

Tüberküloz Plevral Efüzyonlarda Tanısal Belirteçler

Uzm. Dr. Aydın ÇILEDAG, Doç. Dr. Gökhan ÇELİK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

e-mail: celik@medicine.ankara.edu.tr

Tüberküloz, dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin en sık nedenidir. 2004 yılında tüm dünyada dokuz milyon yeni vaka ve yaklaşık iki milyon ölüm bildirilmiştir. Tüberküloz plörezisi (TP), akciğer dışı tüberküloz formu olarak kabul edilmekte ve akciğer dışı tüberkülozlar içinde lenf bezi tutulumundan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Birçok ülkede eksüdatif plevral efüzyonların en sık nedeni TP'dir. TP insidansı toplumdaki tüberküloz insidansı ile benzerlik göstermektedir ve bu nedenle ülkeler arasında plevral tutulumla ilgili olarak farklı oranlar bildirilmektedir (ABD'de %4, İspanya'da %23). "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) infeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde HIV pozitifliği ile birlikte tüberküloz ve TP olgularında artış izlenmiştir.

PATOGENEZ

TP, genellikle akciğer parankimindeki subplevral yerleşimli kazeöz odağın rüptürü ile tüberküloz antijenlerinin plevral boşluğa ulaşması ve bunu takiben duyarlı CD4 T-lenfositler tarafından yönetilen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişir. TP, hem primer tüberküloz hem de reaktivas-

yon tüberküloz sırasında da gelişebilmektedir. Bir çalışmada, TP'nin %76 oranında primer tüberküloz, %24 oranında da reaktivasyon tüberkülozuna bağlı olarak geliştiği saptanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) antijenlerinin ve çok daha nadir olarak MTB'un plevral boşluğa ulaşması immünolojik ve inflamatuvar bir dizi olayların başlamasına ve TP gelişimine neden olur. Plevral boşluğa yayılan mikobakteri antijenlerine ilk yanıt veren hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller, mononükleer hücrelerin plevral boşluğa göç etmelerini ve burada toplanmalarına neden olur. Bu olayda mezotel hücrelerinin de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Sıvıda 2-5. günler arasında baskın hücreler makrofajlardır. Mikobakteri ve mikobakteri antijenlerini fagosite eden makrofajlar bu antijenleri hücre membranlarında MHC II antijeni ile CD4 T-lenfositlere sunarlar ve IL-1 ile IL-2 salgılayarak T-lenfositleri stimüle ederler. Aktive T-lenfositler de başlıca IFN- γ olmak üzere sitokinler salgılayarak makrofajların mikobakteri öldürme kapasitelerini artırır. İnflamasyonun üçüncü gününden itibaren sıvıda lenfositler görülmeye başlar ve

daha sonra sıvıda lenfosit hakimiyeti gelişir. Lenfositlerin çoğunu T-lenfositler, T-lenfositlerinde büyük bir kısmını CD4 lenfositler oluşturur. TP'de CD4/CD8 oranının ikiden büyük olduğu bildirilmektedir. Plevra boşluğundaki mikobakteri antijenlerinin duyarlı T-lenfositleri ile karşılaşması gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ve sıvı toplanması ile sonuçlanır. Sıvı toplanması, başlıca kapiler permeabilite artışına daha az olarak pleval stomaların obstrüksiyonuna sekonder lenfatik klirensin azalmasına bağlı olarak gelişir.

TANI

TP tanısı sıklıkla plevra sıvısı veya biyopsisinin MTB yönünden mikroskopik analizi veya kültürü ya da plevra biyopsisi histopatolojik incelenmesiyle konulur. Bu konvansiyonel tetkiklerin klinik kullanımlarında önemli zorluklar ya da kısıtlanmalar olduğundan TP tanısında yeni belirteçler araştırılmaktadır. Konvansiyonel bu tanı yöntemleri yeni belirteçlere referans olarak kullanılmaktadır. Tablo 1'de TP sıvı özellikleri gösterilmiştir.

TP'nin kesin tanısı tüberküloz basilinin pleval sıvı ya da pleval biyopsi örneğinde gösterilmesi veya

kültürde üretilmesi ile konulur. Mikroskopik incelemede basil saptanması için basil yoğunluğu 10.000/mL'nin üzerinde gerekmede olup, mikroskopik inceleme hastaların %10'undan azında pozitifdir (1). Plevral sıvı kültüründe üreme saptanması için ise 10-100 canlı basilin olması gerekir, bu nedenle mikroskopik incelemeye göre sensitivitesi daha yüksektir. Plevral sıvı kültür pozitifliği %10-70 arasında değişmekle birlikte birçok seride %30'dan düşük olarak saptanmıştır. Plevral sıvı kültürünün önemli bir dezavantajı geç sonuç vermesidir. Kültür pozitiflik oranlarının, pleval sıvının yatak başı ekimi ve sıvı besiyeri veya BACTEC sistemi kullanılarak artırılabilirliği bildirilmektedir. Ayrıca, radyometrik kültür sistemleri ile konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı sonuç alınmaktadır. Plevra biyopsisi alındığında mutlaka biyopsi materyalinin mikroskopik incelenmesi ve kültürü yapılmalıdır. Plevra biyopsi mikroskopik incelenmesi hastaların yaklaşık %30'unda, kültürü ise %55-80'inde pozitifdir. Tanıda bir diğer yöntem plevra biyopsisinde kazeifiye granülatöz inflamasyonu saptamaya yönelik histopatolojik incelemedir ve %50-90 arasında değişen pozitiflik oranları bildiril-

Tablo 1. TP sıvı özellikleri.

