

# بررسی ارزش تشخیصی اندازه‌گیری آنزیم آدنوزین دامیناز در مایع پلور، برای افتراق موارد بدخیمی و سل در مقایسه با بیوپسی پلور

## چکیده

زمینه و هدف: پلورال افیوژن، در زمینه بسیاری از بیماری‌ها مشاهده می‌گردد که دو گروه عمده آن، بدخیمی‌ها و سل می‌باشند. در حال حاضر جهت افتراق این دو از یکدیگر، بیوپسی از پلور انجام می‌گیرد که علاوه بر اینکه یک روش تهاجمی است، هزینه‌دار نیز می‌باشد، به همین دلیل محققان برآنند تا راه‌های ساده‌تر و با تهاجم کمتری را برای تشخیص علت پلورال افیوژن پیدا کنند که یکی از روشهای ذکر شده، اندازه‌گیری فعالیت آدنوزین دامیناز (ADA) (Adenosine deaminase) در مایع پلور است که در جاهای مختلف دنیا انجام شده و نتایج متفاوتی گزارش شده است. در راستای تحقق این اهداف، در این مطالعه سعی شد تا با اندازه‌گیری سطح آنزیم آدنوزین دامیناز مایع پلور بیماران مبتلا به پلورال افیوژن و مقایسه آن با نتایج حاصل از بیوپسی، در صورت امکان این روش به عنوان روش پیشنهادی جهت تفکیک مواردی که از لحاظ بالینی، افتراق این دو از یکدیگر مشکل می‌باشد، مطرح شود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی بود و بصورت cross-sectional روی ۶۰ بیمار که در بخش داخلی و عفونی بیمارستان شهید صدوقی یزد با شک به سل یا بدخیمی بستری بودند، انجام شد؛ بطوری که ابتدا سطح ADA مایع پلور گرفته شده، اندازه‌گیری شد (cut off point=35u/lit) و سپس نتایج آن با نتایج بیوپسی مقایسه گردید. یافته‌ها: اطلاعات حاصل از اندازه‌گیری سطح ADA و نتایج بیوپسی، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 10) و آزمون آماری Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. براساس نتایج بدست آمده، حساسیت سطح ADA جهت تشخیص سل در مقایسه با بیوپسی، ۶۸/۴٪ و برای ضایعات بدخیم، ۹۱/۳٪ بود. ویژگی سطح ADA جهت تشخیص سل در مقایسه با بیوپسی ۹۲/۶٪ و برای ضایعات بدخیم ۳۷/۸٪ بود. ارزش اخباری مثبت ADA جهت تشخیص سل در مقایسه با بیوپسی ۸۱/۲٪ و برای ضایعات بدخیم، ۴۷/۸٪ بود. ارزش اخباری منفی سطح ADA جهت تشخیص سل در مقایسه با بیوپسی، ۸۶/۳۶٪ و برای ضایعات بدخیم، ۸۷/۵٪ بود. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج می‌توان چنین عنوان کرد که بالا بودن سطح ADA مایع پلور (بالتر از ۳۵ واحد در لیتر) بیش از ۹۰٪ احتمال سل را مطرح می‌کند و پایین بودن آن (کمتر از ۳۵ واحد در لیتر) اگر چه از حساسیت بالایی در تشخیص ضایعات بدخیم برخوردار است ولی چون ویژگی سطح ADA جهت تشخیص ضایعات بدخیم ۳۷/۸٪ است، الزاماً مطرح کننده بدخیمی نیست.

کلیدواژه‌ها: ۱- پلورال افیوژن ۲- سل ۳- بدخیمی ۴- آدنوزین دامیناز

\*دکتر شکوه تقی‌پور ظهیر I  
دکتر هادی صالحی نیا II

تاریخ دریافت: ۱۴/۱۰/۸۴، تاریخ پذیرش: ۲۹/۵/۸۵

## مقدمه

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ۱/۳ مردم جهان را آلوده کرده و سبب ۸ میلیون توبرکلوزیس جدید و حدوداً ۲ میلیون مرگ در جهان می‌شود.<sup>(۱)</sup> در سال ۲۰۰۱، بیش‌تر از ۳/۸ میلیون مورد جدید از تمام اشکال سل (ریوی و خارج ریوی) توسط سازمان بهداشت جهانی گزارش شده است که از این میان، ۹۵٪ از آن مربوط

(I) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی، بیمارستان شهید صدوقی، صفائیه، بلوار شهید قندی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی یزد، یزد، ایران (\*مؤلف مسؤول).  
(II) پزشک عمومی.

