

# 결핵성 흉막삼출액에서 흉수 Adenosine Deaminase치와 림프구/호중구비의 진단적 유용성

경상대학교 의과대학 내과학교실

신민기, 함현석, 이동원, 조유지, 정이영, 김호철, 이종덕, 황영실

## The Diagnostic Usefulness of Pleural Fluid Adenosine deaminase with Lymphocyte/Neutrophil Ratio in Tuberculous Pleural Effusion

Min Khi Shin, M.D., Hyun Seok Ham, M.D., Dong Won Lee, M.D., Yoo Ji Cho, M.D., Yi Yeong Jeong, M.D.,  
Ho Cheol Kim, M.D., Jong Deok Lee, M.D., Young Sil Hwang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

**Background :** The measurement of adenosine deaminase(ADA) level in pleural fluid is useful in the diagnosis of tuberculous(TB) pleural effusion. However, ADA is also elevated in other diseases such as malignancy, bacterial infections, empyema, and collagen vascular disease, ADA alone has limited value. The object of this study is to determine diagnostic usefulness of the combined use of ADA value with lymphocyte/neutrophil ratio(L/N ratio) rather than the use of ADA alone.

**Method :** We evaluated 198 patients(age=55.9±12.9, M/F=2.7:1) with pleural effusion who had admitted in Gyeongsang National University Hospital from Jan. 1999 to Dec. 2001. retrospectively. Patients were divided into four diagnostic groups: TB pleural effusion(n=91), parapneumonic effusion(n=65), malignant effusion(n=21), and transudative effusion(n=13). The ADA level, differential cell count, biochemistry, cytology, and microbiology of each diagnostic groups were evaluated. The sensitivity, specificity, negative predictive value(npv), positive predictive value(ppv) and efficiency were calculated at each ADA values and combined ADA value with various L/N ratios.

**Results :** The ADA level in TB pleural effusion was significantly higher than that of parapneumonic effusion, malignant pleural effusion, and transudative effusion(p<0.05). Sensitivity, specificity, ppv, npv and efficiency at ADA ≥50 IU/L in the diagnosis of TB pleural effusion were 89.0%, 82.2%, 81.0%, 89.8% and 85.5% respectively. When ADA ≥50 IU/L was combined with lymphocyte/neutrophil ratio ≥0.75, sensitivity, specificity, ppv, npv, and efficiency were 83.5%, 96.3%, 95.0%, 87.9% and 90.5% respectively. Specificity, ppv and efficiency were increased with combination of ADA value and L/N ratio.

**Conclusion :** Combination of ADA value and L/N ratio in pleural effusion is more useful than ADA value alone in the diagnosis of TB pleural effusion. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:132-137)

**Key words :** ADA, tuberculosis, pleural effusion, lymphocyte/neutrophil ratio.

## 서론

Adenosine deaminase(ADA)는 아데노신(adenosine)과 디옥시아데노신(deoxyadenosine)을 이노신(inosine)과 디옥시이노신(deoxyinosine)으로 탈아미노화(deamination) 하는 것을 촉매하는 효소로 T 림프구의

증식과 분화에 관여하여 인체의 면역반응, 특히 T 세포에 의한 세포성 면역을 반영하는 지표이다<sup>1,2</sup>. 결핵성 흉막삼출액은 폐외 결핵의 일종으로 면역학적으로 결핵균에 의해 흉막강 내에 국소적으로 활성화된 CD4 + T림프구와 대식세포가 관여하는 세포 매개성면역에 의해 발생한다<sup>3</sup>. 따라서 ADA 치는 결핵 환자의 혈청, 기관지 폐포세척액, 객담에서 증가되어 있다고 보고 되고 또한 결핵에 의한 흉수에서도 증가하여 흉수에서 ADA 치의 측정은 결핵성 흉막삼출액의 진단에 유용한 지표로서 사용되어 왔다<sup>4,5</sup>. 그러나 ADA는 악성흉수, 부폐렴성 흉막삼출액, 전신홍반성 낭창, 류마티스 관절염등의 교원성 질환등 세포성 면역이 증가되어 있는 다른 질환에서도 증가하는 경우가 많아 진

Address for correspondence : Young Sil Hwang, M.D.  
Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Gyeongsang National University. 92 Chilam Dong,  
Jinju, 660-751, Korea  
Phone : 055-750-8062 Fax : 055-758-9122  
E-mail : yshwang@nongae.gsnu.ac.kr  
Received : Mar. 26. 2004.  
Accepted : Jul. 6. 2004.