Görünüm	Saman rengi, seröz, nadiren kanlı
Sıvı tipi	Eksüda
Hücre tipi	Lökositler: 1000-5000/mm ³ , %50-90 lenfosit*, < %5 mezotel hücresi**, ender olarak > %5-10 eozinofil
Protein	Genellikle > 5 g/dl
LDH	500-1500 IU/L, kronik dönemde ve ampiyemde artar
Glikoz	Serumdan düşük, kronik sıvı ve ampiyemlerde çok düşük
pH	7.3-7.4, ender olarak < 7.3, hemen hemen asla > 7.4
Mikroskopik tanı	EZN*** yaymada < %10 (+)
Kültür	LJ**** %10-70, kronik reaktivasyon tip hastalıkta tanı değeri yükselir

* ADA ile CD4 T-lenfosit arasında ilişki bildirilmiş olmasına rağmen CD4 T-lenfosit sayısının TP'de tanısız değeri düşük.

**Plevral inflamasyon nedeniyle oluşan fibrin örtü mezotel hücrelerin pleval boşluğa dökülmesini engeller, bu nedenle TP'de sıvı mezotelden fakirdir.

***EZN: Ehrlich-Ziehl-Nielsen.

****LJ: Löwenstein-Jensen.

mektedir. Torakoskopi ve torakoskopik biyopsinin tanısal değeri (%95-98) kapalı biyopsiye göre daha fazladır. TP'li hastalarda balgam veya mide lavaj kültür sonuçları, eşlik eden parankim hastalığının varlığına bağlı olarak değişmektedir ve %0-30 arasında değişen pozitiflik oranları bildirilmektedir. TP'li hastalarda balgam nadir olduğundan indükte balgamın rutin olarak çalışılmasının tanıda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. 113 TP'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sensitivite, indükte balgam için %52, plevral sıvı kültürü için ise %12 olarak saptanmıştır (2).

Plevral sıvı ve biyopsisinin mikroskopik değerlendirmesi ve kültürü ile histopatolojik incelemenin kombinasyonu, mevcut tanı yöntemleri arasında en duyarlı yöntemdir, ancak bu kombinasyon bile hastaların %15-20'sinde sonuç vermemektedir (3). TP'de konvansiyonel yöntemler tanı koymada hala istenilen etkinlikte değildir ve kültürün geç sonuç vermesi ve plevra biyopsisinin invaziv bir yöntem olması gibi önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda TP tanısında birçok yeni, daha az invaziv, hızlı sonuç veren testler ve biyobelirteçler değerlendirilmiştir. Trajman ve arkadaşları bu testleri dört gruba ayırmıştır (3);

1. Nonspesifik inflamatuvar ve immün yanıt belirteçleri.
2. Spesifik immün yanıt belirteçleri.
3. Nükleik asit amplifikasyon testleri.
4. Testlerin kombinasyonuna dayalı skorlama sistemleri.

NONSPEŞİK İNFLAMATUVAR ve İMMÜN YANIT BELİRTEÇLERİ

Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Aktive lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden salgılanan bir nonspesifik inflamasyon belirteçidir. İlk kez 1978 yılında Piras ve arkadaşları TP'de ADA düzeyinin arttığını bildirdikten sonra, TP'de ADA'nın tanısal değerini saptamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır (4). Tablo 2'de

bu çalışmaların tanı değeri gösterilmiştir. Plevral sıvı ADA düzeyinin 70 U/L'nin üzerinde olması yüksek olasılıkla tüberkülozu düşündürürken 40 U/L'nin altında olmasının tüberkülozu neredeyse ekarte ettiği bildirilmektedir (1). Bununla birlikte düşük ADA düzeyi TP tanısını kesinlikle ekarte etmemektedir. Özellikle hastalığın başlangıç döneminde alınan sıvıda ADA düşük düzeyde saptanırken tekrarlayan torasentezlerde düzeyin arttığı görülmüştür. Ancak persistan düşük plevral sıvı ADA düzeylerinin TP tanısını ekarte ettirdiği düşünülmektedir (1). Örneğin; Ferrer ve arkadaşları beş yıl süreyle takip ettiği 40 idiyopatik eksüdatif plevral sıvılı ve ADA'nın 43 U/L'nin üzerine çıkmayan hastaların takibinde hiçbirinde tüberküloz saptamadıklarını bildirdiler.

Greco ve arkadaşlarının 2000 yılından önce yapılmış ve toplam 4738 hastayı kapsayan 31 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, TP tanısında ADA'nın sensitivitesi %92 (%56-100), spesifitesi ise %89 (%55-100) olarak bulunmuştur (5). Aynı çalışmada ADA'nın spesifitesi de değerlendirilmiş ve özellikle yaşlı hastalarda önemli bir ayırıcı tanı nedeni olan maligniteden ayırmada yüksek, ancak paraprnömonik efüzyonlardan ayırmada düşük spesifitede olduğu saptanmıştır.

Histopatolojik tanının referans olarak alındığı 60'ı TP'li toplam 77 plevral efüzyonlu hastanın incelendiği bir çalışmada plevral sıvı ADA, PCR ve IgA testleri değerlendirilmiş ve sadece ADA'nın sensitivitesinin histopatolojiden daha yüksek olduğu saptanmıştır (6).

