

Tüberküloz plörezisi

Ömer Deniz (*)

Özet

Tüberküloz, eksüdatif plevral efüzyonların en yaygın nedenlerinden biridir. Tüberküloz plörezinin insidansı, genellikle tüberkülozun lokal prevalansına bağlıdır. Tüberküloz plörezi, gelişmiş ülkelerde orta-ileri yaş hastalığı, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde ise genç yaş hastalığıdır. Tüm incelemelere rağmen tanısı konulamayan ya da geç konulan olgular mevcuttur. Tedavi edilmeyen tüberküloz plörezi olgularının çoğunda, genellikle aylar içerisinde spontan bir rezolüsyon görülür, ancak daha sonra bu tür hastaların büyük kısmında parankimal hastalık geliştiği belirlenmiştir. Bu nedenle, tüberküloz plörezi tanısını koymak ve düzenli tedavi etmek zorunludur. **Anahtar kelimeler:** Tüberküloz , plevral efüzyon, plörezi

Summary

Tuberculous pleurisy

Tuberculosis is one of the most common causes of exudative pleural effusions. Incidence of tuberculosis pleurisy is generally linked to local prevalence of tuberculosis. Tuberculosis pleurisy is a disease of middle age/old age in developed countries, while it is a disease of young age in underdeveloped or developing countries. Despite all examinations, there are cases that could not be diagnosed or late diagnosed. In most of the cases, tuberculosis pleurisy resolves spontaneously within months, however parenchymal diseases develops in most of these patients in future. Thus, it is obligatory to diagnose and to treat tuberculosis pleurisy.

Key words: Tuberculosis, pleural effusion, pleurisy

*GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD

Ayrı basım isteği: Dr. Ömer Deniz, GATA Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Etlük-06018, Ankara
E-mail: odeniz@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 29.06.2004

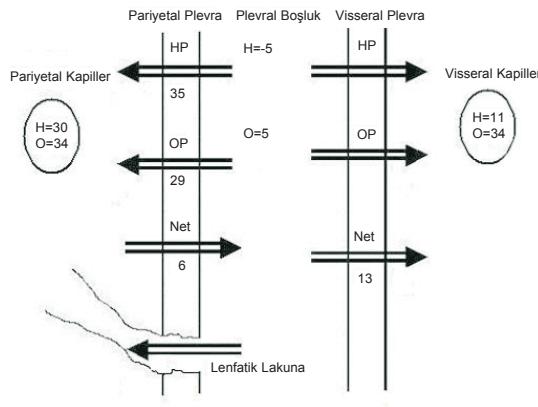
Kabul edilme tarihi: 14.10.2004

Giriş

Mycobacterium tuberculosis (MTB)'in neden olduğu plevral inflamasyon ile birlikte oluşan plevral efüzyon, tüberküloz plörezisi (TP) olarak tanımlanır. TP'nin insidansı, genellikle tüberkülozun lokal prevalansına bağlıdır (1,2). Dünyanın birçok yerinde TP, eksüdatif plevral efüzyonların en yaygın nedenidir (2,3). ABD'de TP, ekstrapulmoner tüberkülozların %23.4'ünü ve bütün tüberküloz olgularının %3.8'ini oluşturmaktadır. Yaklaşık her 22 tüberküloz olgusundan birisi, TP'dir. Bu da, yaklaşık 1000 olgu/yıllık bir insidansı göstermektedir (1,2). TP, ülkemizde de eksüdatif plevral efüzyonların en önemli nedenlerinden biridir. TP, gelişmiş ülkelerde orta-ileri yaş hastalığı, gelişmekte olan ülkelerde ise genç yaş hastalığıdır (4,5). Ülkemizde, 2001 yılında askeri hastanelerde tüberküloz tanısı konulan, çoğunluğunu 20-24 yaş grubu askerlerin oluşturduğu hastalarda TP oranı, %29'dur (yayınlanmamış veri).

