

ระดับ Adenosine Diaminase Activity ในภาวน้ำเยื่อหุ้มปอดชนิด Exudative Lymphocytic Predominated ในโรงพยาบาลมหาราชนคร์ราชสีมา

นภัทร เทียวอ่อน, พ.บ., วท.ม.*,
ชนากรณ์ อนันตเศรษฐกุล, พ.บ.*,
วิวัฒน์ ภิญโญสโมสร, พ.บ.*,
ธวัชชัย วิวัฒน์วรพันธ์, พ.บ.*

บทคัดย่อ: ภาวน้ำในเยื่อหุ้มปอด ชนิด exudative lymphocytic predominate ยังมีปัญหาในการวินิจฉัยและค่า adenosine diaminase activity (ADA) ถูกนำมาใช้เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งที่กระจายมาเยื่อหุ้มปอด แต่ไม่มีการประเมินประโยชน์ทางคลินิกในโรงพยาบาลมหาราชนคร์ราชสีมา **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประโยชน์ทางคลินิกของการส่งตรวจ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดชนิด exudative lymphocytic predominate เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งที่แพร่มาที่เยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลมหาราชนคร์ราชสีมา **ผู้ป่วยและวิธีการ:** ศึกษาย้อนหลังแบบพรรณนาและเปรียบเทียบจากผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนคร์ราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2548-30 มิถุนายน 2548 อาศัยข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มปอดเป็นแบบ exudative, มีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte เด่นและได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยจำนวน 47 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 35 คน, เปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นมะเร็งแพร่กระจายมาเยื่อหุ้มปอด 11 คน และพยาธิเยื่อหุ้มปอด 1 คน ได้รับการส่งตรวจ ADA และสามารถตามผลได้ 32 คน ระดับของ ADA ในวัณโรคเยื่อหุ้มปอดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$) พบว่า ADA ใน TBP มีค่า <40 IU/mL และ ADA ใน MPE มีค่า >60 IU/mL แต่พบได้น้อยมาก ภาวะพยาธิเยื่อหุ้มปอดพบมี ADA >60 IU/mL ได้ความไวของการวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายมาเยื่อหุ้มปอดโดยการตรวจเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยา พบร้อยละ 50.0 และ 27.3 ตามลำดับ **สรุป:** การส่ง ADA เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งแพร่กระจายมาเยื่อหุ้มปอดอาจจะมีประโยชน์ โดยหากระดับ ADA >60 IU/mL มีโอกาสเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมากกว่า

Abstract: Adenosine Diaminase Activity Level in Exudative Lymphocytic Predominated Pleural Effusion in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Nabhathara Kheawon, M.D., M.Sc. *, Tanakorn Anantrasertkul, M.D. *,

Wiwat Pinyosmosorn, M.D. *, Tawatchai Wiwatworapan, M.D. *

*Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2008; 32: 95-100.

Background: Adenosine deaminase activity (ADA) was tool in differential diagnosis between tuberculosis pleuritis (TBP) and malignant pleural effusion (MPE) which presented with exudative lymphocytic predominated but no data collection in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital to show clinical utility of this test. **Objective:** To study clinical utility of ADA for diagnosis TBP in exudative lymphocytic predominated pleural effusion in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. **Patient & Methods:** Retrospective descriptive and analytic study from in-patient data of the first diagnosis is TBP, were collected since January 1, 2005-June 30, 2005. **Results:** Exudative lymphocytic predominated pleural effusion that first diagnosis were TBP 47 persons were changed the diagnosed to TBP, MPE and parasite infestation (40, 6 and 1). ADA in pleural fluid was sent and found the results 32 specimens. ADA level in TBP is higher than MPE significantly ($p=0.005$). In this study low ADA level (<40 IU/ml) can not rule out TBP and high ADA level (>60 IU/ml) can found in MPE. Parasite infestation had also high ADA level (>60 IU/ml). Sensitivity of cytology and pathology for diagnosis MPE were 50.0% and 27.3 %. **Conclusion:** ADA may have clinical utility in differential diagnosis between TBP and MPE, high level (>60 IU/mL) favor TBP than MPE.

