

결핵성 흉막염에서 ADA활성도와 림프구/중성구 비의 곱의 진단적 유용성

중앙대학교 의과대학 내과학교실

전은주, 박희원, 송주한, 이영우, 정재우, 최재철, 신종욱, 김재열, 박인원, 최병휘

Diagnostic Value of ADA Multiplied by Lymphocyte to Neutrophil Ratio in Tuberculous Pleurisy

Eun Ju Jeon, M.D., Hee Won Kwak, M.D., Ju Han Song, M.D., Young Woo Lee, M.D., Jae Woo Jeong, M.D., Jae Cheol Choi, M.D., Jong Wook Shin, M.D., Jae Yeol Kim, M.D., In Won Park, M.D., Byoung Whui Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Many diagnostic approaches for defining the definitive cause of pleurisy should be included due to the large variety of diseases resulting in pleural effusion. Although ADA is a useful diagnostic tool for making a differential diagnosis of pleural effusion, particularly for tuberculous pleural effusion, a definitive diagnostic cut-off value remains problematic in Korea. It was hypothesized that ADA multiplied by the Lymphocyte/Neutrophil ratio(L/N ratio) might be more powerful for making a differential diagnosis of pleural effusion.

Methods: One hundred and ninety patients, who underwent thoracentesis and treatment in Chung-Ang University Hospital from January, 2005 through to February 2006, were evaluated. The clinical characteristics, radiologic data and the examination of the pleural effusion were analyzed retrospectively.

Results: 1. Among the 190 patients, 59 patients (31.1%) were diagnosed with tuberculous pleurisy, 45 patients(23.7%) with parapneumonic effusion, 42 patients(22.1%) with malignant effusions, 36 patients(18.9%) with transudate, and 8 patients(4.2%) with empyema. One hundred and twenty one patients were found to have an ADA activity of 1 to 39 IU/L(63.7%). Twenty-nine were found to have an ADA activity of 40 to 75 IU/L(15.3%) and 40 were found to have an ADA activity of 75 IU/L or greater(21.0%).

2. Among the patients with tuberculous pleurisy, 5(8%), 18(30%) and 36 patients(60%) had an ADA activity ranging from 1 to 39 IU/L, 40 to 75 IU/L, and 75 IU/L or greater, respectively. In those with an ADA activity 40 to 75 IU/L, 18 patients(62%) had tuberculous pleurisy, 9(31%) had parapneumonic effusion and empyema, and 1(3.4%) had a malignant effusion.

3. In those with an ADA activity of 40 to 75 IU/L, there was no significant difference between tuberculous pleurisy and non-tuberculous pleural effusion(tuberculous pleurisy : 61.3 ± 9.2 IU/L, non-tuberculous pleural effusion : 53.3 ± 10.5 IU/L).

4. The mean L/N ratio of those with tuberculous pleurisy was 39.1 ± 44.6 , which was significantly higher than non-tuberculous pleural effusion patients ($p < 0.05$).

The mean ADA x L/N ratio of the tuberculous pleurisy patients was $2,445.7 \pm 2,818.5$, which was significantly higher than the non-tuberculous pleural effusion patients (level $p < 0.05$).

5. ROC analysis showed that the ADA x L/N ratio had a higher diagnostic value than the ADA alone in the group with an ADA between 40-75 IU/L.

Conclusion: The ADA multiplied by the lymphocyte-to-neutrophil ratio might provide a more definitive diagnosis of tuberculous pleurisy. (*Tuberc Respir Dis 2007; 63: 17-23*)

Key Words: ADA, Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio, Tuberculous Pleurisy.