Patogenez

Normal durumda plevral boşluktaki sıvı, plazmanın bir ultrafiltratı olup, giren-çıkan sıvı ve protein miktarı eşittir. Bu nedenle, sabit bir sıvı hacmi ve protein konsantrasyonu vardır. Plevral boşlukta sıvı, Starling yasalarına göre belirli bir denge ile sabit bir hacimde tutulur. Ayrıca, lenfatik lakünalar da bu dengenin sağlanmasına önemli katkı sağlar (Şekil 1). Plevra sıvısı, hem akciğerlerin lenfatikleri, hem de periferik lenfatiklerden daha düşük bir protein konsantrasyonuna sahiptir. Plevral boşluğun büyük bir lenfatik drenaj rezervi vardır. Plevral boşlukta aşırı miktarda sıvı toplanması, sıvı oluşumunda artışın yanı sıra, lenfatik drenajda da bozulma olduğunu gösterir (6,7). TP oluşması için MTB'nin ya da MTB antijenlerinin plevral boşluğa ulaşması ve immünolojik/inflamatuvar bir dizi olayları başlatması gerekmektedir.



Şekil 1. Plevral boşlukta bulunan sıvı miktarı, pariyetal ve visseral plevra kapillerleri ile plevral boşluk hidrostatik ve onkotik basınçları arasındaki bir denge ile sabit tutulur, ayrıca lenfatik lakünalar da bu dengenin sağlanmasına önemli katkı sağlar (Rakamlar cmH₂O olarak basıncı göstermektedir, H: Hidrostatik Basınç, O: Onkotik Basınç)

Tüberküloz basilleri plevraya şu yollarla ulaşabilmektedir (3,5-8):

- a- Doğrudan akciğer lezyonlarından
- b- Kan yolu ile
- c- Doğrudan diğer komşu dokulardan
- d- Doğrudan hilus lenf bezlerinden

MTB'nin ya da MTB antijenlerinin plevral boşluğa ulaşması için öne sürülen en geçerli hipotez, akciğerlerde bulunan subplevral kazeöz bir odakın plevraya açılmasıdır. Genellikle bu odak, primer kompleksin akciğer komponentidir. Ancak, bazen akciğer tüberkülozlu hastaların bir kısmında da hastalıklarının doğal seyri sırasında herhangi bir zamanda plevral efüzyon gelişebilmektedir (2,3,6,7). Yapılan bir çalışmada, TP'nin %76 oranında primer tüberküloza, %24 oranında reaktivasyon tüberkülozuna bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir (9). Ancak, farklı topluluklarda farklı oranların bulunabileceği unutulmamalıdır. Özellikle, gelişmiş ülkelerde orta-ileri yaşlı kişilerde ortaya çıkan TP, daha çok reaktivasyon tüberkülozuna eşlik etmektedir (2). Diğer yandan TP, primer tüberkülozun komplikasyonu olarak, daha çok adolesan ve yetişkinlerde gözlenirken, çocuklarda ise primer tüberkülozun sık karşılaşılan bir özelliği değildir (10,11).

Yeni çalışmalar, MTB'ye karşı oluşan plevral inflamasyonu başlatan ve modüle eden hücrelerin, başlıca mezotelyal hücrelerden salınan kemokinlerin olduğunu düşündürmektedir (12,13). TP'de, plevral sıvıda baskın hücreler, lenfositlerdir. CD4 lenfositler, plevral boşluktaki predominant lenfositlerdir. TP'de CD4/CD8 oranının ikiden büyük olduğu bildirilmiştir (3,14-16).

Mikobakteriyel antijenler (tüberkülin protein ya da canlı basil), duyarlı T lenfositler ile etkileşime girip gecikmiş tipte hipersensitivite (GTH)'ye sebep olmaktadır. Bu olay, plevral kapillerlerin geçirgenliğini değiştirip, sıvı toplanmasına neden olur. Toplanan plevral sıvı, proteinlerden, inflamatuvar hücrelerden ve mediyatörlerden zengindir (2,3,6,7).

GTH, TP'nin klinik semptomların birçoğundan sorumlu olsa da, birçok hastada tüberkülin deri testi (TDT) negatifliği vardır. Deri testinin negatif olması, iki şekilde açıklanmaktadır; 1-Spesifik olarak

duyarlılaşmış, bir başka deyişle TDT'den sorumlu olan lenfositlerin birçoğu plevral boşluğa sekestre olmuştur. 2-Dolaşımında, derideki GTH'yi baskılayan, adherent mononükleer hücreler vardır (3,7,17).