ภูมิหลัง

ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอดชนิด exudative lymphocytic predominate มักเกิดจาก วัณโรคเยื่อหุ้มปอด (tuberculosis pleuritis; TBP) หรือ malignant pleural effusion (MPE) ซึ่งมีการดำเนินโรคและการรักษาแตกต่างกัน จึงมักมีปัญหาในการวินิจฉัยแยกโรค

กลไกการเกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากวัณโรค เกิดจากเชื้อวัณโรคที่ผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มปอดชั้นในโดยที่เชื้อมีจำนวนไม่มาก แต่เกิด hypersensitivity reaction^(1,2) ทำให้มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด ซึ่งไม่ได้เป็นจากเชื้อวัณโรคโดยตรง นอกจากนี้เชื้อวัณโรคยังแพร่มาเยื่อหุ้มปอดจากทางกระแสเลือดและน้ำเหลืองได้ แต่พบไม่บ่อย เนื่องจากเชื้อในเยื่อหุ้มปอดมีจำนวนน้อยจะเน้นการเพาะเชื้อจากน้ำเยื่อหุ้มปอด จึงมีความไวต่ำ ไม่เหมาะที่จะใช้ในการ

วินิจฉัยโรค ที่ผ่านมาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังไม่มีแนวทางในการวินิจฉัยที่เป็นแนวทางเดียวกันในภาวะนี้ จึงได้ทำการศึกษาถึงประโยชน์ทางคลินิกของการตรวจ adenosine diaminase activity (ADA) ในน้ำเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วย

ผู้ป่วยและวิธีการ

ทำการศึกษาแบบพรรณนาและเปรียบเทียบย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดชนิด exudative lymphocytic predominated ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็น TBP ที่มีการส่งตรวจ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดของกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2548-30 มิถุนายน 2548 โดยได้ทำการเก็บข้อมูลเริ่มต้นจากประวัติผู้ป่วยในที่ได้

รับการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดตามเวลาดังกล่าวและติดตามจนได้การวินิจฉัยสุดท้าย โดยครอบคลุมถึงบันทึกการรักษา, ติดตามการดำเนินโรค และการเปลี่ยนการวินิจฉัยจากประวัติผู้ป่วยนอก ข้อมูลที่ได้นำไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม STATA แสดงเป็นค่าทางสถิติและเปรียบเทียบด้วย chi-square

คำจำกัดความ

ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอดชนิด exudative pleural effusion⁽³⁾ เข้าได้อย่างน้อย 1 ข้อ

- Pleural fluid protein/serum protein > 0.5
- Pleural fluid lactate dehydrogenase (LDH)/serum LDH ratio > 0.6
- Pleural fluid LDH > 2/3 ของค่าปกติที่สูงสุด serum LDH

Lymphocyte predominated คือ ภาวะที่นับจำนวนเม็ดเลือดขาวแบบจำแนกชนิดแล้วพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มากกว่าชนิดอื่น

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

	TBP (n=31)	MPE (n=11)	p-value
อายุ (ปี)	58.0±15.3	62.5±10.2	ns
เพศชาย/หญิง (ราย) (ร้อยละ)	22 (62.8)/13 (37.1)	7 (63.6)/4 (36.3)	ns
Pleural fluid profile			
Sp.gr.	983.7±192.7	1,026.7±10.2	ns
pH	8.2±0.6	8.4±0.4	ns
LDH (n=30/10)	1,269.4±18	1,091±995.5	ns
Protein (n=33/10)	4,412.4±1.7	4,266.6±218	ns
Sugar (n=29/10)	99.2±63.1	778±34.1	ns
Cell count (n=32/11)	1,654.8±3,597	834.3±965.6	ns
%lymphocyte (n=31/11)	78.2±25.8	64.7±40.3	ns
%neutrophile (n=31/11)	18.1±8.9	25.3±34.7	0.005
ADA level (IU/mL) 23/8	74.96±43.5	37.7±18.8	ns
Serum LDH	109.2±1,247.1	856.8±325.1	ns

