

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİDE TANI YÖNTEMLERİ

Uzm.Dr. Pelin Duru ÇETİNKAYA

Prof.Dr. Nusret Karasu Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Adana, Türkiye

e-posta: pelindurucetinkaya@hotmail.com

Tüberküloz (tbc), dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden birisidir. Tedavisiz kalan olgular genellikle spontan rezolüsyona uğrarlar ancak bu olguların %65'inde 5 yıl içinde aktif akciğer tbc yada ekstrapulmoner formların geliştiği saptanmıştır. Antitüberküloz tedaviyle bu formların gelişimini önlemek mümkündür. Bu nedenle tbc plörezi tanısının konulması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir (1-5).

Radyoloji: Tbc plörezi sıvı genellikle tek taraflıdır. Literatürlerde %56-%58 oranlarında sağ tarafta saptanmıştır (6-9). Bilateral sıvı nadir görülür, %1.6-2.4 oranında bildirilmiştir (7,9). Nadiren masif sıvı birikimi izlenmektedir. İkiyüzdört tbc plörezi hastasının analiz edildiği bir çalışmada plevral sıvı miktarının %82 oranında akciğer grafisinde bir hemitoraksın üçte ikisinden az olduğu belirtilmiştir (7). Olguların %17-40'ında parankimal odak saptanabilir (7,9-13). Yapılan çalışmalar akciğer grafisi ile görüntülenemeyen parankim lezyonlarının saptanmasında toraks bilgisayarlı tomografisinin duyarlılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (8,12-17). Tanıda rutin kullanılacak bir yöntem olmamasına karşın toraks bilgisayarlı tomografisi parankim lezyonlarının, loküle sıvı ve ampiyemin saptanmasında yararlı olmaktadır. Toraks ultrasonografisi plevral septaların ve kalınlaşmaların yerini belirler ve plevral girişimlere rehberlik eder (18,19).

Tüberkülin cilt testi: Tüberkülin cilt testinin negatif olması tbc plörezi tanısını dışlamaz. İmmünsüpresyonu olmayan olguların yaklaşık %20-30'unda cilt testi negatif saptanmaktadır (6,20-22) Tüberkülozun sık görüldüğü ülkelerde uygun klinik ve sıvı özelliklerinin bulunduğu olguların yorumlanmasına katkıda bulunabilir.

Plevral sıvının analizi: Tbc plörezi sıvı seroanginöz görünümündedir. Eksuda özelliğinde olup lenfosit hakimiyeti izlenmektedir. Erken dönemde polimorfonüveli lökosit hakimiyeti saptanabilir. Ancak tekrarlayan torasentezlerle lenfositlerin dominant hücre haline geçtiği görülmektedir. Mezotel hücreleri %5'den daha az saptanmaktadır. Plevral sıvı protein konsantrasyonu genellikle 5g/dl'den fazla, plevral sıvı glukoz düzeyi 60mg/dl den azdır. Plevral sıvı pH ı genellikle 7.30-7.40 arasında nadiren 7.30 altındadır (5,6,20,22-26).

Bakteriyolojik yöntemler: Tbc plözünün kesin tanısı plevral sıvı yada plevral biyopside M. Tuberculosis in identifikasyonu yada plevral biyopside kazeöz granülomların varlığına dayanır. Patogenez özelliği nedeniyle plevral sıvının direkt mikroskopik incelemesinde basil nadir görülür. Sıvının direkt mikroskopik incelemesi ile pozitiflik oranı %3 ile 8 arasında değiştiği bildirilmektedir (27-29). Bu nedenle sıvının direkt mikroskopisi rutin olarak önerilmemektedir (20,24). Plevral sıvı kültür duyarlılığının %12-70 arasında değiştiği, sıvının yatak başı inokulasyonu ve radyometrik ya da nonradyometrik sıvı kültür sistemlerinin (BACTEC, MB/BacT, MGIT) kullanılması ile tanısız verimliliğin arttığı bildirilmiştir (29-32). Tbc ampiyemde direkt bakı ile pozitif saptama oranı da oldukça yüksektir. Ayrıca HIV pozitif hastalardaki plevral sıvı ve balgamın mikrobiyolojik tanısız verimliliği seronegatif hastalara kıyasla daha fazla saptanmıştır. Plevral sıvı kültürünün dezavantajı geç sonuç vermesidir ancak basilin kültürde üretilmesi günümüzde ilaç direnç probleminin önemi nedeniyle vazgeçilmemesi gereken bir yöntemdir (22).