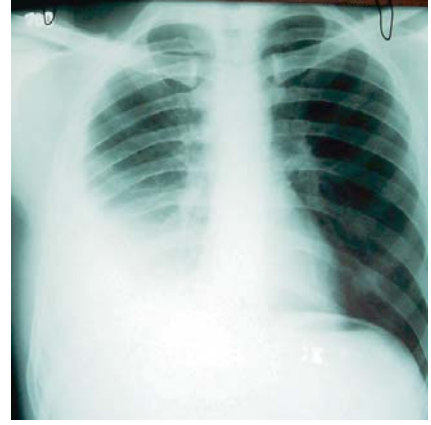
Klinik bulgular ve doğal seyir:

Genellikle, kronik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, TPLi hastaların üçte birinde, bir haftadan daha kısa sürede semptomlar ortaya çıkar. Geri kalan üçte ikisinde ise, semptomların yerleşmesi bir ay kadar sürebilir. Hastaların birçoğunda ateş vardır; ancak %15'i afebril olabilir. Antitüberküloz tedavi ile hastaların çoğunda iki hafta içinde ateş düşer. Non-produktif bir öksürük vardır. Eğer akciğerde tüberküloz lezyonları varsa, buna bağlı olarak balgam çıkar. Ağrı batıcı özelliktedir (plöretik göğüs ağrısı) ve pariyetal plevranın gerilmesi nedeniyle derin inspirasyonla başlar. Bu nedenle hastalar, yüzeysel bir solunum yaparlar. Sıvının fazla olduğu hallerde, dispne ve siyanoz ortaya çıkabilir (5-8,18).

Tedavi edilmeyen birçok olguda, genellikle aylar içinde hastalık kendiliğinden düzelir. Bu tür hastaların yaklaşık %65'inde, daha sonra parankimal hastalık geliştiği belirlenmiştir (18). Bu nedenle, tanı koymak ve düzenli tedavi etmek zorunludur.

Tanı

Konvansiyonel radyoloji: TP, çok defa akciğerlerde lezyon görülen tarafta oluşur ve sıklıkla primer infeksiyondan 3-12 hafta sonra ortaya çıkar. Subplevral kazeöz odak, genellikle çok küçük ve/veya mikroskopik düzeyde olduğundan, direkt akciğer grafilerinde çoğu zaman parankimal lezyon gözlenmez. TP neredeyse daima tek taraflı olup, küçük ya da orta boyuttadır; bazen, masif de olabilir (Şekil 2) (2,3,5-8,17). Postero-anterior (PA) ve lateral akciğer grafileri, tanıda en önemli araçlardır. Lateral grafilerde yaklaşık 50 ml'lik, PA grafilerde ise, yaklaşık 200 ml'lik bir sıvı kosto-diyafragmatik sinüste küntleşmeye yol açar. Radyografide 500 ml'lik bir sıvı, diyafragmanın görülmesini engelleyebilir. Bazı olgularda daha yüksek miktarda sıvılar, kostofrenik açıda küntleşme belirtisi göstermeyebilir (subpulmonik plevral efüzyon). Lateral dekübitis filmi, plevral yapışıklıklarda loküle sıvı/



Şekil 2. Tüberküloz plözizi olan bir hastanın P/A akciğer grafisi

serbest sıvı ayrımı yapılmasında, subpulmonik sıvının belirlenmesinde yardımcı olur (2,19).

Ultrasonografi: Ultrasonografi, hem tanısal amaçlı, hem de torasentezde yardımcı araç olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyolojiye olan en büyük üstünlüğü, katı ve sıvı komponentlerin ayrımında yardımcı olmasıdır. Böylece, loküle sıvıların tanıma da katkıda bulunmaktadır. Ultrasonografi ile fibrinöz septalar, bilgisayarlı tomografiye göre daha iyi gözlenir. Subpulmonik veya subfrenik patolojilerin ayrımında faydalıdır. Ayrıca ultrasonografi, taşınabilir ve hasta yatağında uygulanabilir bir yöntemdir (2,18,20,21).