이 논문은 2006년 중앙대학교 교내 연구비의 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence: **Jong Wook Shin, M.D.**
Division of Allergy, Respiratory and Critical Care
Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang
University Hospital, 224-1, Huksuk dong, Dongjak gu,
Seoul, 156-756, Korea
Phone: 82-2-6299-1407, Fax: 82-2-823-1049
E-mail: basthma@hanmail.net, basthma@cau.ac.kr

Received: May. 11. 2007

Accepted: Jun. 13. 2007

서론

흉수는 임상적으로 흔히 볼 수 있으며 흉수의 원인은 매우 다양하다. 특히 결핵성 흉수는 우리나라에서 흉수의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으나 결핵균 배양 양성률은 20-30%에 불과하고¹ 흉막생검에서 건락성 괴사를 동반하는 육아종성 병변을 관찰하는 경우도 50%를 넘지 않아² 임상에서 결핵성 흉막염의 진단

에 어려움을 당하는 경우가 많다. Adenosine Deaminase(ADA)의 활성도는 결핵성 흉수의 진단에 유용한 검사법의 하나로 알려져 있다³⁻¹⁰.

ADA가 70 IU/L 이상일 때에는 결핵성 흉막염을 강력하게 의심할 수 있고 40 IU/L 미만일 때는 결핵성 흉막염을 배제할 수 있다. 문제는 40에서 70 IU/L 사이일 때는 결핵성 흉막염과 다른 원인에 의한 늑막삼출을 감별하기가 쉽지 않다. 특히 한국과 같이 결핵의 유병률이 높을 때에는 결핵성 흉막염에서 ADA의 진단적 가치가 항상 높게 나오는 것이 아니다.

ADA의 수치가 높을 수록 결핵을 진단하는 데 더욱 유용하지만, 마이코플라즈마나 클라미디아에 의한 부폐렴성 흉막염, 폐흡충증, 히스토플라즈마병증, 악성 흉수저류, 농흉, 교원혈관병 등에서도 ADA가 증가하기 때문에 40-70 IU/L인 cut-off value 근처에서는 진단에 중대한 문제가 생길 수 있다^{11,12}. 흉수는 폐 또는 전신질환에 의해 2차적으로 발생하며 염증세포의 흉막공간 내 유출과 관련이 있다¹³. 각각의 질환들은 특정 형태의 백혈구와 관계가 있다. 부폐렴성 흉수와 농흉은 중성구가 우세하며 악성 흉수저류와 결핵성 흉수는 림프구가 우세하다. 이에 본 연구에서는 결핵성 흉막염에서 ADA 활성도에 림프구/중성구 비를 동시에 적용하였을 때 진단적 가치를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2006년 2월까지 중앙대학교병원 및 중앙대학교 용산병원에 입원하여 흉수 저류가 진단되어 진단적 흉수 천자 및 치료를 받은 190명의 환자를 대상으로 하여, 임상 특성과 영상의학적 자료 및 흉수액에 대한 자료를 후향적으로 조사하였다.

190명 중 결핵성 흉수가 59명(31.1%)이었으며, 부폐렴성 흉막염 45명(23.7%), 악성 흉수 저류 42명(22.1%), 여출액 36명(18.9%), 농흉 8명(4.2%)이었다. 여자는 69명, 남자는 121명이었으며 평균 연령은 63세(16-95세)였다.

2. 방법

1) 진단방법

대상 환자에서 흉부 X-선 단순촬영을 비롯하여 흉막액의 통상검사(cell count, biochemistry)와 함께 세균도말 및 배양검사, 세포진 검사를 시행하였으며 필요한 경우 흉부 전산화 단층촬영, 기관지경 검사 등을 시행하였다.