Plevral dokunun direkt mikroskopik incelemesinde %30 oranında basil pozitifliği saptanmakta ve kültüründe ise %65 oranında M.tuberculosis üretilmektedir (5,7). Balgam direkt bakışı ve kültürü parankimal tutulumun eşlik etmediği durumlarda bile ihmal edilmemesi gereken testlerdir. Yapılan bir çalışmada indükte balgam direkt bakışı %12, kültür pozitifliği %52 oranında saptanmıştır (22).

Histopatolojik tanı: Tbc plörezi, plevranın histopatolojik özelliği genellikle kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomatöz inflamasyondur. Pariyetal plevrada granülomların varlığı öncelikle tbc plöreziyi düşündürmelidir. Sarkoidozis, fungal hastalıklar, tularemi, romatoid plörezi granülomatöz plörite neden olur ancak granülomatöz plöritli hastaların %95'den fazlasında etken tüberküloz dur (20). Kapalı plevra biyopsisi ile granülomların saptanma oranı %50-80 arasında bildirilmiştir. Torakoskopi ile görerek biyopsi almanın tanısasal değeri kapalı biyopsiye göre daha fazladır (%95-%98). Lokal anestezi ile torakoskopi yüksek tanısasal değere sahip olması nedeniyle tbc düşünülen hastalara güvenle uygulanabilir (33-36) Diacon ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada torakoskopinin tanıda en doğru ancak en pahalı yöntem olduğunu saptamış ve insidansın yüksek olduğu bölgelerde finansal kaynakların sınırlı olması nedeniyle tanı için alternatif ucuz ve uygun tanısasal yöntemlere ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır (37).

Diğer tanısasal yöntemler: Plevral dokunun bakteriyolojik ve histopatolojik yöntemlerle birlikte incelemesi ile tanısasal verimlilik %90'nın üstüne çıkmaktadır (7,24,38). Ancak tüm invaziv ve noninvaziv yöntemlere rağmen halen %15-20 oranında hastaya tanı konamamaktadır. Bu nedenle daha az invaziv, daha hızlı sonuç veren, kolay uygulanabilen, maliyeti düşük laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir (39).

Adenozin Deaminaz (ADA): Tanıda son yıllarda en çok araştırılan ve en fazla klinik deneyime sahip olunan testtir. Adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Aktive lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden salgılanan nonspesifik inflamasyon belirteçlerdir. Tbc plörezi, diğer eksüdalara oranla çok daha yüksek ADA düzeyi saptanmaktadır. Parapnömonik plörezi, ampiyem, romatoid plörezi, sistemik lupus eritematozis ve özellikle hemopoetik orjinli neoplazmlarda da yüksek ADA düzeyi görülebilir. ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi belirlenmiştir. ADA1 tüm hücrelerde mevcuttur. ADA1m ve ADA1c olmak üzere iki dimere ayrılır. ADA2 ise esas olarak monosit/makrofaj aktivasyonunu gösterir ve özellikle tüberkülozda yüksek düzeyde saptanmaktadır. Tbc plörezi dışındaki eksudatif efüzyonlarda yükselmiş ADA düzeyinin kaynağı ADA1'dir (22,24). Çalışmalarda kabul gören cut-off düzeyi 47-60 U/L arasında bildirilmiştir ve yaygın şekilde kabul gören cut-off değeri 40U/L dir (22,40-43). Plevral sıvı ADA düzeyinin 70 IU/L nin üzerinde olması, tbc