TP tanısında ADA'nın değeri ülke koşullarına ve tüberküloz prevalansına göre değişir. ADA'nın negatif veya pozitif prediktif değeri hastalık prevalansına bağlıdır. Greco ve arkadaşlarının meta-analizinde prevalansın düşük veya orta olduğu ülkelerde negatif prediktif değerin yeterli, pozitif prediktif değerin ise düşük olduğu, buna karşın prevalansın yüksek olduğu ülkelerde pozitif prediktif değerin %99'lara ulaştığı bildirilmiştir.

ADA'nın ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi mevcuttur ve plevral sıvıda ADA izoenzim düzeyle-

Tablo 2. TP tanısında plevral sıvı ADA'nın değerlendirildiği bazı çalışmalar.

	TPE/Bütün hasta	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Etkinlik (%)
Piras ve arkadaşları	21/54	100	100	100
Ocana ve arkadaşları	48/221	100	97	97.7
Petterson ve arkadaşları	19/9	100	86	89
Keimpema ve arkadaşları	5/95	80	91	90.5
Strankinga ve ark	10/86	100	87	88.4
Fontan ve arkadaşları	61/138	100	88.3	93.5
Blanco ve arkadaşları	7/71	100	83	86
Ribera ve arkadaşları	48/162	100	92	94.4
Valdes ve arkadaşları	91/405	100	95	96
Valdes ve arkadaşları	254/254	99.6	-	-
Burgess ve arkadaşları	143/303	91	81	86
Riantawan ve arkadaşları	100/216	95	96	-
Villegas ve arkadaşları	42/140	88.1	85.7	-
Rodriguez ve arkadaşları	27/103	88.8	92.1	91.2
Yamada ve arkadaşları	21/63	85	91.1	-
Valdes ve arkadaşları	76/350	100	91	93
Ena ve arkadaşları	185/760	99	93	94.6
Zaric ve arkadaşları (10)	54/121	89.2	70.4	-
Celik ve arkadaşları (16)	17/45	100	100	100
Chen ve arkadaşları (39)	63/210	87.3	91.8	-
Smach ve arkadaşları (11)	27/80	66.6	81.2	-
Poyraz ve arkadaşları(20)	15/45	86	100	-
Atalay ve arkadaşları (9)	72/398	84.7	91.1	-

4 no'lu kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır.

rinin belirlenmesi ile ADA'nın tanısıl değerinin artabileceği bildirilmektedir. ADA1 en fazla lenfosit ve monositlerde olmak üzere tüm hücrelerde bulunurken, ADA2 esas olarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu gösterir. TP'de ADA2 artarken, bazı malign sıvılar, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA1 artmaktadır. Unserer ve ark.larının çalışmasında TP'de total ADA düzeyinin %88'ini ADA2'nin oluşturduğu saptanmıştır (7). Bir başka çalışmada da, yüksek ADA düzeyi ve ADA1/total ADA oranının 0.45'ten küçük olmasının yüksek olasılıkla TP tanısını koydurduğu bildirilmiştir (8). Bununla bir-

likte rutin kullanımı için, tanıya ek katkısının düşük olması nedeniyle izozenzim ölçümünün spesifitesini artırdığını gösteren çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (3).

Testin spesifitesi ADA ile birlikte sıvıda lenfosit/nötrofil oranının ölçümü ile artabilmektedir. Bir çalışmada ADA'nın 50 U/L'den yüksek olması ile plevral sıvıda lenfosit/nötrofil oranının %0.75'ten büyük olmasının birlikte alınması halinde spesifitenin arttığı saptanmıştır.

TP tanısında tek başına plevral sıvı ADA düzeyi ölçümüne ek olarak plevra/serum ADA oranının ölçülmesinin testin tanısal değerini artırabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada tek başına plevral sıvı ADA'nın (cut-off değer: 35U/L) sensitivitesi %84.7, spesifitesi %91.1, plevral/serum ADA oranının (cut-off değer: 1.4) sensitivitesi %80.6, spesifitesi %84.4 olarak saptanmış ve TP tanısında plevra/serum ADA oranının tek başına plevral ADA'ya üstün olmadığı bildirilmiştir (9). Bununla birlikte, plevra ADA ile plevra/serum ADA oranının birlikte değerlendirildiğinde ise tek başına plevral ADA'ya göre sensitivitenin arttığı (%84.7'den %90.3'a) ancak spesifitenin azaldığı (%91.1'den %82.2'e %) bulunmuştur. 54 TP ve 67 malign sıvılı hastayı içeren bir başka çalışmada ise tek başına plevral sıvı ADA'nın (cut-off değer: 49 U/L) sensitivitesi %89.2, spesifitesi %70.4, plevral/serum ADA'nın (cut-off değer: 1.7) sensitivitesi %84.6 ve spesifitesi %72.2 olarak saptanmıştır (10). Smach ve ark.larının yaptıkları ve 27 TP ile 53 tüberküloz dışı nedene bağlı plevral sıvılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, plevral sıvı ADA'nın (cut-off değer: 37U/L) sensitivitesi %66.6, spesifitesi %81.2, plevral/serum ADA'nın ise (cut-off değer: 1.8) sırasıyla %82.6 ve %84.8 olarak bulunmuştur (11).

Plevral sıvıda ADA düzeyi, TP dışında lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intraselüler infeksiyonlarda da artmaktadır. TP prevalansının yüksek olduğu bölgelerde 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, klinik olarak tüberküloz düşünülen ve ampiyemin ekarte edildiği hastalarda yüksek plevral sıvı ADA düzeyinin (> 47 U/L) antitüberküloz tedavi başlanması için yeterli olduğu ve plevral biyopsiye gerek kalmayabileceği bildirilmektedir (12).