단적 유용성에 제한점이 있다<sup>6,7</sup>. 이런 점 때문에 결핵성 흉막삼출액의 진단에서 ADA의 기준값을 얼마로 해야 할지에 대해 논란이 있어왔고 여러 보고에서 각각의 기준치마다 민감도, 특이도가 다양하여 적절한 기준치가 정해지지 않는 상태였다. Banales 등<sup>4</sup>은 218명의 흉수 환자를 대상으로 ADA 70 IU/L 이상을 기준으로 했을 때 민감도 99%, 특이도 89%로 보고했고, 정 등<sup>5</sup>은 40 IU/L 이상을 기준으로 했을 때 민감도는 96%, 특이도는 100%로 보고하였다.

흉수는 폐질환이나 전신적 질환에 의해 이차적으로 염증세포들이 흉막강 내로 유입되어 발생하므로 원인이 되는 각 질환에 따라 흉수에 우세한 염증세포의 종류가 다르다. 즉, 부폐렴성 흉막삼출액의 경우 호중구가 우세하고 결핵성, 악성 흉막삼출액의 경우 림프구가 우세하다고 알려져 있다<sup>8,9</sup>. 따라서 결핵성 흉막삼출액을 ADA 치가 증가하는 다른 질환들과 감별하기 위해 ADA 치와 함께 흉수 염증세포의 비율을 함께 적용한다면 결핵성 흉막삼출액의 감별진단에 유용할 것으로 생각된다. 본 연구는 ADA와 함께 흉수의 림프구/호중구의 비를 진단 기준으로 같이 적용했을 때 결핵성 흉막삼출액에 대한 진단적 유용성 증가여부에 대해 알아보려고 하였다.

## 연구대상 및 연구방법

### 1. 대상 환자

1999년 1월부터 2001년 12월까지 경상대학교병원 내과에 흉수로 내원하여 원인 질환이 밝혀진 198명의 환자들을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 흉수의 ADA 수치와 염증 세포비율, 생화학적 성상, 세포진 검사, 미생물학적 검사결과를 분석하여 환자를 결핵성 흉막삼출액, 부폐렴성 흉막삼출액, 악성 흉막삼출액, 흉막여출액의 4군으로 나누었다.

결핵성 흉막삼출액은 진단된 방법에 따라 객담이나 흉수의 결핵균 도말 혹은 배양 검사상 양성인 경우, 경피적 흉막생검을 시행하여 조직학적으로 건락성 괴사를 동반한 육아종성 병변을 보인 경우, 항결핵제 투여에 대한 반응이나 방사선학적 소견등 임상경과로 진

단된 경우로 세분하여 각 그룹별로 ADA 수치를 비교하였다.

부폐렴성 흉막삼출액은 흉수나 객담 염색상 군이 관찰되거나 배양검사에서 군이 동정되는 경우, 방사선 소견에서 폐렴의 소견이 있으면서 흉수가 동반되고 항생제에 대한 반응이 있는 경우와 농흉을 포함하였다. 악성 흉막삼출액은 경피적 흉막생검이나 흉수 세포진 검사상 암이 증명된 경우와 이 두 가지 검사 상 음성이라도 다른 장기의 암이 확진되었고 암 이외에 흉수의 다른 원인이 없는 경우를 포함하였다.

### 2. 연구방법

모든 환자의 흉수 ADA 활성도와 흉수의 생화학적 성상, 염증세포비율, 세포진 검사, 미생물학적 검사 결과를 조사하였고 염증세포비율에서 림프구/호중구 비를 구했다. ADA 차단값을 40 IU/L, 50 IU/L, 60 IU/L, 70 IU/L 이상으로 했을 때 각각의 값에서 결핵성 흉막삼출액의 진단에 대한 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도를 구하였다. 또한 ADA 차단값과 함께 여러 가지 림프구/호중구 비(0.75, 1, 1.5, 2)를 같이 적용했을 경우에 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도를 구하였다. 각 군의 ADA 값은 중앙값 (median value,  $P_{50}$ ), 25 백분위(25th percentile,  $P_{25}$ ), 및 75 백분위(75th percentile,  $P_{75}$ )로 표시하였고 Kruskal-Wallis의 비모수 검정법으로 통계처리 하였고  $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주 하였다. 통계프로그램은 window용 SPSS version 10.0을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징

