı [11,14-17].

Bu çalışmada student t test, tanımsal istatistik metodu ve tanısal duyarlılık testi, tanısal özgüllük testi, negatif prediktif değer testi ve pozitif prediktif değer testi kullanıldı.

BULGULAR

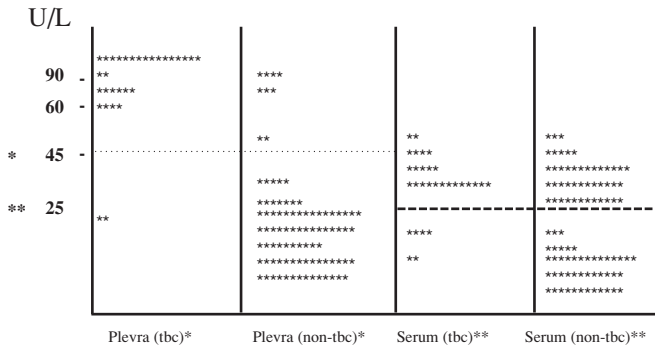
Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın, 99'u erkekti (%82) ve 16 ile 84 arasında olan yaş ortalaması 51.7±16.9'du. Hastaların klinik tanılarına göre dağılımı Tablo I'dedir. Tüberküloz grubunda, tüberküloz olmayan grubunda yapılan ortalama ADA tayinleri Tablo II'dedir.

Plevra sıvısındaki ADA₁ için tüberküloz grubundaki 3'ünde eşik değerin altında, tüberküloz grubundaki 9'unda eşik değerin üstünde bulundu. ADA₂ için tüberküloz grubundaki 4'ünde eşik değerin altında, nontüberküloz grubunda ise 6'sında eşik değerinin üzerindeydi. Bu çalışmadaki 6 parapnömonik hastanın 2'sinde total ADA ve ADA₂ ve bunlardan birinde ADA₁ yüksek bulundu. Biri akciğer epidermoid kanser, diğeri midenin lenfoma metastazı olan 2 hastada total ADA, adenokarsinomlu bir hastada ADA₁ değeri yüksek bulundu. Nontüberküloz grubundaki transüdalı hastaların tümünde ADA ve izoenzimlerin değerleri eşik değerin altındaydı. Yalnız eksüda grubuna göre bakıldığında da izoenzimlerin tıpkı bütün kontrol grubu gibi tanı değerini artırıcı bir etkisi görülmedi. Total ADA değerinin asıl yükselmesinin sağlayanın, ADA₂ izoenzimi olduğu tespit edildi. Plevra sıvısındaki ve serumdaki total ADA değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Serumda ADA₁ değerlerine göre tüberküloz grubunda 7'sinde eşik değerin altında, nontüberküloz grubunda ise 56'sında eşik değerin üzerinde bulundu. ADA₂ değerine göre tüberküloz grubunda 7'sinde eşik değerin altında nontüberküloz grubunda ise 42'sinde bu değerin üzerinde bulundu. Tüm duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değerler ve pozitif prediktif değerler Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların klinik tanılarına göre dağılımı

Klinik tanı	Hasta sayısı n: 121	(%)
Transüda	n: 34	%28
Konjestif kalp yetmezliği	25	20.6
Kronik böbrek yetmezliği	7	5.7
Karaciğer sirozu	2	1.6
Eksüda	n: 87	%72
Tüberküloz plörezi	30	24.7
Malign plörezi		
Küçük hücreli kanser	3	2.4
Epidermoid kanser	10	8.2
Adeno kanser	14	11.5
Metastatik kanser	8	6.6
Malign mezotelyoma	3	2.4
Parapnömonik plörezi	6	4.6
Ampiyem	9	7.4
Pulmoner emboli	2	1.6
Travmatik plörezi	1	0.8
Benign plevral asbestozis	1	0.8



Şekil 1. Tüberküloz ve nontüberküloz grubundaki plevra sıvısındaki ve serumdaki total ADA değerleri. *Plevra sıvısındaki eşik değeri, **Serum eşik değeri.