Neopterin

Neopterin, CD4 T-lenfosit kaynaklı IFN- γ stimülasyonuna bağlı olarak makrofajlarda sentezlenen bir guanozin trifosfat metabolitidir. Neopterin düzeylerinin TP'de tüberküloz dışı nedene bağlı plevra sıvılarına göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Baganha ve ark.ları, 10 TP'li hastada 15 malign

sıvılı hastaya göre neopterin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Ülkemizden bir çalışmada, 34 TP ve 29 tüberküloz dışı nedene bağlı plevral sıvılı hastada TP'de tüberküloz dışı nedenlere göre serum, idrar ve plevral sıvı neopterin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (13). TP tanısında sıvı neopterin düzeyi için cut-off değeri ≥ 30 mol/L olarak belirlenmiş ve bu durumda sensitivitenin %85, spesifitenin %93, pozitif prediktif değer %94 ve negatif prediktif değer %89 olduğu bildirilmiştir. TP tanısı için kazeifiye granülatöz inflamasyonun referans olarak alındığı bir çalışmada neopterin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %44 ve 85 olarak bulunmuştur (14). Plevra sıvı ADA'nın referans olarak alındığı başka bir çalışmada ise sensitivite %85, spesifite %93 olarak saptanmıştır. San Jose ve ark.ları ise TP tanısı için neopterin cut-off değerini 4.9 ng/mL olarak sensitiviteyi %64, spesifiteyi ise %57 olarak bildirmişlerdir (15). TP dışında, üremik plevral efüzyonda da neopterin düzeyinin arttığı bildirildiğinden neopterin spesifitesi ile ilgili şüpheler sürmektedir. TP tanısında neopterin spesifitesinin ve etkinliğinin düşük olarak saptandığı çalışmalar nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir.

Leptin

Leptin, obez (ob) gen tarafından kodlanan kilo ile metabolizma ve immün yanıt üzerine etkilerinin olduğu gösterilen protein bir hormondur. Serum leptin düzeylerinin aktif akciğer tüberkülozu ve kanserde azaldığı bildirilmesine karşın, TP'de leptinin tanıdaki değeri şimdiye kadar araştırılmamıştır. Kliniğimizde yapılan bu konudaki ilk çalışmada tüberküloz dışı nedeni eksüdatif sıvılara göre TP'de plevral sıvı leptin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada TP tanısında ADA'nın sensitivitesi ve spesifitesi %100, leptinin sensitivitesi %82.4, spesifitesi %82.1 olarak bulunmuştur (16). TP'de leptinin tanısal değerini göstermek için çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Lizozim

Lizozim, makrofajlar, nötrofiller ve granülomlardaki epiteloid hücrelerden salgılanan bir bakteriyolitik

Tablo 3. TP tanısında plevral sıvı IFN- γ 'nın değerlendirildiği bazı çalışmalar.

	TP/Bütün hasta	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Etkinlik (%)
Ribera ve arkadaşları	30/80	100	100	100
Ribera ve arkadaşları	48/162	100	100	100
Shimokata ve arkadaşları	20/40	100	95	97.5
Valdes ve arkadaşları	35/145	94.2	91.8	92.4
Villena ve arkadaşları	73/338	99	98	98
Wongtin ve arkadaşları	39/66	94.9	96.3	-
Villegas ve arkadaşları	42/140	85.7	97.1	-
Poyraz ve arkadaşları (20)	15/45	87	95	-
Sharma ve arkadaşları (40)	64/101	90.2	97.3	-

4 no'lu kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır.

enzimdir. Lizozimin TP'de düzeyinin arttığı ve tanı sensitivitesinin %66 ile %100 arasında değiştiği saptanmıştır. Plevral sıvı mikroskopisi, kültürü ve plevral biyopsi örneğinde kazeifiye granülatöz inflamasyonun referans olarak alındığı ve tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bir bölgede, 405 sıvıda ADA, 276 sıvıda lizozim ve 145 sıvıda IFN- γ 'nin ölçüldüğü bir çalışmada sensitivite ADA için %100, IFN- γ için %94.2 ve lizozim için %85.7, spesifite ise ADA için %94.9, IFN- γ için %91.8 ve lizozim için %61.6 olarak saptanmıştır (17). Aynı çalışmada lizozimin negatif prediktif değeri %95.2 gibi yüksek bir değerde bulunduğu ve TP tanısını dışlamada değerli bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Plevral sıvı/serum lizozim oranının > 1.2 alındığında tanı değerinin arttığı bildirilmektedir (18). Ampiyem, parapnömonik veya malign sıvılarda, romatoid artrit ve sarkoidozda yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir. Testin spesifitesinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunması nedeniyle henüz rutin kullanımı önerilmemektedir.