açısından yüksek tanısasal verimliliğe sahiptir. Düşük ADA düzeyi tbc plörezinin başlangıç döneminde saptanabilir ve tekrarlayan torasentezlerde düzeyin arttığı görülmüştür bu nedenle düşük ADA düzeyi tbc tanısını dışlayamamaktadır (29). İkibinyediyüzdoksanaltı tbc plörezi ve 5297 tbc plörezi dışındaki efüzyonlu hastaları kapsayan 63 çalışmanın metaanalizinde, plevral ADA'nın sensitivitesi %92 ve spesifisitesi %90 olarak bildirilmiştir (44).

Tbc plörezi tanısında ADA'nın değeri toplumun tbc prevalansı ile yakından ilişkilidir. Prevalansın yüksek olduğu toplumlarda testin sensitivite ve spesifisite değerleri yüksektir. Buna karşın prevalansın düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı yükselmekte, testin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri düşmektedir. Buda malignite gibi gerçek etyolojilerin tanısını geciktirmektedir (24,45,46). ADA izoenzim tayini ile yalancı pozitif ve negatiflik probleminin üstesinden gelinebilir. ADA1 /total ADA oranının ve ADA2 düzeyinin tüberkülozu parapnömonik ve malign efüzyonlardan ayırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (47,48). Ancak izoenzim tayini pahalı bir yöntemdir ve olguların büyük kısmında izoenzim ayırımına gitmeye gerek kalmamaktadır (20). Atalay ve ark. yaptıkları çalışmada plevral sıvı ADA cut-off değeri 35 U/L iken; ADA sensitivitesi %84.7, spesifisitesi %91.1, plevral sıvı /serum ADA'nın cut-off değeri 1.4 iken; sensitivitesi %80.6, spesifisitesi %84.4 olarak saptamış ve tanıda plevral sıvı/serum ADA oranının tek başına plevral sıvı ADA ya üstün olmadığı ancak plevral sıvı ADA ile birlikte plevral sıvı/serum ADA oranının birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivitenin arttığı, spesifisitenin azaldığını bildirmiştir (49).

ADA ile birlikte sıvıda lenfosit/nötrofil (L/N) oranının ölçümü testin spesifisitesini arttırabilmektedir. Burgess ve ark. yaptıkları çalışmada ADA'nın cut-off değeri 50U/L olarak alındığında tbc için sensitivite %91, spesifisite %81; plevral sıvı ADA düzeyi 50 U/L nin üzerinde ve plevral sıvı L/N oranı 0.75 in üstünde olması halinde sensitivite %88, spesifisite %95 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tüberküloz plörezi olgularda ADA aktivitesinin en yüksek olduğu saptanmış ve parapnömonik sıvılarda da bazen yüksek ADA değerlerinin bulunabileceği belirtilmiştir. Bu durumda tbc ile parapnömonik plörezi ayrımında tek başına ADA aktivitesi yerine plevral sıvı L/N oranı ile birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı öne sürülmüştür. Tbc plörezi, hakim olan hücre T lenfositler iken parapnömonik efüzyonlarda nötrofiller baskın olup L/N oranı 0.75 in altında olduğu saptanmıştır (41). Bu çalışmadaki veriler başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (43,50).

Tbc prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, tbc ile uyumlu kliniği ve plevral sıvı ADA düzeyi (≥ 47 U/L) yüksek olan olgulara plevral biyopsiye gerek kalmadan antitüberküloz tedavinin başlanabileceği bildirilmektedir (42).