2) 정 의

흉수 중 여출액에 대한 삼출액의 감별은 혈청에 대한 흉수 내 단백질의 비가 0.5를 초과하거나 LDH의 비가 0.6을 초과하는 경우 또는 혈청에 대한 흉수의 LDH가 2/3를 초과하는 세가지 기준 중 한가지 이상에 해당하면 삼출액으로 나머지는 여출액으로 결정하였다. 결핵성 흉수는 흉수검사상 결핵균이 증명되거나 흉막 생검에서 건락성 괴사를 동반하는 육아종성 병변이 관찰된 경우, 객담의 결핵배양 검사상 양성으로 나온 경우, 결핵 표지자(Interferon- γ >140 pg/ml, 결핵균 PCR 검사 양성)가 양성이면서 항결핵치료에 임상적 반응을 보인 경우로 정의하였으며, 악성 흉수저류는 다른 흉수의 원인 질환이 배제된 상태에서 조직검사 또는 흉수의 세포학적 검사에서 암이 증명된 경우, 부폐렴성 흉막염은 흉부단순 사진 촬영에서 폐렴성 침윤 소견을 보이면서 흉수 검사에서 중성구가 우세하게 나타나고 항생제 치료에 반응을 보인 경우로, 농흉은 흉수검사상 세균이 양성이면서 백혈구가 15,000/mm³ 이상이며 단백이 3.0 g/dL 이상인 경우로 정의¹⁴ 하였다.

3) 통계적 방법

성적의 통계분석은 SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용하였다. 각 군간의 평균값의 비교에는 T 검정과 Mann-Whitney U 검정을, 도수분포의 차이는 카이 제곱 검정을 적용하였으며, ADA x 림프구/중성구비의 진단적 유용성은 Receiver Operating Characteristic (ROC) 분석을 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 흉수 저류의 원인 (Table 1)

190명의 원인으로 결핵이 59명(31.1%)이었으며, 부폐렴성 흉막염 45명(23.7%), 악성 흉수 저류 42명(22.1%), 여출액 36명(18.9%), 농흉 8명(4.2%)이었다.

Table 1. Etiologies of pleural effusion in the total study population

Cause of pleural effusion	Frequency	Percent (%)
Tuberculous pleurisy	59	31.1
Parapneumonic effusion	45	23.7
Malignant effusion	42	22.1
Empyema	8	4.2
Transudate	36	18.9
Total	190	100

2. ADA 활성도에 따른 흉수저류의 원인 (Table 2)

ADA 활성도가 1-39 IU/L인 경우가 121 명(63.7%) 이었고, 40-75 IU/L 범위에는 29명(15.3%), 75 IU/L 를 초과한 경우가 40명(21.0%)이었다. 결핵성 흉수저 류 중에는 ADA 활성도가 1-39 IU/L인 경우가 5명 (4%)이었고, 40-75 IU/L 범위에는 18명(62%), 75 IU/L를 초과한 경우가 36명(90.0%)이었다. 그런데 ADA가 40-75 IU/L 사이일 때, 결핵은 18명(62%), 부 폐렴성 흉막염 및 농흉은 9명(31%)이었고 악성 흉수 염은 1명(3.4%) 이었다.

3. 결핵성 흉수와 비결핵성 흉수의 각각의 특성 (Table 3)

본 연구에 포함된 전체 190명의 환자를 결핵성 흉

Table 2. The range of ADA activity in the total study population

ADA (IU/L)	n	%	TB	Parapneumonic	Malignant	Empyema	Transudative
1-39	121	63.7	5	34	41	6	35
40-75	29	15.3	18	7	1	2	1
>75	40	21.0	36	4	0	0	0
Total	190	100	59	45	42	8	36

ADA: adenosine deaminase.

Table 3. Clinical characteristics of studied patients

Character	Cause of pleural effusion	
	Tuberculous pleurisy (59)	Non-tuberculous pleural effusion (131)
Age	48.76±21.9	65.7±15.4
ADA(IU/L)	80.3±27.0	21.5±18.3
PMN(%)	14.8±21.0	42.3±38.1
Lymphocyte(%)	80.6±24.2	51.9±37.4
P/L	0.4±1.1	12.3±27.3
ADA x P/L	24.5±45.2	526.6±1608.4
L/P	40.8±41.3	17.2±29.2
ADA x L/P	3419.2±3746.3	317.9±933.8
CEA(ng/mL)	12.0±69.0	215.9±995.8
Protein(g/dL)	5.27±0.8	3.5±1.5
LDH(IU/L)	533.5±374.4	835.1±1990.0
Glucose(mg/dL)	810.6±288.2	1071.2±680.6

ADA: adenosine deaminase; PMN: polymorphonuclear leukocyte; P/L: neutrophil to lymphocyte ratio; L/P: lymphocyte to neutrophil ratio; CEA: carcinoembryonic antigen; LDH: lactate dehydrogenase.