Tablo II. ADA ve izoenzimlerinin 2 grupta karşılaştırılması			
	Tbc plörezi n=30	Non-Tbc plörezi n=91	p değeri
Plevra			
ADA p U/L	111.32 ± 36.27	19.89 ± 17.49	<0.05
ADA ₁ U/L	37.7 ± 13.9	8.01 ± 7.57	<0.05
ADA ₂ U/L	71.7 ± 31.9	12.01 ± 11.81	<0.05
Serum			
ADA U/L	37.53 ± 16.41	24.22 ± 13.01	<0.05
ADA ₁ U/L	14.88 ± 14.16	9.4 ± 6.76	<0.05
ADA ₂ U/L	23.9 ± 13.34	14.98 ± 10.92	<0.05

Tablo III. Test sonuçlarının istatistiksel değerleri						
	Plevra sıvısında			Serumda		
	T-ADA	ADA ₁	ADA ₂	T-ADA	ADA ₁	ADA ₂
Duyarlılık değeri	93	90	87	80	77	77
Özgüllük değeri	95	95	96	43	31	48
NPD	98	96	95	85	78	85
PPD	88	87	89	41	29	35

NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer.

TARTIŞMA

Bu çalışmada tüberküloz plörezi tanısında, total ADA ve izoenzimlerinin plevra sıvısında tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %90'lar gibi çok yüksek olarak bulunurken, serumda bu değerlerin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü plevra sıvısındaki değerler kadar yüksek bulunamadı.

Yeni tanısal metotların varlığına rağmen, plevra efüzyonların %20'sinin etyolojik nedeni hâlâ bilinmemektedir [18]. Bu tanı alanında yapılan antijen-60 gibi serolojik ça-

lışmalarda tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bulunmamıştır [19]. ADA tayini ilk kez 1970'te akciğer kanserleri için bir diagnostik marker olarak önerildi [20]. 1973'te de Piras ve Gakis tüberküloz menenjitli hastalarda ADA enzim aktivitesinin BOS'ta yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar tarafından 1978 yılında ADA değerinin plevral efüzyonda da yüksek olduğu gösterildikten sonra bu konuda birçok araştırma yapılmıştır [10-13].

Plevra sıvısında total ADA ile yapılan çalışmalarda tüberküloz plörezi hastalarda yüksek tanısal duyarlılık (%81-100) ve özgüllük bulunmuştur (%83-100) [6-7]. Birçok çalışmada tüberküloz plörezi hastalarda total ADA'nın tanısal eşik değeri 40-70 U/L arasında alınmıştır [14-15]. Eşik değerin farklı alındığı çalışmalarında Baneles ve arkadaşları, tüberküloz plöreziyi ayırt etmede eşik değeri 70 U/L almışlar, ancak total ADA'nın tanısal duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %96 bulmuşlardır [21]. Burges ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu değer 50U/L olarak alınmış, tanısal duyarlılık %91 ve özgüllük %81 olarak bulunmuştur [22]. Bu çalışmada da plevra sıvısında total ADA'nın eşik değeri 45 U/L alındı ve tanısal duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %95 gibi yüksek değerlerde bulundu.

Shıbakagi ve arkadaşları ADA₁ ve ADA₂'yi tüberküloz plörezi hastalarda yüksek bulmuşlar ve total ADA'daki yüksekliğin en büyük payının ADA₂ düzeyindeki artışa bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. ADA₂'nin plevra boşluğuna geçmesinin kolay oluşu, bunun nedeni olarak düşünülmüştür [12]. Bu konudaki diğer bir çalışmada Ungerer ve arkadaşları, bu artışın ADA₂'den kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Parapnömonik efüzyonlardaki ya da ampiyemdeki total ADA artışından en çok ADA₁ izoenzimi sorumludur [23]. Bizim çalışmamızda da bu yüksekliğin en büyük payının ADA₂'ye ait olduğu bulunmuştur. ADA'nın tüberküloz dışı hastalıklarda (örneğin pnömoni, ampiyem, hematopoetik orjinli maligniteler, romatoid artrit ve SLE'ye bağlı plevral efüzyonlarda) yüksek olabileceği bildirilmiştir [24]. Anton ve arkadaşları, ampiyem ve malign mezotelyomada ADA aktivitesinin yüksek olduğunu saptamışlar ve bunun tüberküloz ayırımında kullanılamayacağını belirtmişlerdir [25]. Bizde de parapnömonik efüzyonlu hastaların yarısında ADA ve izoenzimlerini yüksek olarak tespit ettik.