در یک تحقیق که در بیمارستان Srinagarind تایلند توسط آقای Teerajetguly و همکارانش بین ژانویه ۱۹۸۸ تا ژانویه ۲۰۰۰ انجام شد، ۱۲۳ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن مورد بررسی قرار گرفتند که ۵۰ مورد، مبتلا به سل بودند و حساسیت ۸۰٪ و ویژگی ۸۰٪/۵ برای سطح ADA (بیش از ۳۵ واحد در لیتر) جهت تشخیص TB بدست آمد.<sup>(۱۳)</sup>

در یک مطالعه دیگر که توسط Sharma sk و همکارانش در دهلی‌نو در ژولای ۲۰۰۱ انجام شد نیز ۷۵ بیمار بررسی شدند که ۴۸ مورد مبتلا به سل بودند و بین سطح بالای ADA مایع پلور (بیش از ۳۵ واحد در لیتر) و تشخیص TB، ارتباط نزدیکی وجود داشت.<sup>(۱۴)</sup>

در مطالعه‌ای که در بیمارستان آتاتورک ترکیه توسط آقای M cerci و همکارانش در دسامبر ۲۰۰۰ انجام شد، ۸۷ بیمار بررسی شدند که در این بررسی علاوه بر ADA، ایزوآنزیم‌های آن (ADA<sub>1</sub> و ADA<sub>2</sub>) نیز اندازه‌گیری شدند که افزایش سطح ADA<sub>2</sub> به نفع افیوژن‌های ناشی از سل و افزایش سطح ADA<sub>1</sub> به نفع افیوژن‌های پاراپنومونیک بود.<sup>(۱۵)</sup>

در مطالعه‌ای که توسط آقای Lee Yc و همکارانش در بیمارستان Thomas و Vander bitt آمریکا در اگوست ۲۰۰۱ انجام شد، گزارش شد که ADA در کسانی که عمل جراحی بای پاس کرونر قلب انجام داده‌اند، مثل بدخیمی‌ها پایین است.<sup>(۱۶)</sup>

در مطالعه‌ای دیگر که در بیمارستان Ramon cajal مادرید اسپانیا توسط آقای D Jimenez castro و همکارانش در فوریه ۲۰۰۳ انجام شده بود، ۴۱۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن مورد بررسی قرار گرفتند و بیماران به دو گروه اگزوداتیو و ترانسوداتیو تقسیم شدند و در پایان، این نتیجه بدست آمد که سطح آدنوزین دامیناز مایع پلور در پلورال افیوژن اگزوداتیو به طور مشخصی بالاتر از افیوژن ترانسوداتیو است.<sup>(۱۷)</sup>

با توجه به اینکه تشخیص علت افیوژن مایع پلور از اهمیت زیادی برخوردار است و از جمله مهم‌ترین علل آن در درجه

به کشورهای در حال توسعه (آسیا) می‌باشد.<sup>(۲)</sup> توبرکلوزیس، یکی از علل شایع پلورال افیوژن بوده ولی تعداد باسیل‌های موجود در پلوریت سلی بسیار کم بوده و به نظر می‌رسد مکانیسم پاتوژنیک آن، اساساً ایمونولوژیک باشد که حضور گرانولوم در نمونه‌های بیوپسی پلور، گویای این ادعا می‌باشد.<sup>(۳)</sup>

علاوه بر توبرکلوزیس که سبب اگزودای لنفوسیتی در افیوژن پلور می‌شود، می‌توان به بدخیمی و بیماری‌های کلاژن واسکولار اشاره نمود؛ از تومورهای متاستاتیک می‌توان کارسینوم پستان، کارسینوم ریه و لنفوم را نام برد که شایع‌ترین علت افیوژن اگزودایی بعد از سل می‌باشند.<sup>(۴)</sup>

روشهای مختلفی جهت تشخیص علت پلورال افیوژن وجود دارند، از جمله کشت که از نظر وجود باسیل اسیدفست در مایع پلور، فقط در حدود ۳۰-۲۰٪ از موارد، مثبت است و در مواردی که نمونه بیوپسی در اختیار باشد، ۸۰-۵۰٪ از موارد مثبت می‌گردد.<sup>(۵)</sup>