Table 4. A. Comparison of means between tuberculous pleurisy and non-tuberculous pleural effusion in the range of ADA activity of 40 to 75IU/L

Character	Cause of pleural effusion		p value
	Tuberculous pleurisy (n=18)	Non-tuberculous pleural effusion (n=11)	
ADA(IU/L)	61.3±9.2	53.3±10.5	0.052
LP	39.1±44.6	0.2±0.2	0.001
ADALP	2,445.7±2,818.5	10.6±11.3	0.001

Table 4. B. Comparison of means according to each etiology of nontuberculous pleural effusions in the range of ADA activity of 40 to 75IU/L

Etiology	Parapneumonic	Malignant	Empyema	Transudative
n	7	1	2	1
ADA(IU/L)	51.8±8.8	63.9	55.7	48.8
LP	0.3±0.3	0.2	0.2	0.1
ADALP	13.0±13.6	9.6	6.2	4.2

ADA: adenosine deaminase; LP: lymphocyte/neutrophil ratio; ADALP: adenosine deaminase x lymphocyte/neutrophil ratio.

수와 비결핵성 흉수로 분류하여 각각의 특성을 비교하였을 때 각각의 평균 나이는 48.76±21.9세, 65.7±15.4세, ADA값은 각각80.3±27.0 IU/L, 21.5±38.3 IU/L, 림프구/중성구비는 각각40.8±41.3, 17.2±29.2, ADAx (림프구/중성구비)값은 각각 3,419.2 ± 3,746.3 IU/L, 317.9 ± 933.8 IU/L로 나타났다.

프구/중성구)의 값에 차이는 없었었다(Table 4.B).

4. ADA 활성도 40-75 IU/L 에서 ADA와 L/N에 의한 흉수 저류의 감별 (Table 4.A, B)

ADA 활성도가 40-75 IU/L인 범위 내에서는 결핵성 흉막염[ADA= 57(47-64)]과 나머지 비결핵성 흉막삼출 질환[ADA=63.5(39-75)] 사이에서 ADA의 평균의 차이가 나지 않았다.

림프구/호중구의 비는 결핵성 흉막염은 5(0.2-100), 비결핵성 흉막염은 0.1(0.01-0.7)로 유의한 차이를 보였다(p=0.001).

ADA x 림프구/호중구 의 값은 결핵성 흉막염은 399(12.1-5,930), 비결핵성은 6.8(0.6-32.2)로 매우 큰 차이를 보이는 것을 관찰할 수 있었다(p=0.001). 비결핵성 흉막 질환의 원인으로는 부폐렴성 흉막염이 7예, 악성흉막 삼출이 1예, 농흉이 2예, 여출액이 1예였으며, 이들 사이에 ADA, 림프구/중성구비, ADA X (림