Bilgisayarlı toraks tomografisi: Bilgisayarlı tomografi, loküle plevral sıvılar, ampiyem ve plevral kitlelerin ayrımında faydalıdır. Ayrıca, PA akciğer grafisiyle ortaya konamayan parankimal lezyonlar, bilgisayarlı tomografi ile ortaya çıkarılabilmektedir (2,4,17,22).

Laboratuvar: TP'de plevral sıvı, genellikle seröfibrinöz olup, neredeyse asla hemorajik değildir ve eksüda vasfındadır. Genellikle, plevral sıvı protein düzeyi 5 gr/dL'nin üzerindedir. Plevral sıvı yaymasında %50'den fazla lenfositler görülürken, semptomlar iki haftadan daha önce ortaya çıktığında, PMNL hakimiyeti olabilmektedir. Plevral yüzeyler fibrinle kaplandığı için, mezotel hücrelerin sıvıya düşmesi engellenebilir. Plevral sıvıda mezotel hücrelerinin %5'in altında olması, TP tanısını destekler. Bazen, plevral sıvı glukoz düzeyi düşük olabilirse de, hastaların çoğunda 60 mg/dL'nin

üzerindedir. Eğer, daha önce yapılan bir işlem sırasında plevral boşluğa hava kaçmamışsa, plevral sıvı eozinofilisi hemen hemen hiç gözlenmez (5-7,17,18).

TP'nin kesin tanısı, tüberküloz basilinin plevral sıvı ya da plevral biyopsi örneklerinde gösterilmesi ile konur. Ancak, plevral sıvı MTB kültürünün duyarlılığı düşüktür (%10-35). Plevra iğne biyopsisinde kazeifiye granülomların gösterilmesi, kesin olmamakla birlikte büyük oranda tanı koydurucudur. Plevra iğne biyopsisi ile TP'li hastaların %20-40'ına tanı konulamamaktadır; ancak alınan biyopsi sayısı arttıkça plevra biyopsisinin duyarlılığının arttığı, altı ve üzeri biyopsi alındığında duyarlılığın en fazla olduğu bildirilmiştir. Plevra biyopsisi alındığında, mutlaka MTB kültürü için gönderilmelidir. Plevra biyopsi kültürü, olguların %55-80'inde pozitifdir. Plevranın hem histolojik, hem de mikrobiyolojik çalışmalarıyla tanı oranı, %80-90'lara çıkabilmektedir (3,4,6,7,17,20,23). TP'li hastalarda, MTB'nin mikroskopik incelemesi ve kültürü için balgam gönderilmesinin tanıya katkısı bulunmaktadır. Ayrıca, balgam çıkaramayan hastalarda, indükte balgam kullanılmasının tanıda faydalı olabileceği gösterilmiştir (5,24).

TP'nin erken tanısı için, plevra sıvısında önerilen ilgi çekici yöntemlerinden birisi PCR'dir ("Polymerase chain reaction"). PCR yöntemi, mikobakteriyel DNA'nın amplifikasyonunu temel almaktadır. TP tanısında, amplifiye edilen genomik sekansa ve DNA ekstraksiyonunda kullanılan prosedüre bağlı olarak, PCR'nin duyarlılığı %20-81 ve özgüllüğü %78-100 arasında değişmektedir. PCR'nin rutin klinik kullanımı, şu an için önerilmemektedir (3).

TP'nin tanısını erken koymak için, plevral sıvıyla ilgili bir çok biyokimyasal test önerilmiştir. En çok ilgi, adozin deaminaz (ADA) üzerine yoğunlaşmıştır. ADA, insan vücudundaki birçok hücrede bulunur. ADA'nın en önemli özelliği, T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasında rol almasıdır. Birçok çalışmada lenfositik plevral efüzyonlarda ADA aktivitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (1,4,25-27).