총 198명의 환자가 연구에 포함되었고 결핵성 흉막삼출액이 91명(나이:  $50.1 \pm 21.9$ , 남/여=60/31), 부폐렴성 흉막삼출액이 65명(나이:  $60.1 \pm 14.1$ , 남/여=52/13), 악성 흉막삼출액이 29명(나이:  $63.7 \pm 14.2$ , 남/여=18/11), 흉막여출액이 13명(나이:  $59.3 \pm 12.9$ , 남/여=12/1)

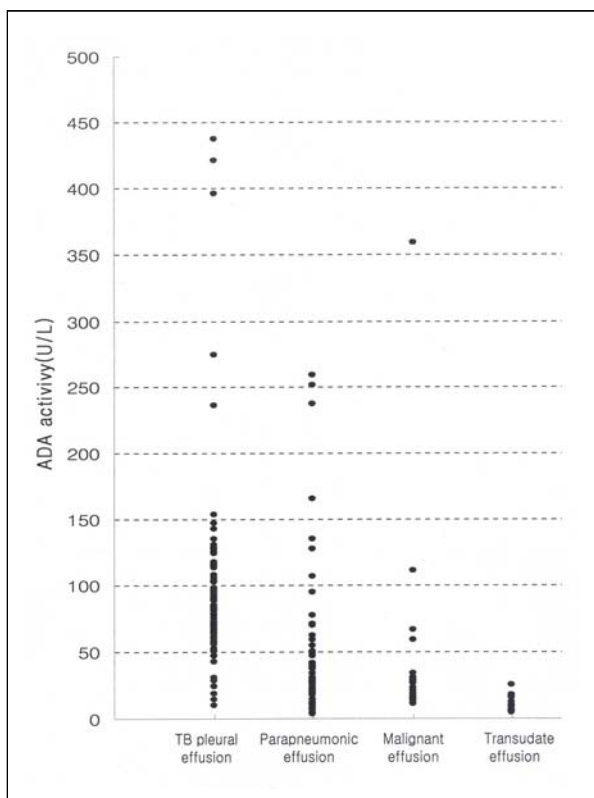


Figure 1. Distribution of \*ADA activity for the TB diagnostic subgroups.

(A) positive in sputum AFB or culture, (B) pathologic confirmed by pleural biopsy, (C) clinical and radiologic diagnosis of TB.

\*  $p > 0.05$  by Kruskal-Wallis test

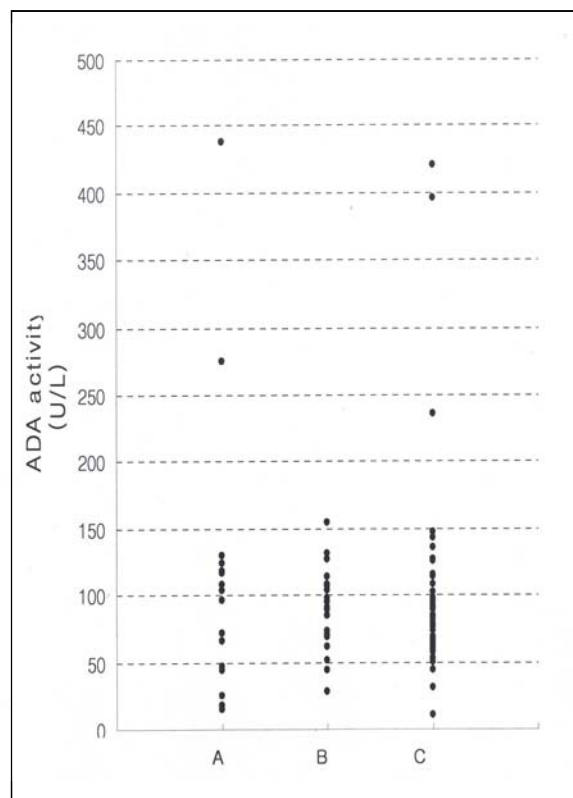


Figure 2. Distribution of \*ADA activity for each diagnostic groups

\*  $p < 0.05$  by Kruskal-Wallis test

Table 1. ADA value of each diagnostic groups

	ADA(IU/L) * $P_{50}$ , $P_{25}$ , $P_{75}$	$^{\dagger}$ $p$ -value
TB pleural effusion	89, 66, 113	
Parapneumonic effusion	29, 19, 50	0.007
Malignant effusion	21, 5, 31	0.016
Transudative effusion	9, 5, 16	0.016

\*  $P_{50}$  : median value,  $P_{25}$  : 25th percentile,

$P_{75}$  : 75th percentile

$^{\dagger}$  Significant ADA difference between tuberculous pleural effusion and parapneumonic, malignant, transudative effusion.