5. ROC분석 (Figure 1)

ADA x 림프구/중성구비와 ADA와의 진단적 유용

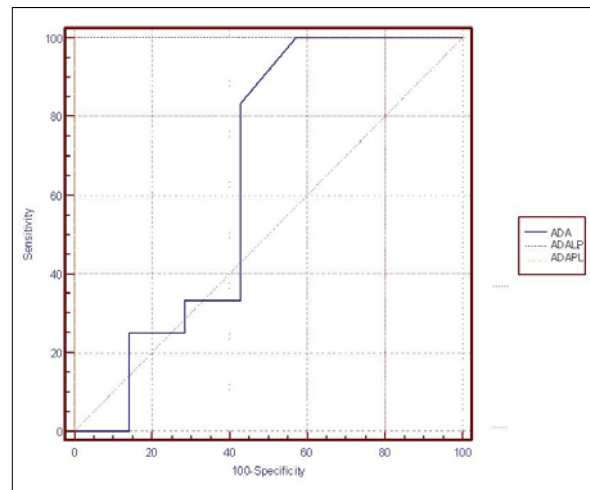


Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis of ADA and ADA x L/N to diagnose tuberculous pleurisy in patients with ADA activity between 40 to 75 IU/L. Difference between areas, 0.357 ± 0.131, 95% Confidence interval, 0.101:0.613, p=0.006
 ADA: adenosine deaminase; ADALP: ADA x lymphocyte-to-neutrophil ratio; ADAPL: ADA x neutrophil-to-lymphocyte ratio.

성을 보기 위한 ROC 분석을 실시한 결과, ROC 곡선에서 변수 별 면적의 차이가 0.357 ± 0.131 (95% 신뢰구간, 0.101;0.613)으로, ADA x 림프구/중성구비의 민감도 및 특이도가 ADA 단독에 비해 유의하게 높게 나왔다($p=0.006$).

고 찰

결핵성 흉막염은 흔한 폐외 결핵의 한 형태로 흉막강 내로 파급된 결핵균의 단백 성분에 대한 지연성 과민반응에 의한 결과라고 알려져 있다¹³. 결핵성 흉막염은 결핵균 도말 및 배양검사로 20-35%, 흉막생검으로 60-80% 정도가 확진이 가능하며 악성 흉막염은 흉막액 세포진 검사로 38-72%, 흉막 생검으로 40-70%정도 확진이 가능하다. 그러나 위의 방법으로도 약 10-20%에서는 그 원인을 정확히 진단하기 어렵다. 특히 최근 HIV 감염의 증가로 인한 폐결핵의 증가는 결핵의 임상 양상을 더욱 다양하게 만들고 있다¹⁴.

결핵성 흉수는 전통적으로 흉수나 흉막 조직에서 결핵균이 동정되었을 때 또는 흉막조직에서 건락성 괴사를 동반하는 육아종성 병변이 관찰되었을 때 진단된다. 그러나 그 민감도가 낮으며 동정되기까지 긴 시간을 요하기 때문에 종종 결과가 확인되기 이전에 약물 치료가 선행되기도 한다. 최근 사용되는 TB-PCR 검사가 78%의 민감도를 보이고 있으나 결핵성 흉수의 진단을 대체하지 못하는 실정이다²⁵.

ADA는 adenosine을 inosine과 ammonia로 전환시키는 효소¹⁵로서 대부분의 조직에서 발견되지만 그 활성도는 특히 림프구의 분화를 담당하며^{16,17} 단핵구를 대식세포로 성숙시키는¹⁸ 림프조직에서 높게 나타난다¹⁵. 결핵성 흉수 내의 ADA의 활성도가 증가하는 원인에 대해선 아직 밝혀진 것이 없다. 많은 연구자들은 결핵성 흉막염이 T림프구가 관여하기 때문에 ADA의 활성도가 높게 나타난다고 생각한다^{2-4,8}. 그러나 림프구와 ADA활성도의 관련성을 밝히기 위해 시도된 많은 연구들에서 명확한 결론을 얻지 못하였다^{3,23,24}.

결핵성 흉막염 진단에 있어서 흉막액 ADA활성도의 임상적 응용은 결핵성 흉막염이 세포면역성의 변

화와 관계가 있음을 근거로 하고 있다. 각각의 질환들은 특정 형태의 백혈구와 관계가 있다¹⁹⁻²². 부폐렴성 흉수와 농흉은 중성구가 우세하며 악성 흉수저류와 결핵성 흉수는 림프구가 우세하다.