หมายเหตุ: มีผู้ป่วย 1 คน ผลตรวจเยื่อหุ้มปอดพบพยาธิ และมีระดับ ADA 70.30

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่มีภาวะ exudative lymphocytic predominated ทั้งหมดจำนวน 47 ราย โดยมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและมีบันทึกครบถ้วนทั้งหมด 32 คน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่มีพยาธิเยื่อหุ้มปอด 1 คน

จากตารางที่ 1 มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น TBP 35 คน, MPE 11 คน และพยาธิเยื่อหุ้มปอด 1 คน มีการส่งตรวจระดับ ADA และตามผลทางห้องปฏิบัติการได้ 32 คน (TBP 23 คน, MPE 8 คน และพยาธิเยื่อหุ้มปอด 1 คน) อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่เป็น TBP น้อยกว่ากลุ่ม MPE เพศชายมากกว่าเพศหญิงทั้งสองกลุ่มโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ LDH, โปรตีนและน้ำตาลในน้ำเยื่อหุ้มปอดของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำเยื่อหุ้มปอดและมีร้อยละของ lymphocyte ของ TBP มากกว่า MPE (78.2±25.8, 64.7±40.3) โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ ADA ของ TBP ระดับสูงกว่า MPE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 2 แสดงระดับของ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดทั้งสองกลุ่มจะเห็นว่าไม่สามารถแยกโรคได้

ชัดเจน ระดับ ADA > 60 IU/mL สนับสนุนว่าน่าจะเป็น TBP แต่ในการศึกษานี้พบว่า MPE มี ADA > 60 IU/mL ได้มีผู้ป่วย 14 คนที่มีระดับ ADA < 60 IU/mL แต่ได้รับการวินิจฉัยเป็น TBP ตั้งแต่แรกและตอบสนองดีต่อการรักษาแบบวัณโรคด้วยสูตรมาตรฐาน 8 คน, เปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น MPE 8 คน เมื่อนำไปสร้างส่วนโค้งอำนาจการจำแนก (ROC curve) พบว่ามีพื้นที่ใต้กราฟ 0.72 (ระดับ C) แสดงให้เห็นว่าการใช้ ADA อย่างเดียวไม่สามารถแยกทั้งสองภาวะได้ดีมากนัก

จากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่า TBP เป็นข้างขวามากกว่า MPE, TBP มีระดับน้ำในช่องปอดจากเอกซเรย์น้อยจนถึงปานกลางเป็นส่วนใหญ่ แต่ MPE ส่วนมากมีระดับน้ำปานกลาง มีน้ำมากกว่าร้อยละห้าสิบของช่องอกจากเอกซเรย์ปอดพบได้น้อย การใช้ผล cytology เพียงครั้งเดียวในการวินิจฉัย MPE ของโรงพยาบาล--มหาราชนครราชสีมา มีความไวเพียงร้อยละ 50.0 ผลทางพยาธิมีความไวร้อยละ 27.3 และมีการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดส่งตรวจทางพยาธิน้อยกว่าการส่งตรวจน้ำในช่องปอดแต่เพียงอย่างเดียวมาก ไม่มีผู้ป่วยรายใดในการศึกษานี้ที่ข้อมหรือหุ้มหรือเพาะเชื้อวัณโรคได้จากน้ำในเยื่อหุ้มปอด ผลการรักษาและติดตามจนกินยาต้านวัณโรคครบมีเพียงร้อยละ 27 ส่งกลับโรงพยาบาลชุมชนใกล้เคียงบ้านร้อยละ 14.9 ไม่มีตรวจตามนัดร้อยละ 25.5 เปลี่ยนการวินิจฉัยจาก TBP เป็น MPE ร้อยละ 25 (การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังก่อนที่จะมีการจัดตั้ง TB registration ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา)

ตารางที่ 2 ระดับ pleural fluid ADA ของผู้ป่วย

Pleural fluid ADA (IU/mL)	TBP (ราย) (n=23)	MPE (ราย) (n=8)
<40	8	6
40-60	1	1
>60	14	1