이었다.

## 2. 결핵성 흉막삼출액의 진단방법에 따른 ADA치

결핵성 흉막삼출액 중에서 객담이나 흉수의 결핵균 도말 혹은 배양검사상 양성으로 진단된 군(A)은 17명,

흉막조직검사에 의해 진단된 군(B)은 24명, 항결핵제 투여에 대한 반응이나 방사선과적 소견 등 임상경과로 진단된 군(C)은 50명이었고 ADA 치의 중앙값,  $P_{25}$ ,  $P_{75}$  은 A군이 89, 66, 113 IU/L, B군이 92, 72, 123 IU/L, C군이 84, 69, 114 IU/L로 각 진단방법에 따른 ADA치에는 유의한 차이가 없었다( $p=0.754$ ) (Figure 1).

## 3. 각 진단군에 따른 ADA치

각 진단군 별 ADA치의 중앙값,  $P_{25}$ ,  $P_{75}$  을 구하였고 결핵군과 다른 군들과의 ADA치를 각각 비교하였는데 결핵군이 89, 66, 113 IU/L, 부폐렴성 흉수는 29, 19, 50 IU/L, 악성 흉수는 21, 15, 31 IU/L, 흉막삼출액에서 9, 5, 16 IU/L로 측정되었고 결핵성 흉막삼출액에서 다른 군들에 비해 ADA치가 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ) (Table 1, Figure 2).

Table 2. Diagnostic usefulness at various ADA cutoff values

ADA level (IU/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	*ppv (%)	*npv (%)	efficiency (%)
≥40	93.4	72.9	74.6	92.9	83.5
≥50	89.0	82.2	81.0	89.8	85.5
≥60	82.4	85.0	82.4	85.0	83.7
≥70	67.0	86.9	81.3	75.6	77.7

\*ppv: positive predictive value, \*npv: negative predictive value

Table 3. Diagnostic usefulness of combined use of ADA level with L/N ratio

ADA level (IU/L)	*L/N ratio	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ppv (%)	npv (%)	Efficiency (%)
≥50	-	<b>89.0</b>	<b>82.2</b>	<b>81.0</b>	<b>89.8</b>	<b>85.5</b>
	≥0.75	<b>83.5</b>	<b>96.3</b>	<b>95.0</b>	<b>87.3</b>	<b>90.5</b>
	≥1	82.4	96.3	95.0	86.6	90.1
	≥1.5	80.2	96.3	94.8	85.1	89.1
	≥2	80.2	98.1	97.3	85.4	90.2

\*L/N ratio : lymphocyte/neutrophil ratio

#### 4. 여러 ADA 차단값에서의 진단률

결핵성 흉막삼출액의 진단에 적절한 ADA치를 정하기 위해 차단값 40 IU/L, 50 IU/L, 60 IU/L, 70 IU/L에서 각각의 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도를 구해 본 결과 50 IU/L 이상에서 각각 89.0%, 82.2%, 81%, 89.8%, 85.5%였다(Table 2).

#### 5. ADA치와 림프구/호중구 비의 진단률

ADA 50 IU/L 이상인 경우와 함께 림프구/호중구 비가 0.75 이상을 진단기준으로 같이 적용할 경우 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 83.5%, 96.3%, 95.0%, 87.3%, 90.5%로 ADA 50 IU/L 이상만을 기준으로 했을 경우에 비해 특이도는 14.1%, 양성예측률은 14%, 효능도는 5% 증가하였고, 민감도는 5.5%, 음성예측률은 2.5% 감소하였다(Table 3).

91명의 결핵성 흉막삼출액 환자에서 ADA치가 50 IU/L이하 또는 림프구/호중구 비율이 0.75 이하인 경우가 16명이었고 이중 10명은 ADA치가 50 IU/L이하, 6명은 림프구/호중구 비가 0.75 이하인 경우였다. 65명의 부폐렴성 흉막삼출액에서 ADA치가 50 IU/L이상인 경우는 16명(23%)이었고 이중 7명이 농흉이었으며 이 16명 중 ADA치가 50 IU/L이상인면서 림프구/호중구 비가 0.75 이상인 환자는 2명이었다. 악성흉수 환자 29명중 4명(14%)이 ADA 50 IU/L이상이었고 이

중 2명은 비소세포성 폐암, 2명은 악성 림프종이었다. 2명의 악성림프종 환자들은 모두 ADA 50 IU/L이상인면서 림프구/호중구 비가 0.75이상이었다.