Sitokinler

Tüm sitokinler içinde en çok araştırılan IFN- γ 'dır. IFN- γ , aktive CD4 T-lenfositlerden salgılanan ve makrofajların mikobakterisidal aktivitesini artıran bir sitokindir. Birçok çalışmada TP'de IFN- γ düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Jiang ve arkadaşlarının yaptıkları ve 22 çalışma ve toplam 782 TP ile 1319

tüberküloz dışı plevral efüzyonlu hastayı kapsayan meta-analizde IFN- γ 'nin sensitivitesi %89 (%95 CI %87-91), spesifitesinin de %97 (%96-98) olduğu saptanmıştır (19). 1978-2000 yılları arasında yapılmış çalışmaları içeren bir başka meta-analizde TP tanısında ADA için sensitivite ve spesifite %93, IFN- γ için ise %96 olarak saptanmış ve her ikisinin de TP tanısında etkin belirteçler olduğu bildirilmiştir (5). Kliniğimizde 15 TP, 20 malign plevral sıvılı ve 10 transüdatif plevral sıvılı hastanın değerlendirildiği, cut-off değeri 12 pg/mL'nin alındığı çalışmada TP tanısında IFN- γ 'nin sensitivitesi %87, spesifitesi %95, ADA'nın ise sırasıyla %86 ve %100 olarak bulunmuştur (20).

TP'li hastalarda serum IFN- γ düzeyinin çok düşük olduğu bilinmektedir, bu nedenle plevral sıvı/serum IFN- γ oranının çalışılmasının IFN- γ 'nin tanılal değerini artırabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmada plevral sıvı/serum IFN- γ oranının, plevral sıvı IFN- γ düzeyine göre daha düşük sensitiviteye ancak daha yüksek spesifiteye sahip olduğu, her iki yöntemin birlikte kullanılması halinde sensitivite ve spesifitenin %100'e ulaştığı saptanmıştır (21).

IFN- γ 'nin sensitivitesi ve spesifitesinin ADA'dan daha yüksek olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmasına rağmen IFN- γ ölçümü ADA'ya göre oldukça pahalı olduğundan rutin kullanımı önerilmemektedir.

Ayrıca, plevral sıvıda IFN- γ düzeyinin, TP dışında malign, parapnömonik ve idyopatik efüzyonlarda da yüksek değerlere çıktığı bildirilmektedir.

TP tanısında IFN- γ dışında çalışılmış diğer sitokinler IL-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-6 reseptörü, IL-8, IL-12p40, IL-18, immünsüpresif asidik protein, IL-2 reseptörü, TNF- α olarak sıralanabilir.

TNF- α , aktive CD4 T-lenfositler ve makrofajlarda üretilen bir sitokindir ve başlıca etkisi makrofajların fagositoz kapasitesini artırmasıdır. Barnes ve arkadaşları TP'de, tüberküloz dışı nedenlere göre anlamlı olarak daha yüksek TNF- α düzeyleri bildirdiler (22). Orphaniodu ve arkadaşları ise, TNF- α düzeyini, TP'de 100 ± 102 pg/mL, malign sıvılarda 17.7 ± 37.6 pg/mL ve benign sıvılarda 10.4 ± 15.0 pg/mL olarak bulmuşlardır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada da TNF- α 'nın sensitivitesi %87.5, spesifitesi %84 olarak bildirilmiştir (23).

Shimokata ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IL-1 ve IL-6'nın TP'de parapnömonik ve malign sıvılara göre anlamlı olarak yüksek ve serum/plevral sıvı IL-6 oranının da TP'de anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (24). Diğer bir çalışmada ise IL-2 reseptörü, IL-18, immünsüpresif asidik protein ve IL-12p40 düzeylerinin TP'de anlamlı derecede yükseldiği, en yüksek sensitiviteye istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IL-2 reseptörün sahip olduğu saptanmıştır (25). Aynı çalışmada, IFN- γ 'nın sensitivitesi ve spesifitesinin bu sitokinlerden daha yüksek olduğu da bulunmuştur. Başka bir grup araştırmacılar ise TP'e göre malign sıvılarda daha yüksek IL-6, IL-8 ve IL-6 reseptör düzeyleri bildirmişlerdir.

Kompleman Aktivasyonu

TP tanısında kompleman ürünlerinin tanısal değeri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Porcel ve arkadaşları, 83 plevral sıvılı hastada kompleman aktivasyon ürünü olan SC5b-9 ve C3a-desArg düzeylerini ölçtükleri çalışmada, sensitivite SC5b-9 için %84, C3a-desArg için %81 olarak bildirdiler (26). SC5b-9 ve ADA'nın birlikte değerlendirildiği diğer bir çalışmada, TP'li hastalarda plev-

ral sıvı SC5b-9 düzeyinin periferik kana göre daha yüksek olduğu saptanmış ve 26 TP'li hastanın tamamında, 10 parapnömonik sıvılı hastanın üçünde, tedavi altında altı malign sıvılı hastanın beşinde ve tedavisiz malign sıvılı 20 hastanın tamamında plevral sıvı SC5b-9 düzeyinin 2 mg/L'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. TP tanısında SC5b-9'un sensitivitesinin %100, spesifitesinin ise %74 olduğu, ADA için cut-off değeri olarak 50mU/mL alındığında, ADA'nın sensitivitesinin %69, spesifitesinin %97 olduğu bildirilmiştir (27).