حساسیت روش PCR (Polymerase chain reaction) برای بیماری فعال حدود ۷۸٪ است<sup>(۶)</sup> و ترکیب PCR و اندازه‌گیری فعالیت ADA (Adenosine deaminase) می‌تواند به تشخیص سریع کمک نماید.<sup>(۸)</sup> لذا تقریباً حدود ۲۰٪ از موارد پلورال افیوژن ناشی از سل بدرستی تشخیص داده نمی‌شوند. از میان روشهایی که امروزه به نظر می‌رسد در تشخیص زود هنگام سل مفید باشند، می‌توان اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمی از جمله آدنوزین دامیناز (ADA)، اینترفرون گاما و لیزوزیم را نام برد.<sup>(۹-۱۲)</sup>

آنزیم ADA در اکثر سلولهای بدن یافت می‌شود و آنزیمی است که باعث تبدیل آدنوزین به اینوزین می‌شود. فعالیت بیولوژیک آن در رابطه با تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T است. تولید، در روند پاسخ‌های ایمنی عمدتاً توسط لنفوسیت‌ها بوده و سطح آن، در مواردی که پاسخ ایمنی بیش‌تر مربوط به ایمنی سلولی است، افزایش پیدا می‌کند.<sup>(۱۰)</sup>

طبق دستورالعمل شرکت شیم آنزیم که سازنده کیت می‌باشد می‌زان cut-off، ۳۵ واحد در لیتر بود. نتایج حاصل از اندازه‌گیری ADA با نتایج حاصل از بیوسی، جمع‌آوری شده و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 10) و آزمون Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن بستری در بیمارستان شهید صدوقی، از نظر سطح ADA مایع پلور و نتایج بیوپسی پلور، مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج زیر حاصل شد:

- از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۸ نفر (۶۳٪) مرد و ۲۲ نفر (۳۷٪) زن بودند. محدوده سنی، ۱-۷۶ سال بود که به دو گروه سنی ۱-۴۴ و ۴۵-۷۶ سال تقسیم شدند. ۲۷ نفر در گروه ۱-۴۴ سال و ۳۳ نفر در گروه ۴۵-۷۶ سال قرار گرفتند. از نظر بیوپسی، ۲۳ نفر به ضایعات بدخیمی (۳۸/۳٪) از افراد مورد بررسی، ۱۹ نفر به TB (۳۱/۷٪) از افراد مورد بررسی و ۱۸ نفر به بیماری‌های دیگر (۳۰٪) از افراد مورد بررسی) مبتلا بودند.

- سطح ADA مایع پلور در ۴۴ مورد (۷۳/۳٪)، کمتر از ۳۵ واحد در لیتر و در ۱۶ مورد (۲۶/۷٪)، بیش از ۳۵ واحد در لیتر بود.

- حساسیت سطح ADA در تشخیص ضایعات بدخیم پلور در مقایسه با بیوپسی، ۹۱/۳٪ بود یعنی در ۹۱/۳٪ مبتلایان به بدخیمی، سطح ADA، کمتر از ۳۵ واحد در لیتر بود.

- ویژگی سطح ADA در تشخیص ضایعات بدخیم پلور در مقایسه با بیوپسی، ۳۷/۸۳٪ بود، یعنی در ۳۷/۸۳٪ کسانی که دچار بدخیمی نبودند، سطح ADA آنها بالای ۳۵ واحد در لیتر بوده است.

- ارزش اخباری مثبت این تست، ۴۷/۷۲٪ بود، یعنی در ۴۷/۷۲٪ افرادی که ADA کمتر از ۳۵ واحد در لیتر بود، از نظر بیوپسی هم، بدخیمی گزارش شد.

اول، سل و در درجه دوم، بدخیمی می‌باشد و عدم تشخیص زودرس پلوریت سلی می‌تواند سبب انتشار آن در بدن شود. در حال حاضر در بیمارستان شهید صدوقی جهت افتراق این دو از یکدیگر که هر دو سبب پلورال افیوژن لنفوسیتی می‌گردند، از کشت، سیتولوژی و بیوپسی استفاده می‌شود که هر چند روش بیوپسی به عنوان gold standard در نظر گرفته شده است، اما از حساسیت و ارزش اخباری مثبت فوق‌العاده بالایی برخوردار نمی‌باشد و روشی تهاجمی و هزینه‌بردار بوده و در بسیاری از مواقع، به علت اشکال در نمونه‌برداری، چندین بار بیوپسی تکرار می‌گردد.