### 고 찰

흉수의 감별진단에서 결핵성 흉막삼출액의 경우 경피적 흉막생검 상 50-80%에서만 진단이 가능하고<sup>10</sup> 흉수의 결핵균 도말 및 배양검사 상에서도 20-30% 정도에서만 결핵 양성으로 나오며<sup>11</sup> 악성 흉막삼출액은 흉막액 세포진 검사로 38-72%, 경피적 흉막생검으로 40-70% 정도만 확진이 가능하다. 따라서 전체 흉수 환자의 10-20%에서는 여러 가지 검사를 하더라도 그 원인을 정확히 알기 어려운 경우가 있다<sup>12,13</sup>. 특히 결핵의 유행율이 높은 우리나라에서는 결핵성 흉막삼출액과 다른 원인의 흉막삼출액 사이의 감별진단이 임상적으로 문제가 되는 경우가 많다. 따라서 결핵성 흉막삼출액의 감별진단을 위한 유용한 흉수의 지표를 찾고자 하는 연구들이 많이 진행되었고 ADA가 결핵성 흉막삼출액의 진단에 매우 유용한 진단적 도구로 이용되고 있다.

ADA는 체내의 세포성 면역을 반영하는 지표로서 1978년 Piras 등<sup>14</sup>이 결핵성 흉막삼출액에서 비결핵성 흉막삼출액에 비해 ADA치가 현저하게 높다는 보고를 한 이래 결핵성 흉막삼출액의 감별진단에 ADA의 진단적 유용성에 대한 보고가 계속되어 왔다. 본 연구

에서도 ADA 50 IU/L 이상을 차단값으로 한 경우 민감도 89.0%, 특이도 82.2%로 결핵성 흉막삼출액의 진단에 높은 진단적 유용성을 보였다. 결핵성 흉막삼출액은 면역학적으로 흉막강 내에 국소적으로 활성화된 CD4<sup>+</sup> T 림프구와 대식세포가 관여하는 세포매개면역에 의해 발생한다. 그리고 이러한 면역반응에는 ADA 뿐만 아니라 IL-12, IFN- $\gamma$  등의 cytokine들이 관여하며 ADA와 IFN- $\gamma$ 가 결핵성 흉막삼출액의 진단에 유용하다는 보고가 있었다<sup>15,16</sup>.

Baganha 등<sup>17</sup>에 의하면 결핵성 흉막삼출액과 악성 흉막삼출액에서 모두 T 림프구의 숫자가 증가하나 결핵성 흉막삼출액에서는 주로 CD4<sup>+</sup> T 림프구가, 악성 흉막삼출액에서는 주로 CD8<sup>+</sup> T 림프구들이 증가하며 ADA는 주로 CD4<sup>+</sup> T 림프구의 분화와 증식에 중요한 역할을 하여 생성이 증가되므로 특히 결핵성 흉막삼출액에서 ADA의 수치가 높은 것으로 보고 하였다. 따라서 ADA는 결핵성 흉막삼출액과 악성 흉막삼출액의 감별에 유용한 지표의 하나이다. 그러나 ADA는 악성 흉막삼출액 중 악성 림프종, 백혈병 등의 혈액종양에 의한 흉수인 경우에도 높게 측정되는 경우가 많아 결핵성 흉막삼출액과의 감별에 도움이 되지 않는다는 보고가 있었다<sup>18</sup>. 본 연구에서도 전체 악성 흉막삼출액의 ADA 중앙값, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>은 각각 21, 15, 31 IU/L로 결핵성 흉막삼출액에 비해 유의하게 낮는데 비해 2명의 악성림프종 환자의 ADA치는 각각 112, 358 IU/L로 높게 측정되었다.