Tüberküloz dışı plevral efüzyonlarda

yüksek ADA düzeyleri nadiren bulunur; 40 IU/L altındaki bir ADA değeri lenfositik plevral efüzyon nedeni olarak tüberkülozu neredeyse tamamen (%99) ekarte ettirir. Diğer yandan, 70 U/L'den büyük bir plevral ADA değeri, TP tanısında %98 duyarlılık ve %96 özgüllük göstermektedir. Ancak, plevral sıvı ADA ölçümünün tanısız değerinin TP prevalansı ile ilişkili olduğu, TP prevalansı arttıkça plevra sıvı ADA aktivitesinin pozitif prediktif değerinin arttığı unutulmamalıdır (2,18,28). ADA iki izoenzimden, ADA1 ve ADA2, oluşmaktadır. ADA1, lenfositler, monositler dahil olmak üzere bütün hücrelerde bulunurken, ADA2 monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtmaktadır. TP'li hastalarda başlıca ADA2 bulunurken, ampiyem ve parapnömonik efüzyonlarda başlıca ADA1 bulunur. TP dışında romatoid artritte, ampiyemde, lenfoproliferatif hastalıklarda artmış plevral sıvı ADA aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle, lenfoproliferatif hastalıklara bağlı plevral efüzyonlarda, plevral sıvı ADA düzeyleri oldukça yüksek bulunmaktadır. Tanıdaki bu sorun ADA1/Plevral ADA oranıyla giderilebilmektedir (1,3,18,25,29,30). Diğer yandan, plevral sıvı ADA aktivitesi, plevral sıvı lenfosit/nötrofil oranı ve plevra biyopsisinin kombine edilmesinin, pozitif prediktif değeri %100'e, negatif prediktif değeri de %75'e çıkardığı bildirilmiştir (31). Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde 35 yaşın altında, malignite kuşkusu olmayan, klinik olarak TP düşünülen ve ampiyemin ekarte edildiği hastalarda yüksek plevral sıvı ADA düzeyleri (>47 U/L), antitüberküloz tedavi başlamak için yeterli olup, bu hastalarda plevral biyopsiye gerek kalmayabileceği bildirilmiştir (3).

Üzerinde çok çalışılan belirteçlerden biri de interferon γ (IFN γ)'dır. IFN γ , duyarlı T lenfositlerden ve doğal öldürücü ("natural killer", NK) hücrelerden salgılanan, makrofaj aktivasyonunda önemli rolü olan bir sitokindir ve tüberküloz immünolojisinde çok önemli bir yere sahiptir. IFN γ düzeylerinin TP'li hastaların plevral sıvılarında, tüberküloz dışı plevral efüzyonu olan hastaların plevral sıvılarından daha yüksek düzeylerde, duyarlılık ve özgüllüğünün ADA'dan

daha yüksek olduğu saptanmıştır; ancak, IFN γ ölçümü ADA ölçümüne göre oldukça pahalıdır (1,32-34).

Tedavi

TP tedavisi, akciğer tüberkülozu tedavisinden farklı değildir. Hastaların en az altı ay antitüberküloz tedavi kullanması gereklidir. İlk iki ay, dört ilaç (izoniazid, rifampisin, pirazianamid, etambutol ya da streptomisin) kullanılır. Daha sonraki dört ay, izoniazid ve rifampisinle tedaviye devam edilerek altı aya tamamlanır (35,36).

TP'de, genellikle 6-12 ay içinde antitüberküloz tedavi ile radyolojik düzelme olur. TP düzenli ve uygun tedavi edilmesine rağmen, bazı hastalarda sekel olarak plevral kalınlaşma ortaya çıkabilmektedir. TP'li hastaların plevral sıvılarının, malign plevral efüzyonu olan hastaların plevral sıvılarıyla karşılaştırıldığında, düşük fibrinolitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin düşük olması, fibrin depolanmasına ve TP'nin bir komplikasyonu olan rezidüel plevral kalınlaşmaya neden olabilir. Ancak neden bazı hastalarda plevral kalınlaşma oluşup, bazı hastalarda oluşmadığı bilinmemektedir. Birden fazla yapılan torasentezin rezidüel plevral kalınlaşma üzerinde etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Plevra sıvı içeriğinin, plevral kalınlaşma oluşmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Fibrotoraks nadirdir. Bu nedenle, böyle hastalarda en az altı aylık antitüberküloz tedaviden sonra plevral dekortikasyon düşünülmelidir (3,18,36,37)

TP tedavisinde steroidlerin plevral kalınlaşmayı önlemedeki etkinliği hakkında güncel literatürde henüz yeterli veri yoktur; ancak, var olan veriler, steroidlerin plevral kalınlaşmayı önlemediği yönündedir (38-40). Steroid tedavisi semptomların hızlı iyileşmesinde ve sıvının hızlı absorpsiyonunda faydalı olabilir (17,40).