Prokalsitonin

Kalsitoninin bir prekürsörü olan prokalsitonin 116 amino asitten oluşan bir proteindir. Özellikle sepsis ve bakteriyel infeksiyonlarda serum prokalsitonin düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Tüberküloz ve TP tanısında prokalsitonin değeri ile ilgili yeterli araştırma yoktur. Polzin ve ark.larının çalışmasında tüberküloz ve kontrol grup arasında serum prokalsitonin düzeyleri bakımından fark saptanmamıştır (28). Ülkemizden bir çalışmada 18 TP ve 10 tüberküloz dışı sıvıda tedavi öncesi serum ve plevral sıvı prokalsitonin düzeyleri ölçülmüş ve TP'de hem serum hem de plevral sıvı düzeyleri anlamlı derecede yüksek, ancak önerilen cut-off değeri olan 0.5 ng/mL'nin altında olarak bulunmuştur. Cut-off değeri 0.081 alındığında, TP'i tüberküloz dışı sıvılardan ayırmada sensitivitesinin %80, spesifitesinin %72.2 saptandığı, 0.113 ng/mL olarak alındığında ise sırasıyla %90 ve %66.7 bildirilmiştir (29).

"Chitotriosidase" (ChT)

Başlıca monosit-makrofajlar tarafından üretilen ve makrofaj aktivasyon belirteci olarak kullanılabilen bir enzimdir. Bouzas ve arkadaşları 12 TP, 26 tüberküloz dışı lenfositik sıvı ve 25 nötrofilik sıvılı hastada plevral sıvı ChT düzeylerini araştırdıkları çalışmada, ChT düzeyi TP'de tüberküloz dışı lenfositik sıvılara göre anlamlı olarak daha yüksek saptarken, nötrofilik sıvılar ile anlamlı fark bulamamışlardır (30). Lenfositik sıvılarda cut-off değeri > 40 mmol/mL alındığında TP tanısı için

sensitivitenin %92, spesifitenin de %72 olduğu bildirilmiştir.

Miyeloid hücre-1'de eksprese edilen tetikleyici reseptör (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1) (TREM-1).

Yakın zamanda tanımlanmış, selektif olarak kan nötrofilleri ve bir monosit subgrubunda eksprese edilen ve mikrobiyal ürünler varlığında salgılanması artan bir hücre yüzey molekülüdür. İnfeksiyöz patolojilerde yüzey ve plazma çözünmüş TREM-1 düzeylerinin arttığı bildirilmektedir. Chan ve arkadaşlarının 64 plevral sıvılı hastada yaptıkları çalışmada, yüzey TREM-1 düzeyi, parapnömonik sıvıda, malign sıvılar ve TP'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çözünmüş TREM-1 düzeylerinin, infeksiyöz nedenli sıvılarda noninfeksiyöz sıvılara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Cut-off değeri 114 pg/mL olarak alındığında TP'yi noninfeksiyöz sıvılardan ayırmada sensitivitenin %87.5, spesifitenin %89.7, 374 pg/mL alındığında ise TP'yi bakteriyel plevral efüzyondan ayırmada sensitivitenin %93.8, spesifiteninide %90.9 olduğu saptanmıştır (31).

C-reaktif Protein (CRP)

İnflamasyon belirteci olarak kullanılan bir akut faz proteinidir. Benign sıvılarda, malign sıvılara göre daha yüksek düzeylerde olduğu ve özellikle parapnömonik sıvılarda CRP düzeylerinin çok yükseldiği bildirilmektedir. Daniil ve arkadaşları 72 plevral sıvılı hastanın alındığı (45 malign, 15 parapnömonik ve 12 TP) çalışmalarında, ADA > 45 U/L ve CRP < 4 mg/dL alındığında TP olasılığının arttığını, ADA < 40 U/L ve CRP > 6 mg/dL alındığında ise olasılığın azaldığını bildirdiler (32).

Sonuç olarak, nonspesifik inflamatuvar belirteçlerden TP'de en yüksek tanısallık değere sahip olanlar ADA ve IFN- γ 'dir. Diğer belirteçler hakkında sınırlı bilginin olması ve kabul edilmiş cut-off değerlerinin olmaması nedeniyle rutin kullanımı henüz önerilmemektedir. ADA ölçümünün basit ve ucuz olması yanında özel bir ekipman gerektirmemesi

de önemli bir avantajdır. Fakir ve tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde çok değerli bir testtir. Buna karşın, IFN- γ çok pahalı bir testtir ve altı tüberküloz hastasının tedavisine eşdeğer bir maliyet söz konusudur.

İMMÜN YANITIN SPESİFİK BELİRTEÇLERİ

Spesik Antijenlere T-lenfosit Yanıtı

Son yıllarda latent tüberküloz infeksiyonu tanısında T-lenfosit kaynaklı IFN- γ araştırmasına dayalı in vitro bazı testler geliştirilmiştir;

1. QuantiFERON-TB assay.
2. T-SPOT.TB assay.
3. QuantiFERON-TB Gold.
4. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube metod).

Her dört testde, tüberküloz antijenleri ile uyarıya yanıt olarak T-lenfositlerden salınan IFN- γ 'yi ölçerek hücre aracılı bağışıklık yanıtını değerlendirmektedir. Genellikle latent tüberküloz infeksiyonu tanısı için kullanılmaktadır. Bu testlerde, ELISA ve enzim-bağlı immüno-spot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu testler M.tuberculosis spesifik antijenler olan ESAT-6 (early secreted antigenic target-6) ve CFP-10 (culture filtrate protein) ile stimülasyona yanıt olarak mononükleer hücreler tarafından salgılanan IFN- γ tespitine dayalı testlerdir. Bu antijenleri kodlayan genler, *M. bovis* BCG suşları ve nontüberküloz mikobakterilerin çoğunda (*M. kansasii*, *M. marinum* ve *M. szulgai* hariç) bulunmamaktadır. Bu nedenle, testin teorik olarak BCG aşısı ile çarpaz reaksiyon vermeyeceği düşünülmektedir (6). Normalde bu testler periferik kan mononükleer hücreleri kullanılarak yapılırken, plevral sıvı mononükleer hücreleri de kullanılabilir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, klinik olarak TP düşünülen 20 hasta ve tüberküloz dışı tanı 21 hastada periferik kan mononükleer hücreleri ve plevral sıvı mononükleer hücrelerinde T-SPOT.TB testi değerlendirilmiş ve testin sensitivitesinin periferik kan için %90, plevra sıvısı için %95, spesifitesinin periferik kan için %67, plevra sıvısı için %76 olduğu saptanmıştır (33).