หมายเหตุ มีผู้ป่วย 1 ราย ผลตรวจเยื่อหุ้มปอดพบพยาธิ และมีระดับ ADA 70.3 IU/mL

ตารางที่ 3 ลักษณะของภาพเอกซเรย์ ผลการตรวจเชื้อเอชไอวี และผลทางพยาธิ

	TBP (ราย)	MPE (ราย)
ผลเอกซเรย์ทรวงอก		
- น้ำในเยื่อหุ้มปอด		
เฉพาะข้างขวา	20	6
เฉพาะข้างซ้าย	13	5
ไม่มีข้อมูล	2	0
- ปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดที่พบ		
เล็กน้อย	10	0
ปานกลาง (<50%)	9	6
มาก (massive)	4	1
ไม่มีข้อมูล	12	4
ผลทางพยาธิวิทยา		
การอักเสบ	3	3
มะเร็ง	0	3
พยาธิ	1	0
ไม่มีข้อมูล	31	5
ผลเซลล์วิทยา (cytology)		
มะเร็ง	0	3
ไม่ใช่มะเร็ง	12	3
อักเสบ	12	0
ไม่มีข้อมูล	11	5
ผลการตรวจโรคเอดส์		
ผลบวก	1	0
ผลลบ	16	4
ไม่ได้ตรวจ	18	1

วิจารณ์

กลไกการเกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากวัณโรค เกิดจากเชื้อวัณโรคที่ผ่านเยื่อหุ้มปอดชั้นในแตกเข้าไปในเยื่อหุ้มปอด โดยที่เชื้อมีจำนวนไม่มากแต่การที่เชื้อน้ำในเยื่อหุ้มปอดเป็นผลมาจาก hypersensitivity reaction^(1,2) ไม่ได้เป็นจากเชื้อวัณโรคโดยตรง นอกจากนี้เชื้อวัณโรคยังมาทางกระแสเลือด และน้ำเหลืองได้แต่พบไม่บ่อย เนื่องจากมีเชื้อจำนวนน้อยการเพาะเชื้อจากน้ำจึงมีความไวต่ำ ไม่เหมาะที่จะใช้ในการวินิจฉัย

การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยการวิเคราะห์สารน้ำในเยื่อหุ้มปอดและผลการตรวจทางพยาธิของเยื่อหุ้มปอด

1. Exudative lymphocytic predominate โดยใช้ Light criteria⁽³⁾ ในปัจจุบันมีการใช้อัตราส่วนระหว่าง neutrophil และ lymphocyte ถ้า ≥ 0.75 โอกาสที่จะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดจะมากขึ้น

2. Adenosine diaminase (ADA) มีความไวร้อยละ 95 ความจำเพาะเจาะจงประมาณร้อยละ 89^(4,5) แต่จะมีผลลบลงได้ในภาวะอื่น เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, โรคเอสแอลอี, รูมาตอยด์และมะเร็งอื่น ๆ⁽⁶⁻⁸⁾ ค่า ADA ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวี โดย ADA-2 มีความจำเพาะมากกว่า ADA-1⁽⁹⁾

3. Lysozyme interferon gamma (IFN- γ) ความไวร้อยละ 89-99 ความจำเพาะร้อยละ 100⁽¹⁰⁻¹²⁾ ข้อเสียคือ ราคาแพง ส่วนใหญ่ทำในงานวิจัยเป็นหลักและข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มาก

4. Polymerase chain reaction for Tuberculosis mycobacterium (PCR for TB) ความไวร้อยละ 42-81 ความจำเพาะร้อยละ 100^(13,14) ความไวในการตรวจยังขึ้นกับเทคนิคการตรวจและความปนเปื้อนระหว่างตรวจด้วย

5. ผลทางพยาธิของเยื่อหุ้มปอดมีความไวประมาณร้อยละ 53 การย้อมสี acid fast stain ของน้ำในเยื่อหุ้มปอดพบว่ามีค่าไว้น้อยกว่าร้อยละ 5 การเพาะเชื้อวัณโรคในเนื้อเยื่อหุ้มปอดมีความไวร้อยละ 92.3 มากกว่าผลเพาะเชื้อวัณโรคในน้ำเยื่อหุ้มปอดซึ่งพบร้อยละ 15.4⁽¹⁶⁾ (ควรเก็บตัวอย่างตรวจอย่างน้อย 20 มิลลิลิตร)