İnterferon gama (IFN): Aktif CD4 T-lenfositlerden salgılanan ve makrofajların mikobakterisidal aktivitesini arttıran bir sitokindir. Bir çok çalışma tbc plöreziye IFN düzeyinin arttığı gösterilmiştir (50-55). Yediyüzsekseniki tbc plörezi ve 1319 tbc dışı plevral efüzyonlu hastayı kapsayan 22 çalışmanın metaanalizinde IFN sensitivitesi %89, spesifitesinin %97 olduğu saptanmıştır (51). Bu testin parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli, malign efüzyon ve otoimmün hastalıklara bağlı plözelerde yüksek bulunması spesifiteyi düşürmektedir. SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda IFN düzeyi serumda da yüksek saptanmaktadır oysa tbc plözeli hastalarda serum IFN düzeyinin çok düşük olduğu bilinmektedir (50,52). Köktürk ve ark. plevral sıvı /serum IFN oranının, plevral sıvı IFN düzeylerine kıyasla daha düşük sensitiviteye ancak daha yüksek spesifiteye sahip olduğu her iki parametrenin birlikte kullanılması ile sensitivite ve spesifitenin %100'lere ulaştığı ve tüberküloz plörezi, nontüberküloz plörezi ayırımının yapılabileceğini göstermişlerdir (52). IFN'nin sensitivitesinin ve spesifitesinin ADA dan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen pahalı bir yöntem olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (20,24).

Makrofajlar, nötrofiller, epitelioid hücrelerden salgılanan lizozim tbc plöreziye yüksek saptanmıştır. Plevral sıvı/ serum lizozim oranında tanıda yararlı bir test olduğu ADA ve INF ile karşılaştırıldığında daha az tanısal değere sahip olduğu belirtilmiştir ve bu nedenle de rutin kullanımı önerilmemektedir (20,24).

Tbc plörezi tanısında son yıllarda sıvıda mikobakteriyel antijenlerin ve antikörlerin tanısal değeri araştırılmış, sıvıda antikor düzeyleri yüksek saptanmakla birlikte sensitivite ve spesifitesinin yeterli olmaması nedeniyle klinik kullanımı önerilmemiştir (20,24).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) mikobakteriyel DNA'nın amplifikasyonuna dayanan hızlı ancak pahalı bir yöntemdir. Günümüzde bu yöntemde rutin kullanımı önerilmemektedir ancak araştırmalar için düşünülebileceği bildirilmektedir (20,24,56). Dheda ve ark. INF tarafından indüklenebilen IP-10 proteininin tüberküloz plöreziye, nontüberküloz plörezi den anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. IP-10'nun umut vaat edici bir tanı belirteci olabileceğini ancak klinik kullanımı için büyük çapta çok merkezli çalışmalar gerektiğini vurgulamışlardır (57).

Ayrıca tbc plörezi tanısında neopterin, leptin, TNF- α , kompleman aktivasyon ürünleri, prokalsitonin, chitotrisidase, C-reaktif protein ile yapılmış çalışmalar olup bu belirteçler ile ilgili sınırlı bilginin olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (58).

Tbc plöreziye tanısal belirteçler her zaman sonuç vermediği için son yıllarda bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Porcel ve ark. iki skorlama modeli üzerinde çalışmışlardır. Birinci modelde; plevral sıvı ADA, yaş, ateş, sıvı eritrosit sayısına bakarak puan vermişler, skor ≥ 5 ise sensitivite %95, spesifite %94 olarak saptamışlardır. İkinci modelde ise yaş, ateş, sıvı eritrosit sayısı, malignite öyküsünün olmaması, plevral sıvı protein, plevral sıvı/serum LDH oranına bakılarak puanlama yapılmış ve skor ≥ 6 ise sensitivite %97 spesifite %91 olarak bildirilmiştir (59). Klinik özellikler ve basit, ucuz tanısal testler kullanılarak tbc plörezi tanısında kullanılacak bir çok model geliştirilebilir.