Spesifitedeki düşüklüğün, koincidental latent enfeksiyona, ek veya geçici enfeksiyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

IFN- γ araştırmasına dayalı testlerin, latent enfeksiyonlu ve tüberküloz dışı nedenlere bağlı plevral sıvılı hastalarda, testin kanda pozitif, plevral sıvıda negatif olduğunun gösterilebilmesi halinde TP tanısında yararlı olacağı düşünülmektedir (6). Bu bulgu, duyarlı lenfositlerin kanda bulunurken, plevral sıvıda bulunmadığı anlamına gelmektedir. Bu hipotez henüz kanıtlanmamıştır ve bu nedenle bu konuda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

B-lenfosit Yanıtı (Antikor Saptama)

Tüberküloz antijenlerine karşı serumda antikor tespitinin düşük ve oldukça değişken sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bilinmesine rağmen, plevral sıvıda antikor tespitinin tanısal değerini belirlemeye yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Plevral sıvıda antikor testleri arasında, rekombinant protein antijenleri olan MPT-64 ve MT-10.3'e karşı IgA tespitinin en yüksek sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Anti-A60 IgM ve IgG'nin sensitivitesi suboptimal olarak saptanmıştır. Beş farklı antijene karşı antikorun kullanıldığı bir çalışmada, plevral sıvı serolojik testinin çok düşük (< %60) sensitivite ve spesifitede olduğu bildirilmiştir (12). Van Voooren ve arkadaşlarının çalışmasında, beş TP'li hastada anti-P32 düzeylerinin arttığı saptanmış, ancak sensitivite ve spesifite bildirilmemiştir (34). Bu ko-

nuda yapılmış diğer çalışmalarda, anti-lipoarabinomannan ve anti-TB glikolipid antikorlarının spesifitesinin yüksek, ancak sensitiviteilerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, mikobakteriyel protein ve glikolipidlere karşı antikorların kullanıldığı serolojik testlerin yüksek spesifite nedeniyle TP tanısına katkıda bulunabileceği, ancak düşük sensitivitenin bu testlerin kullanımını sınırlayan önemli bir problem oluşturduğu düşünülmektedir.

SKORLAMA SİSTEMLERİ

TP tanısında yukarıda belirtilen testler ve belirteçler, tek başına değerlendirildiklerinde her zaman sonuç veremediğinden son yıllarda bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan birinde, TP ve malign sıvıları ayırmak amacıyla ADA'nın kullanıldığı ve kullanılmadığı iki model geliştirilmiştir (36). Bu modeller Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak TP ta-

Tablo 4. TP tanısında skorlama modeli.

Değişken	Değer	Puan
ADA	$\geq 40U/L$	5
Yaş	< 35	2
Ateş	$\geq 37.8^{\circ}C$	2
Sıvı eritrosit sayısı	$< 5 \times 10^9/L$	1
Skor ≥ 5 ise sensitivite %95, spesifite %94.		

Tablo 5. TP tanısında skorlama modeli.

Değişken	Değer	Puan
Yaş	< 35	2
Ateş	$\geq 37.8^{\circ}C$	2
Sıvı eritrosit sayısı	$< 5 \times 10^9/L$	3
+		
Malignite öyküsü yok		
Plevra sıvı protein	$\geq 50 g/L$	1
Plevral sıvı/serum LDH	≥ 2.2	1
Skor ≥ 6 ise sensitivite %97, spesifite %91		

nısı konan hastaların alındığı ve ADA, IFN- γ ve PCR'in değerlendirildiği bir başka modelde, tek başına ADA'nın sensitivitesi %88, IFN- γ 'nın %86 ve PCR'in %74, yine tek başına ADA'nın spesifitesi %86, IFN- γ 'nın 97 ve PCR'in %90 olarak saptanırken, üçünün kombinasyonu kullanıldığında sensitivite ve spesifitenin arttığı bulunmuştur (37). Bununla birlikte, ADA'nın en yüksek tanısal etkinliğe sahip olduğu ve aynı örnekte farklı testlerin değerlendirildiği diğer çalışmalarda, diğer hiçbir testin sensitiviteyi artırmadığı gösterilmiştir.

Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bir ülkede yapılan bir lojistik regresyon modelinde, hastalık süresi, plevral sıvı protein düzeyi, total lökosit sayısı, lenfosit oranı ve ADA'nın kombinasyonu kullanıldığında sensitivite ve spesifite > %95 olarak saptanırken ilk dört değişkenin, tek başına ADA kullanılmasına göre sensitiviteyi azaltmadan spesifiteyi artırdığı bulunmuştur. Plevral sıvılı 472 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise lenfosit/nötrofil oranının ADA'nın spesifitesini artırdığı bildirilmiştir (38).