6. PCR ของเยื่อหุ้มปอดมีค่า positive predictive value and the negative predictive value ร้อยละ 100 และ 86.7 ตามลำดับ เกือบเท่ากับผลเพาะเชื้อจากเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 100 และ 90.5⁽¹⁶⁾

7. Cytokine และ fibrinolytic enzyme⁽¹⁶⁻²⁰⁾ ที่นิยมตรวจคือ tumor necrotic factor-alpha (TNF-alpha) ในน้ำเยื่อหุ้มปอด ซึ่งพบว่าปริมาณเพิ่มขึ้นในภาวะวัณโรค

เยื่อหุ้มปอดและมะเร็งเยื่อหุ้มปอด โดยมีความสัมพันธ์กับ plasminogen activator inhibitor type I (PAI-1) และ tissue type plasminogen activator (tPA)

จากการศึกษานี้พบว่าระดับ ADA ของ TBP ระดับสูงกว่า MPE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาที่ระดับของ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดทั้งสองกลุ่มจะเห็นว่าไม่สามารถแยกโรคได้ชัดเจน เพียงบอกได้ว่าหากระดับ ADA > 60 IU/mL สนับสนุนว่าน่าจะเป็น TBP ดังนั้นจึงไม่ควรส่งตรวจ ADA เพื่อวินิจฉัย TBP ในผู้ป่วยทุกคน ควรพิจารณาตามความเสี่ยงหรือโรคเดิมที่เป็นอยู่เช่นเป็นมะเร็งบางชนิดต้องการส่งเพื่อวินิจฉัยแยกโรค TBP หรือเป็นผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะได้ยากควมคุมกันที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดและสงสัยว่าอาจเกิดจากวัณโรค ควรตัดเยื่อหุ้มปอดตรวจทุกรายกรณีที่ไม่มีการห้ามเนื่องจากวินิจฉัยได้ทั้ง TBP และ MPE แต่ความไวของการวินิจฉัยมะเร็งจากพยาธิวิทยาน้อยกว่าการส่ง cytology ไม่ควรส่งย้อมเชื้อวัณโรคและเพาะเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่สงสัย TBP เนื่องจากในการศึกษาความไวเท่ากับศูนย์ ควรทำในกรณีที่เห็นหนองชัดเจน

สรุป

อาจจะมีความคุ้มค่าในการส่งตรวจ ADA เพื่อวินิจฉัยแยกโรค TBP และ MPE ไม่ควรใช้ ADA ในการวินิจฉัย TBP อย่างเดียวควรพิจารณาจากประวัติ การตรวจร่างกายและการดำเนินโรคจะให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องมากกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. J Immunol 1968; 101: 481-7.
2. Salazar-Lezama M, Quiroz-Rosales H, Banales-Mendez JL, Sanchez-Guzman M, Villarreal-Velarde H, Baez-Saldana R, et al. Diagnostic methods of primary tuberculous pleural effusion in a region with high prevalence

- of tuberculosis. A study in Mexican population. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 453-6.
3. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
4. Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001; 43: 149-55.
5. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-91.
6. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 356-61.
7. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21: 220-4.
8. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, 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.
9. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. 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.
10. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
11. Villena V, Lopez-Encuentra A, de Pablo A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Orturio-de-Solo B, et al. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-9.
12. Sharma SK, Banga A. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-gamma in tuberculosis pleural effusion. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24: 213-7.
13. Lassence A, Lecossier D, Pierre C, Cadranel J, Stern M, Hance AJ. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction; comparison of two protocols. *Thorax* 1992; 47: 265-9.
14. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia-deLomas J. The diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
15. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galan A, Lopez Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 212-4.
16. Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, EL-Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003; 124: 2105-11.
17. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999; 116: 1292-6.
18. Lin FC, Chen YC, Chen FJ, Chang SC. Cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and parapneumonic effusions. *Clin Immunol* 2005; 116: 166-73.
19. Chung CL, Chen YC, Chang SC. Effect of repeated thoracentesis on fluid characteristics, cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest* 2003; 123: 1188-95.
20. Wong CF, Yew WW, Leung SK, Chan CY, Hui M, Au-Yeang C, et al. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med* 2003; 97: 1289-95.