لذا هدف از این مطالعه اندازه‌گیری سطح آنزیم آدنوزین دامیناز مایع پلور بیماران مبتلا به پلورال افیوژن و مقایسه آن با نتایج حاصل از بیوپسی بوده تا در صورت امکان در مواردی که از لحاظ بالینی و آزمایشگاهی (شمارش سلولی و افتراقی)، تفکیک موارد پلورال افیوژن ناشی از سل و بدخیمی دشوار باشد، قبل از انجام بیوپسی که محدودیت آن در بالا قید شده است، بتوان با تعیین سطح این آنزیم، از بیوپسی‌های غیرضروری جلوگیری بعمل آورد.

#### روش بررسی

نوع مطالعه انجام شده توصیفی - تحلیلی بوده که به صورت Analytic cross-sectional انجام شده است و تعداد ۶۰ بیمار که مبتلا به پلورال افیوژن بودند و جهت اقدامات تشخیصی در بخش داخلی و عفونی بیمارستان شهید صدوقی یزد بستری بودند با روش نمونه‌گیری آسان مورد بررسی قرار گرفتند.

ابتدا ۵ سی‌سی مایع پلور آسپیره شد که به آزمایشگاه، ارسال و سپس همزمان بیوپسی انجام شد و به بخش پاتولوژی ارسال گردید.

در آزمایشگاه سه معرف جهت اندازه‌گیری میزان ADA در دسترس بود که ۹ حجم از معرف A، یک حجم از معرف B و ۱ حجم از معرف C، استفاده و به نسبت ۶ به یک با مایع پلور مخلوط شد و سطح آنزیم ADA توسط دستگاه RA-1000، اندازه‌گیری و نتایج یادداشت شدند.

- ارزش اخباری مثبت این تست، ۸۱/۲۵٪ بود یعنی در ۸۱/۲٪ افرادی که ADA بالاتر از ۳۵ واحد در لیتر بود، از نظر بیوپسی هم TB گزارش شده بود.

- ارزش اخباری منفی این تست، ۸۶/۳۶٪ بود یعنی ۸۶/۳۶٪ افرادی که ADA در آنها کمتر از ۳۵ واحد در لیتر بود، از نظر بیوپسی هم مبتلا به TB نبودند.

- در مورد شاخص خام و تطابق سطح ADA در تشخیص بیماران مبتلا به TB در مقایسه با بیوپسی نشان داده شد که این تطابق، ۸۵٪ می باشد.

- ارتباط معنی داری بین سطح ADA مایع پلور و نتایج بیوپسی جهت تشخیص TB وجود داشت (جدول شماره ۲).

- ارزش اخباری منفی این تست، ۸۷/۵٪ بود یعنی ۸۷/۵٪ افرادی که ADA بالاتر از ۳۵ واحد در لیتر بود، از نظر بیوپسی هم مبتلا به بدخیمی نبودند.

- در مورد شاخص خام (Accuracy) و تطابق ADA در تشخیص ضایعات بدخیم بیماران در مقایسه با بیوپسی نشان داده شد که این تطابق ۵۸/۳۳٪ می باشد.

- از ۲۳ مورد بیماری که بیوپسی آنها، بدخیمی گزارش شده بود، در ۲۱ مورد، سطح ADA کمتر از ۳۵ واحد در لیتر بود که براساس جدول Chi-square، ارتباط معنی داری بین این دو وجود داشت (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱ - ارتباط نتایج حاصل از آزمایش ADA و بیوپسی**

ADA	در تشخیص بدخیمی		
	بیوپسی مثبت	منفی	جمع
مثبت	۲۱	۲۳	۴۴
منفی	۲	۱۴	۱۶
جمع	۲۳	۳۷	۶۰

P value=۰/۰۱۳

- در مورد TB نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که حساسیت سطح ADA در تشخیص TB در مقایسه با بیوپسی، ۶۸/۴۲٪ بود، یعنی در ۶۸/۴۲٪ کسانی که مبتلا به TB بودند، سطح ADA بیش از ۳۵ واحد در لیتر بود (جدول شماره ۱).

- ویژگی ADA پلور در تشخیص TB در مقایسه با بیوپسی، ۹۲/۶۸٪ بود یعنی در ۹۲/۶۸٪ افرادی که مبتلا به TB نبودند، سطح ADA نیز کمتر از ۳۵ واحد در لیتر بود.