Klinik özellikler ve basit, ucuz ve hızlı tanısal testler temel alınarak birçok model geliştirilebilir. Bu modeller, özellikle kaynakları kısıtlı ülkelerde klinisyenlerin pratikleri ile ilişkilidir ve örneğin tüberküloz insidansının yüksek olduğu ve ADA ölçümünün bile yapılamadığı ülkelerde demografik ve klinik bulgular ile diferansiyel hücre sayımı kombinasyonu kullanılarak yüksek olasılıkla TP tanısına ulaşılabilir.

SONUÇ

TP'de halen ideal bir tanı yöntemi yoktur. Araştırılan tanısal belirteçler arasında en yüksek sensitivite ve spesifiteye ADA ve IFN- γ sahiptir. Bu belirteçler plevral boşluktaki inflamasyon varlığını gösterirken etyolojik nedeni gösterememektedir. Etiyolojik neden aramada serolojik testlerin sensitivite-lerini artırmaya yönelik gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yeni test ve biyobelirteçler ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Özellikle ADA'yı içeren kombinasyonlar başta olmak üzere testlerin kombinasyonu tek başına herhangi bir teste göre daha

etkin gibi görünmesine karşın skorumla sistemlerini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle en etkin ve basit kombinasyonu saptamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gopi A, Madhavan SM, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-9.
2. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 723-5.
3. Trajman A, Pa-i M, Dheda K, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: What works and what dose not? *Eur Respir J* 2008; 31: 198-1106
4. Valdes L, Pose A, San Jose E, Vazquez JM. Tuberculous plural effusions. *Eur J Int Med* 2003; 14: 77-88.
5. Greco S, Girardi E, Masciengelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon- γ measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-86.
6. Trajman A, Luiz RR. McNemar. Chi (2) test revisited: comparing sensitivity and specificity of diagnostic examinations. *Scand J Lab Clin Invest* 2008; 68: 77-80.
7. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Retief JH, et al. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 106: 33-7.
8. Gakis C. ADA1 and ADA2: Diagnostic and biological role. *Eur Respir J* 1996; 9: 632-3.
9. Atalay F, Ernam D, Hasanoglu 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. *Solumun hastalıkları* 2006; 17: 25-9.
10. Zaric B, Kuruc V, Milovanvec A, et al. Differential Diagnosis of Tuberculous and Malignant Pleural Effusions: What is the Role of Adenosine Deaminase? *Lung* 2008; 186: 233-40.
11. Smach MA, Garouch A, Charfeddine B, et al. Diagnostic value of serum and pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Ann Biol Clin* 2006; 64: 265-70.
12. Valdes L, Alvarez D, San Jose 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; 50: 600-3.

13. Tozkoparan E, Deniz O, Cakir E, et al. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1040-5.
14. Cok G, Parıldar Z, Basol G, et al. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem* 2007; 40: 876-80.
15. San Jose E, Alvarez D, Vale JM, et al. A comparative evaluation of neopterin, lysozyme and adenosine deaminase in pleural fluid as markers of tuberculous pleurisy. *Chest* 1996; 110: 51.
16. Celik G, Kaya A, Poyraz B, et al. Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1437-42.
17. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon- γ . *Chest* 1993; 103: 458-65.
18. Fontan-Bueso J, Veera H, Perez J, et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusion. *Chest* 1988; 93: 303-7.
19. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon- γ in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Chest* 2007; 131: 1133-114.
20. Poyraz B, Kaya A, Ciledağ A, Oktem A, Gönüllü U. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 211-7.
21. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı?/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 30-4.
22. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145: 149-54.
23. Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, et al. Cytokines in pleural fluid for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Respir Med* 2001; 95: 577-81.
24. Shimokata K, Saka H, Musate T, et al. Cytokine content in pleural effusion. *Chest* 1991; 99: 1103-7.
25. Akio H, Keisuke A, Ryosuke E, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 2004; 125: 987-9.
26. Porcel JM, Vives M, Gázquez I, et al. Usefulness of pleural complement activation products in differentiating tuberculosis and malignant effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 76-82.
27. Hara N, Abe M, Inuzuka S, Kawarada Y, Shigematsu N. Pleural SCSb-9 in differential diagnosis of tuberculous, malignant and other effusions. *Chest* 1992; 102: 1060-4.
28. Polzin A, Pletz M, Erbes R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939-43.
29. Cakir E, Deniz O, Ozcan O, et al. Pleural fluid and serum procalcitonin as diagnostic tools in tuberculous pleurisy. *Clinical Biochemistry* 2005; 38: 234-8.
30. Bouzas L, San José E, Tutor JC. Chitotriosidase activity in pleural effusions. *Clin Lab* 2007; 53: 449-52.
31. Chan MC, Chang MK, Chao WC, et al. Evaluation of a new inflammatory molecule (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) in the diagnosis of pleural effusion. *Respirology* 2007; 12: 333-8.
32. Daniil ZD, Zintzaras Z, Kiropoulos T, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007; 30: 957-64.
33. Losi M, Bossink A, Codecasa L, et al. Use of a T-cell interferon- γ release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 2007; 30: 1173-9.
34. Van Vooren JP, Farber CM, De Bruyn J, Yernault JC. Antimycobacterial antibodies in pleural effusions. *Chest* 1990; 97: 88-90.
35. Párraga M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 6.
36. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: A scoring model. *Med Sci Monit* 2003; 9: 175-80.
37. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118: 1355-64.
38. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109: 414-9.
39. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AY. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 101-7.
40. Sharma SK, Banga A. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-gamma in tuberculous pleural effusion. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24: 213-7.