이번 연구에서, ADA 활성도는 결핵성 흉막염에서 높게 나타났으나 40-75 IU/L의 범위에서는 다른 비결핵성 원인에 의한 흉수와 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 우리나라와 같이 결핵이 매우 많은 나라에서는 상당히 중요한 문제가 될 것으로 보인다. 본 연구에서도 ADA 활성도가 40-75 IU/L인 경우 38%의 원인은 비결핵성 흉막염으로 ADA의 상승에 비결핵성 질환이 상당한 부분 원인이 될 수 있음을 볼 수 있었다. 본 연구에서 림프구와 중성구의 차이로는 구분이 애매모호할 경우 림프구/중성구의 비로 원인을 감별하는데 도움을 얻을 수 있고, 나아가서 ADA X (림프구/중성구비)값이 결핵성 흉막염을 진단하는 데 또한 도움이 될 수 있다는 것을 알았다. 그러나, 비결핵성 흉막염의 대부분은 부폐렴성 흉막염이었고 암이나 기타 다른 원인에 의한 흉막염은 증례수가 많지 않아 통계학적인 비교를 할 수 없었기 때문에 유용성을 평가하는데 제한점이 있고, 추후 더 많은 증례를 대상으로 연구를 진행하는 것이 좋을 것이다.

결핵성 흉수와 다른 원인에 의한 흉수와의 감별을 위해 비디오 흉강경하 흉막 생검과 같은 침습적 방법이 또한 진단에 도움이 되지만, 마취에 대한 문제나 침습적이라는 문제는 환자와 내과 의사에게는 부담이 되는 것이 현실이다. 본 연구는 가능한 한 침습적 방법을 동원하지 않기 위해 내과적 검사 술기 범위 내에서 얻은 검사실 소견을 ADA가 활성화되는 기전에 의거하여 해석할 방법의 하나로 림프구/중성구비를 ADA와 곱한 값이 결핵성 흉막염의 전반적인 진단이나 또는 다른 비결핵성 흉막염과 ADA가 비슷한 수준에 있어서 침습적 방법을 필요로 할 때, 생검 등을 고려하기 전에 개별적인 ADA 수치와 림프구/중성구비를 각각 해석하기보다 함께 해석할 수 있는 수단으로서 곱한 값을 만들어 진단적 유용성을 알아보고자 한 것인데, 비결핵성 흉막염과 결핵성 흉막염의 감별 진단에는 유용하게 보였고, 비결핵성 흉막염의 여러 원인들간의 비교는 후향적 연구로서 비결핵성 흉막염

모집단 내 여러 원인을 찾아 내지 못한 한계가 있기 때문인데, 추후 전향적인 연구를 통하여 대상을 늘리고, 양성예측률이나 음성예측률 등에 대한 검증이 더 필요할 것으로 보인다. 결론적으로 ADA만으로 결핵성 흉수 저류를 진단하기 어려울 때, ADA 활성도에 림프구/호중구 비를 곱한 값은 결핵성 흉막염의 더 정확한 감별진단에 도움이 될 것으로 보인다.

요 약

배경 및 목적: 흉수의 원인은 매우 다양한 만큼 진단에 많은 검사방법이 이용되고 있다. Adenosine Deaminase(ADA)의 활성도는 결핵성 흉수 저류의 진단에 유용한 검사법의 하나로 알려져 있다. ADA의 수치가 높을 수록 결핵을 진단하는 데 더욱 유용하지만, 양성기준을 정하는 데 아직 확정적이지 못하다. 이에 본 연구에서는 ADA와 함께 림프구/중성구 비를 동시에 진단에 적용하였을 때 진단적 가치를 알아보고자 하였다.