ADA ve izoenzimlerinin ölçülmesinin ve bunların birbirlerine oranlarının tanıya avantaj getirdiğiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır [11,26-27]. Bu izoenzimlerden özellikle ADA₂'nin tanı değerliliğini artırmada bir üstünlük sağladığı ortaya konmuştur. Valdes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ADA₂ izoenziminin tüberkülozun tanısında daha önemli olduğu, ancak bu artışın total ADA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur [10]. Bu çalışmada da izoenzimleri, tüberküloz grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmamıza rağmen ölçülmesinin tanıya ayrı bir avantaj getirmediği görüldü.

Bu çalışmada, plevradaki ADA ve izoenzimlerinin artışı gibi serumlarında da plevra sıvısındaki artış kadar olmasa da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu artışın önemi, plevra sıvısı alınamayan hastalarda tanıya yardımcı olabilmesinden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda serumdaki ADA ve izoenzimlerinin tüberküloza karşı tanısallık duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olarak bulundu. Bunun yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [16-17].

Bu çalışmada, tüberküloz plörezi plevra sıvısındaki total ADA değerinin tüberküloz tanısında çok önemli bir marker olduğunu, fakat izoenzimlerin ve serum ADA ve izoenzimlerinin tanıya ek bir katkısı olmadığını önerecek bulgulara ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Balcı K, Göğüs Hastalıkları. 3. Baskı, Atlas Kitabevi. Konya 1993.
2. Özemi M. Plevra Tüberkülozu. İn: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Ankara: Emel Matbaası; 1991:151-3.
3. Numanoğlu N, Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2. Baskı, Antıp A.Ş. Yayınları. Ankara 2001.
4. Çelikoğlu S, Demirci S, Karayel T ve ark. Tüberküloz plörezi hastalarında iğne biyopsisi ile alınan plevra dokusundan yapılan tüberküloz basili kültürlerinin tanı değeri. Solunum 1982;7:214-8.
5. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Pleural Effusion. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Volume IV. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999:2739-70.
6. Maerders G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax 1991;46:96-9.
7. Valdes L, San-Jose E, Alvarez D et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993;103:458-65.
8. Wilson DK, Rudolph FB, Quirocho FA. Atomic structure of adenosine deaminase complexed with a transition-state analog: understanding catalysis and immunodeficiency mutations. Science 1991;252:1278-84.
9. Bartın B, Weyden VD, Kelley VN. Human adenosine deaminase: distribution and properties. J Biol Chem 1976;251:5448-56.
10. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J 1996;9:747-51.
11. Güngör M, Cerci M, Güngör I. Determination of adenosine deaminase activity and it's isoenzymes for diagnosis of pleural effusions: Respiratory 2000;5:321-4.
12. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H et al. Adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusion. J Clin Lab Med 1996;127:348-52.
13. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusion: an aid to differential diagnosis. Br Med J 1978;2:1751-2.
14. Ocana J, Martinez Vazquez JM, Segura RM et al. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 1983;84:51-3.
15. Burgess LJ, Martitz FJ, Le Roux J, Taljaard JJF. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. Thorax 1995;50:672-4.
16. Ellis G, Goldberg DM. A reduced nicotinamide adenine dinucleotide-linked kinetic assay for adenosine deaminase activity. J Lab Clin Med 1970;76:507-17.
17. Muraoka T, Katsuramaki T, Shiraishi H, Yokoyama MM. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. Anal Biochem 1990;187:268-72.
18. Sahn SA. The Pleura. Am Rev Respir Dis. 1988;138:184-234.
19. Kula Ö. Tüberküloz plörezinin serolojik tanısında mikobakteriyel antijen 60'ın yeri [Tez]. İstanbul: SSK Süreyyapaşa Eğitim Hastanesi; 1993.
20. Nishihara H, Akedo H, Okkada H et al. 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.
21. Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest 1991;99:355-7.
22. Burgess U, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Chest 1996;109:414-9.
23. Ungerer J, Ooshuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and it's isoenzymes in tuberculous effusions. Chest 1994;106:33-7.
24. Peterson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. Acta Med Scand 1984;215:299-304.
25. Van Keimpema ARJ, Sleats EH, Wagenaar JMP. Adenosine deaminase not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur J Respir Dis 1987;71:15-8.
26. Rodriguez EP, Perez Walton IJP, Hernandez JS et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. Respir Med 1999;93:816-21.
27. Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:831-85.