Sonuç olarak;

1. Plevral dokunun bakteriyolojik ve histopatolojik yöntemlerle birlikte incelemesi ile tanısal verimlilik %90'ın üstüne çıkmaktadır.
2. Plevral sıvı ve/veya dokunun kültürde üretilmesi günümüzde ilaç direnç probleminin önemi nedeniyle vazgeçilmemesi gereken bir yöntemdir.
3. Tbc plörezi tanısında halen ideal bir tanı yöntemi yoktur. Araştırılan tanısal belirteçlerden ADA ve INF en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahiptir. ADA'yı içeren kombinasyonlar başta olmak üzere testlerin kombinasyonu tek başına herhangi bir teste göre daha tanısal görünmesine rağmen skorlama sistemlerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. *Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financy, Genova, Switazarland.WHO 2006: 242.*
2. *World Health Organisation. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Switzerland WHO/ CDC/ TB/ 2001.287.*
3. *Catena E, De Simone G, Caramori G, Ciaccia A. Extrapulmonary tuberculosis. In: Wilson R. Ed. Tuberculosis. Sheffield, ERS Journals Ltd 1997: 175-94.*
4. *Valdes L, Alvarez D, Valle JM et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996; 109: 158-62.*
5. *Aktoğu S. Tüberküloz plörezi. Solunum 2002; 4: (Ek 1): 127-31.*
6. *Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63: 88-92.*
7. *Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-21.*
8. *Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. Chest 2006; 129: 1253-8.*
9. *Yılmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, ve ark. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 164-7.*
10. *Akyıldız L, Yıldız T, Ateş G, ve ark. Tüberküloz plözeli 128 olgunun değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34: 191-4.*
11. *Ak G, Alataş F, Metintaş M, ve ark. Tüberküloz plözeli olguların genel özellikleri. Toraks Dergisi 2002; 3: 45-51.*