방 법: 2005년 1월부터 2006년 2월까지 중앙대학교병원 및 중앙대학교 용산병원에 흉수 저류로 입원하여 진단적 흉수 천자 및 치료를 받은 190명의 환자를 대상으로 하여, 임상 특성과 영상의학적 자료 및 흉수액에 대한 자료를 후향적으로 조사하였다.

결 과: 1) 190명의 원인으로 결핵이 59명(31.1%)이었으며, 부폐렴성 흉막염 45명(23.7%), 악성 흉수 저류 42명(22.1%), 여출액 36명(18.9%), 농흉 8명(4.2%)이었다. ADA 활성도가 1-39 IU/L인 경우가 121명(63.7%)이었고, 40-75 IU/L 범위에는 29명(15.3%), 75 IU/L를 초과한 경우가 40명(21.0%)이었다. 2) 결핵은 ADA 활성도가 1-39 IU/L인 경우가 5명(8%)이었고, 40-75 IU/L 범위에는 18명(30%), 75 IU/L를 초과한 경우가 36명(60.0%)이었다. ADA가 40-75IU/L사이 일 때, 결핵은 18명(62%), 부폐렴성 흉막염 및 농흉은 9명(31%)이었고 악성 흉수염은 1명이었다. ADA 활성도가 40-75 IU/L인 범위 내에서는 결핵성 흉막염(ADA=61.3±9.2 IU/L)과 나머지 질환(ADA=53.3±10.5 IU/L)에서 ADA의 평균의 차이가 나지 않았다. 3) 림프구/호중구의 비는 결핵성 흉막염은 39.2±44.6,

비결핵성은 0.2±0.2 로 유의한 차이를 보였다. (ADA X 림프구/호중구)의 값은 결핵성 흉막염은 2,445.7±2,818.5 IU/L, 비결핵성은 10.6±11.3 IU/L으로 매우 큰 차이를 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 그리고, ROC 분석을 하였을 때 ADA보다 민감도와 특이도가 유의하게 증가되었다.

결 론: ADA만으로 결핵성 흉수 저류를 진단하기 어려울 때, 림프구/호중구비와 ADA를 곱한 값은 결핵성 흉막염의 더 정확한 감별진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973;63:88-92.
- Jay SJ. Diagnostic procedures for pleural disease. *Clin Chest Med* 1985;6:33-48.
- Piras MA, Gakis C, Budroni M, and Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978;2:1571-2.
- Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimation in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982;62:556-8.
- Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Segura RM, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983;84:51-3.
- Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama 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.
- San Jose E, Valdes L, Sarandeses A, Alvarez D, Chomon B. Diagnostic value of adenosine deaminase and lysozyme in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 1992;209:73-81.
- Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. *Tubercle* 1987;68:137-40.
- Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-65.
- Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215:299-304.

11. Van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:15-8.
12. Maartens 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.
13. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space: chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemoattractant peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993;151:7216-23.
14. Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin Radiol* 1992;46:387-90.
15. Van der Weyden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase. Distribution and properties. *J Biol Chem* 1976;251:5448-56.
16. Barton RW, Goldschneider I. Nucleotide-metabolizing enzymes and lymphocyte differentiation. *Mol Cell Biochem* 1979;28:135-47.
17. Shore A, Dosch HM, Gelfand EW. Role of adenosine deaminase in the early stages of T cell maturation. *Clin Exp Immunol* 1981;44:152-5.
18. Fischer D, van der Weyden MB, Snyderman R, Kelley WN. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. *J Clin Invest* 1976;58:399-407.
19. Light R. Parapneumonic effusions and infections of the pleural space. In: Light RW, ed. *Pleural disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 129-49.
20. Sahn SA. State of the Art: the pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
21. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-60.
22. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967;66:972-82.
23. Bovornkitti S, Pushpakom R, Maranetra N, Nana A, Charoenratanakul S. Adenosine deaminase and lymphocytic populations. *Chest* 1991;99:789-90.
24. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase: correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97:605-10.
25. de Wit D, Maartens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1992;73:262-7.