**جدول شماره ۲ - ارتباط نتایج حاصل از آزمایش ADA و بیوپسی**

ADA	در تشخیص TB		
	بیوپسی مثبت	منفی	جمع
مثبت	۱۳	۳	۱۶
منفی	۶	۳۸	۴۴
جمع	۱۹	۴۱	۶۰

P value=۰/۰۰۰

میزان سطح ADA برحسب سن نیز مورد بررسی قرار گرفت که میانگین سطح ADA در دو گروه سنی ۱-۴۴ و ۴۵-۷۶ سال بررسی شد؛ در گروه سنی ۱-۴۴ سال، ۲۷ نمونه وجود داشت و میانگین ADA، ۲۹/۵۶ واحد در لیتر با انحراف معیار ۲۷/۲۶۱ بود و در گروه سنی ۴۵-۷۶ سال، ۳۳ نمونه وجود داشت و میانگین ADA، ۴۷/۷۲ واحد در لیتر با انحراف معیار ۱۶۱/۲۸۰ بود که ارتباط معنی داری با هم نداشتند (جدول شماره ۳).

**جدول شماره ۳ - سطح متوسط ADA در نمونه های مورد بررسی بر حسب سن**

سن	ADA	تعداد نمونه	متوسط ADA	انحراف معیار	MIN	MAX
۱-۴۴	۲۷	۲۷	۲۹/۵۶	۲۷/۲۶۱	۴	۱۴۰
۴۵-۷۶	۳۳	۳۳	۴۷/۷۲	۱۶۱/۲۸۰	۱	۹۴۰
جمع	۶۰	۶۰	۳۹/۳۸	۱۲۰/۴۸۱	۱	۹۴۰

P value=۰/۰۷۲

که در ترکیه در سال ۲۰۰۰ انجام شد، ۸۲٪ و در تحقیق مشابه دیگر در تایلند، ۷۱/۴٪ بود.<sup>(۱۵)</sup>

ارزش اخباری منفی سطح ADA مایع پلور جهت تشخیص سل، ۸۶/۲۶٪ بود که این رقم در تحقیقی که در تایلند (۲۰۰۱) انجام شده بود، ۸۶/۸٪ و در تحقیقی که در ۲۰۰۳ در مادرید اسپانیا انجام شده بود، ۹۹٪ گزارش شده است.<sup>(۱۷)</sup>

در مورد شاخص خام سطح ADA مایع پلور جهت تشخیص سل باید گفت که در تحقیق حاضر، ۸۵٪ بود و در تحقیق مشابهی که در بیمارستان آتاترک ترکیه در سال ۲۰۰۰ انجام شده است، ۸۹٪ بود.<sup>(۱۵)</sup>

در این بررسی، حساسیت سطح ADA مایع پلور در تشخیص ضایعات بدخیم، ۹۱/۳٪ بدست آمد که این مطالعه، با مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۳ در مادرید اسپانیا انجام شده بود و این رقم را ۸۹٪ ذکر کرده بود، نزدیکی داشت.<sup>(۱۷)</sup>

ویژگی سطح ADA مایع پلور در تشخیص ضایعات بدخیم، ۳۷/۸۳٪ بدست آمد که با نتایج مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۳ در مادرید اسپانیا انجام شده بود و ویژگی را ۴۳٪ ذکر کرده بود، نزدیکی داشت.<sup>(۱۷)</sup>

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵، Gaga و همکاران انجام دادند، ۳۶ بیمار با تشخیص پلورزی سلی و ۳۴ بیمار با تشخیص افیوژن ناشی از بدخیمی، مورد بررسی قرار گرفتند؛ همزمان با بیوپسی، میزان ADA مایع پلور را اندازه‌گیری کردند و مشاهده کردند که میزان ADA به مراتب در افیوژن‌های سلی نسبت به بدخیمی بالاتر است و با  $P < 0.001$  کاملاً با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد.<sup>(۱۰)</sup>

شاخص خام سطح ADA مایع پلور جهت تشخیص ضایعات، ۵۸/۳۳٪ بدست آمد که نتایج این تست با بیوپسی، تطابق قابل قبولی دارند.

میزان میانگین سطح ADA مایع پلور در TB در بررسی حاضر، ۴۳/۸۹ واحد در لیتر با انحراف معیار ۳۰/۴۶ و در ضایعات بدخیم، ۵۵/۰۹ واحد در لیتر با انحراف معیار ۱۹۳/۲ بود که این ST.Dها بخاطر وجود یک مورد ADA برابر با ۱۴۰ واحد در لیتر در مورد TB و یک مورد ADA برابر با

میزان سطح ADA برحسب جنس نیز بررسی شد که ۳۸ مورد، مذکر با میانگین ADA ۳۷/۷۹ واحد در لیتر و انحراف معیار ۲۶/۴۲۵ بودند و ۲۲ مورد، مؤنث با میانگین ADA ۶۴/۵۹ واحد در لیتر و انحراف معیار ۱۹۶/۲۱۶ بودند، که ارتباط معنی‌داری با هم نداشتند.