12. Uçar ZZ, Çakan A, Dereli Ş ve ark. Tüberküloz plörezi olgularında parankim lezyonu sıklığının yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisi ile araştırılması. *Solunum* 2002;4: 437-42.
13. Mihmanlı A, Özşeker F, Baran A, ve ark. Tüberküloz plörezili 105 olgunun değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004;52:137-44.
14. Moon WK, Kim WS, Kim IO, et al. Complicated pleural tuberculosis in children: CT evaluation. *Pediatr Radiol* 1999;29:153-7.
15. Hulnic DH, Naidich DP, Mac Cauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology* 1983;149:759-65.
16. Çakmak F, Işık S, Akkurt I ve ark. Tüberküloz plörezili hastalarda bilgisayarlı tomografi ile parankim lezyonunun araştırılması. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3: 267-7.
17. Gürkan UÖ, Akbak R, Zeydan E ve ark. Tüberküloz plörezili olgularda bilgisayarlı toraks tomografisi bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 153-6.
18. Frank W. Tuberculous pleural effusions. In: Rossi A.ed. *Pleural Diseases*. *Eur Respir Mon*, 2002; 22: 219-33.
19. Iseman M.D. *Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu*. Çeviren Özkara Ş. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 145-97.
20. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. *Pleural Diseases*. Philadelphia. Williams Wilkins, 2001; 182-95.
21. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K ve ark. Plevra tüberkülozunun epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri (673 olgunun analizi) 20.yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Uludağ Üniversitesi Yayınları 1995.
22. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009; 187: 263-70.
23. Porcel-Perez JM, Vives Soto M, Esquerda Serrano A, et al. Cutoff values of biochemical tests on pleural fluid: their usefulness in differential diagnosis of 1040 patients with pleural effusion. *An Med Interna* 2004; 21: 113-7.
24. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-7.
25. Calnan WL, Winfield BJO, Crowley MF, et al. Diagnostic value of the glucose content of serous pleural effusions. *Br Med J* 1951; 1239-40.
26. Barber LM, Mazzadi L, Deakins DD, et al. Glucose level in pleural fluid as a diagnostic aid. *Dis Chest* 1957; 31: 680-7.
27. Özemesi M. Tüberküloz plörezisi. In: Gözü O, Köktürk O; eds. *Plevra Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2003:133-8.
28. Rodriguez EP, Castro DJ, Light RW. Effusions from tuberculosis. In: Light RW, Lee YCG; eds. *Textbook of pleural diseases*. 1 st ed. London: Arnold; 2003:329-44.
29. Gopi A, Madhavan SM, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-9.
30. Rodriguez EP, Castro DJ, Light RW. Effusions from tuberculosis. In: Light RW, Lee YCG; eds. *Textbook of pleural diseases*. 1st ed. London: Arnold; 2003: 329-44.
31. Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusion: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991; 46: 96-9.
32. Yalçın YA, Erer OF, Biçmen C, ve ark. Tüberküloza bağlı plevra sıvılarının yatakbaşı BACTEC sıvı besiyerine inokülasyonunun tanısallık verimliliği. *Toraks Dergisi* 2005; 6: 37-43.
33. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders*. New York: Raven Press, 1989: 29-44.
34. Selçuk T. İnvaziv Tanı Yöntemleri-1 Torasentez, Plevra biyopsisi, Torakoskopi. In: Gözü O, Köktürk O; eds. *Plevra Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2003: 92-101.
35. Sakuraba M, Masuda K, Hebisawa A. et al. Thoracoscopic pleural biopsy for tuberculous pleurisy under lokal anesthesia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12: 245-8.
36. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28: 409-21.
37. Diacon A.H, Van de Wal B.W, Wyser C. et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-91.
38. Morehead RS. Tuberculosis of the pleura. *Southern medical journal*. 1998; 91: 630-6.
39. Trajman A, Pai M, Dheda K. et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J* 2008; 31: 1098-106.
40. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9:747-51.
41. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996 Feb;109:414-9.
42. Valdés L, Alvarez D, San José E. et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*. 1995 Jun; 50: 600-3.
43. Yurdakul M, Gözü A, Boyacı H, ve ark. Eksudatif plörezilerde pleval sıvı adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi ve lenfosit/nötrofil oranının birlikte kullanılmasının ayırıcı tanıdaki değeri. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 1-8.
44. Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102: 744-54.
45. Light RW. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Arch Intern Med* 1998; 158:1967-8.
46. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001; 120: 334-6.
47. Perez-Rodriguez E, Perez Walton JJ, Sanchez Hernandez JJ, et al. ADA1/ADA2 ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
48. Görgüner M, Cerci M, Görgüner İ. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000; 5: 321-4.
49. Atalay F, Ernam D, Hasanoğlu HC. Tüberküloz ve Tüberküloz Dışı Plevral Efüzyonda Plevral Adenozin Deaminaz (pADA), Serum Adenozin Deaminaz (sADA) ve Plevra/Serum Adenozin Deaminaz (p/s ADA) Oranının Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17: 25-9.

50. 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.
51. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest*. 2007 Apr; 131: 1133-41.
52. Köktürk O, Ekim N, Fırat H. ve ark. Tüberküloz plörezide plevra sıvısı/ serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi*. 2000;1:30-4.
53. Poyraz B, Kaya A, Çiledağ A. ve ark. Tüberküloz plörezide plevral sıvı gama interferon düzeyinin tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2004;52:211-7.
54. Akarca T, Çırak K, Tatar D. ve ark. Tüberküloz plörezilerinde plevral sıvı gama interferon düzeyinin tanısal değeri.
55. Krenke R, Safianowska A, Paplinska M. et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools in tuberculous pleurisy. *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59: 349-60.
56. Morehead RS. Tuberculosis of the pleura. *South Med J*. 1998 Jul; 91: 630-6.
57. Dheda K, Van-Zyl Smit RN, Sechi LA. et al. Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting. *PLoS ONE* 2009; 4: e4689.
58. Çiledağ A, Çelik G. Tüberküloz plevral efüzyonlarda tanısal belirteçler. *TTD Plevra Bülteni*. 2008.; 2: 70-80.
59. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit*. 2003; 9: 175-80.