Kaynaklar

1. Valdes L, Jose ES, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993; 103: 458-465.

2. Valdes L, Pose A, Jose ES, Vazquez JMM. Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 77-88.
3. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-947.
4. Kiraklı C, Polat G, Meral AR, Utkaner G. Tüberküloz plörezi 185 olgunun analizi *Akciğer Arşivi* 2003; 4: 21-26.
5. Özemi M. Tüberküloz plörezi. In: Gözü O, Köktürk O (eds). *Plevra Hastalıkları*. İstanbul: Toraks Derneği Yayını, Turgut Yayıncılık, 2003: 133-138.
6. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1998; 138: 184-234.
7. Light RW. *Pleural Diseases*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983: 119-125.
8. Vidinel İ. *Akciğer Hastalıkları*. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1981, 300-305.
9. Arriero JM, Romero S, Hernandez L, et al. Tuberculous pleurisy with or without radiographic evidence of pulmonary disease. Is there any difference? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 513-517.
10. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999; 115: 26-30.
11. Page MH, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 655-676.
12. Mohammed KA, Nasreen N, Ward MJ, Mubarak KK, Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Mycobacterium-mediated chemokine expression in pleural mesothelial cells: role of C-C chemokines in tuberculous pleurisy. *J Infect Dis* 1998; 178: 1450-1456.
13. Hage CA, Mohammed KA, Antony VB. Pathogenesis of pleural infection. *Respirology* 2004; 9: 12-15.
14. San Jose ME, Valdes L, Saavedra MJ, et al. Lymphocyte populations in tuberculous pleural effusions. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 492-500.
15. Dlugovitzky D, Ratani L, Torres-Morales A, et al. Levels of interleukin-8 in tuberculous pleurisy and the profile of immunocompetent cells in pleural and peripheral compartments. *Immunol Lett* 1997; 55: 35-39.
16. Jalapathy KV, Prabha C, Das SD. Correlates of protective immune response in tuberculous pleuritis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 40: 139-145.
17. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 2739-2779.
18. Winterbauer RH. Nonmalignant pleural effusions. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Hill, 1998: 1411-1427.
19. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996; 3: 103-109.
20. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (Suppl II): ii8-ii17.
21. Beckh S, Boleskei PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122:1759-1773.
22. Yılmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, Yalıniz O, Erkmen G. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 164-167.
23. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, Jensen WA, Kagawa FT, Wehner JH. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702-706.
24. 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: 723-725.
25. Segura RM, Pascual C, Ocana I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool. *Clin. Biochem* 1989; 22: 141-148.
26. Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Segura RM, Fernandez-de-Sevilla T, Capdevika JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. *Chest* 1983; 84: 51-53.
27. Strankinga WFM, Nauta JJP, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. *Tubercle* 1987; 68: 137-140.
28. 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: 220-224.
29. Valdes L, Jose ES, 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: 747-751.
30. Ungerer JPP, Oosthuizen HM, Retief JF, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 106: 33-37.
31. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-591.
32. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High levels of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93: 308-311.
33. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo, B, Estenez-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-2639.
34. Deniz Ö, Yüksel İ, Çiftçi F, Demirci N. Tüberküloz plörezi için ayırıcı tanısında interferon gammanın tanılabilirliği. *Gülhane Tıp Dergisi* 2001; 43: 122-126.
35. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*. Second Edition 1997 WHO/TB/97.220
36. Candela A, Andujar J, Hernandez L, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. *Chest* 2003; 123: 1996-2000.
37. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999; 116: 1292-1296.
38. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001876.
39. Wyser C, Walz G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110: 333-338.
40. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988; 94: 1256-1259.