Burgess 등<sup>19</sup>은 앞서 언급한 대로 결핵성 흉막삼출액에서는 림프구가 우세하고 부폐렴성 흉막삼출액에서는 호중구가 우세한 점을 적용하여 ADA 50 IU/L 이상만을 결핵성 흉막삼출액의 진단기준으로 했을 때 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 91%, 81%, 84%, 89%, 86.6%인데 반해 림프구/호중구의 비율이 0.75 이상인 것을 진단기준에 포함시켰을 경우 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 88%, 95%, 95%, 88%, 92%로 진단적 유용성이 높아짐을 보고하였다. 본 연구에서도 ADA 50 IU/L를 차단값으로 했을 때 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 89.0%, 82.2%, 81.0%, 89.8%, 85.5%였고 ADA 50 IU/L 이상과 함께 림프구/

호중구의 비 0.75 이상을 기준으로 같이 적용했을 때 각각 82.4%, 96.3%, 95.0%, 86.6%, 90.5%로 특이도가 14.1%, 양성예측률이 14%, 효능도가 5% 증가하였다.

결론적으로 결핵성 흉막삼출액에서 ADA치는 다른 질환에 의한 흉수에 비해 유의하게 높아 결핵성 흉막삼출액의 진단에 유용한 기준이 될 수 있었고, ADA치와 함께 림프구/호중구의 비를 같이 적용할 경우 ADA치만을 적용할 때보다 진단적 유용성이 향상되었다.

## 요 약

### 배 경 :

흉수 ADA치는 결핵성 흉막삼출액의 진단에 유용하지만 악성 흉막삼출액이나 부폐렴성 흉수, 농흉, 교원성 질환에 의한 흉수 등에서도 증가되는 경우가 있어 진단적 제한이 있다. 본 연구에서는 결핵성 흉막삼출액에서 흉수 ADA치와 림프구/호중구 비를 함께 적용할 때의 진단적 유용성에 대해 알아보았다.

### 대상 및 방법 :

1999년 1월부터 2001년 12월까지 경상대학교 병원에 흉수를 주소로 내원한 198명의 환자를 대상으로 하였다. 환자를 결핵성 흉막삼출액, 부폐렴성 흉막삼출액, 악성 흉막삼출액, 흉수여출액의 네 군으로 분류하였고 각 군의 ADA치, 생화학적 성상, 염증세포비율, 세포진검사, 미생물학적 검사결과를 조사하였다. 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도를 여러 ADA 차단값과 림프구/호중구 비에서 각각 구했다.

### 결 과 :

1) 결핵성 흉막삼출액에서 ADA치는 다른 군에 비해 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 2) ADA 50 IU/L 이상에서 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 89%, 82.2%, 81%, 89.8%, 85.5%였다. 3) ADA 50 IU/L 이상과 함께 림프구/호중구 비 0.75 이상을 함께 적용할 경우 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률, 효능도가 각각 83.5%, 96.3%, 95%, 87.9%, 90.5%로 특이도, 양성예측률, 효능도가 향상되었다.

### 결 론 :

ADA치와 함께 림프구/호중구 비를 함께 적용할 경

우 ADA치 만을 적용할 때보다 결핵성 흉막 삼출액에 대한 진단적 유용성이 더 증가하였다.

### 참 고 문 헌

- 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.
- Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, Pirmez C, Rea TH, Modlin RL. Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1989;142:1114-9.
- Kayacan O, Karnak D, Delibalta M, Beder S, Karaca L, Tutkak H. Adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage in Turkish patients with smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2002; 96:536-41.
- 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.
- Jung KS, Chung HS, Han SK, Shim YS, Kim KY, Han YC. Immunologic characteristics of tuberculous pleural effusion-Diagnostic value and mechanism of increased Adenosine deaminase activity. *Tuberc Respir Dis* 1987;34(3):223-6.
- van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:15-8.
- 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.
- Light RW. Parapneumonic effusion infections of the pleural space. In: Light RW, ed. *Pleural disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger;1990. p 129-49.
- 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 chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993;151:7216-23.
- Jay SJ. Diagnostic procedures for pleural diseases: *Clin Chest Med* 1985; 6:33-48.
- Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973;63:88-92.
- Bartolome R. Cecil. Chapter 63. Diaphragm, chest wall, pleura, and mediastinal disease. In: Bennett and Plum ed. *Cecil Textbook of medicine*. 20th Ed. Philadelphia; Saunders; 1996. p 442-65.
- Salzer WR, Egglestone JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975;67:536-9.
- Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1751-2.
- 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, lysosome, and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-65.
- Jeon DS, Yun SM, Park SS, Lee HJ, Kim YS, Lee MK, et al. The significance of IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  and ADA in tuberculous pleural fluid. *Tuberc Respir Dis* 1998;45(2):301-10.
- Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97: 605-10.
- Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001;120:356-61.
- 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.