در این مطالعه ۲۳ مورد از نظر پاتولوژی مبتلا به بدخیمی بودند که میانگین ADA آنها، ۵۵/۰۹ واحد در لیتر با انحراف معیار ۱۹۳/۲۰۳ بود که این ST.D به علت یک مورد ADA برابر با ۹۴۰ واحد در لیتر بود. همچنین ۱۹ مورد از نظر پاتولوژی مبتلا به TB بودند که میانگین ADA آنها، ۴۳/۸۹ واحد در لیتر با انحراف معیار ۳۰/۴۶۷ بود، در این مورد نیز یک نمونه ADA برابر با ۱۴۰ واحد در لیتر وجود داشت. ۱۸ مورد نیز به بیماری‌های دیگر مبتلا بودند که میانگین ADA در آنها، ۱۴/۵۶ واحد در لیتر با ST.D=۸/۹۵۲ بود.

#### بحث

در این بررسی، حساسیت سطح ADA مایع پلور در تشخیص سل، ۶۸/۴۲٪ بدست آمده که این رقم در تحقیق مشابه که در سال ۲۰۰۱ در هند انجام شده، ۷۱٪ بود. همچنین تحقیق دیگری در تایلند (سال ۲۰۰۱) انجام شده که این رقم را ۸۰٪ گزارش کرده است و در تحقیق دیگری در ترکیه (۲۰۰۰) این رقم ۹۱٪ گزارش شده است، که این رقم با تحقیق مشابهی که در هند انجام شده، نزدیکی دارد ولی با دو تحقیق دیگر، اندکی متفاوت است که این به دلیل تعداد کم نمونه‌های سل در تحقیق حاضر می‌باشد.<sup>(۱۵-۱۳)</sup>

ویژگی سطح ADA مایع پلور جهت تشخیص سل، ۹۲/۶۸٪ بدست آمد که این رقم در تحقیق مشابهی که در هند (۲۰۰۱) انجام شده، ۹۳/۴٪، در تحقیق سال ۲۰۰۱ در تایلند، ۸۰/۵٪ و در تحقیقی که در ترکیه در سال ۲۰۰۰ انجام شده بود، ۸۹٪ بود؛ نتایج مطالعه حاضر با هر سه تحقیق انجام شده مطابقت دارد.<sup>(۱۵-۱۳)</sup>

در این بررسی، ارزش اخباری مثبت سطح ADA مایع پلور جهت تشخیص سل، ۸۱/۲۵٪ بود که در تحقیق مشابهی

نفوسیتی و علایم بالینی بیمار، بیش از ۹۰٪، نشان دهنده سل خواهد بود و می‌توان با اطمینان بالاتری درمان را شروع کرد و پایین بودن آن (کمتر از ۳۵ واحد در لیتر) اگر چه از حساسیت بالایی در تشخیص ضایعات بدخیم برخوردار است ولی چون ویژگی سطح ADA پلور جهت تشخیص ضایعات بدخیم ۳۷/۸٪ بدست آمد، الزاماً مطرح کننده بدخیمی نیست و لذا انجام بیوپسی همراه با اندازه‌گیری سطح ADA لازم می‌باشد.

#### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از جناب آقای مهندس احمدیه که در تجزیه و تحلیل آماری کمک بسیاری نمودند و جناب آقای حریری، مدیر محترم آزمایشگاه شهید صدوقی که با تلاش و همت خود در تهیه کیت‌های آزمایشگاهی و انجام آزمایش، ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

#### فهرست منابع

- 1- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Vol Ia. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2855-6.
- 2- Kasper DL, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson J. Harrison's principle of internal medicine. 16th ed. New York: MC Graw-Hill; 2005. p. 953-5.
- 3- Perez RE, Jimenez CD. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr opin pulm Med* 2000 Jul; 6(4): 259-66.
- 4- Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am fam physician* 2006; 73: 1211-20.
- 5- Greco S, Girardi M, Masciangelo K, Capocceha GB. Adenosine deaminase and interferon gamma measurement for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A meta analysis. *Int J tubercle lung* 2003; 7: 777-86.
- 6- Jay Sy. Diagnostic procedures for pleural disease: symposium on pleural disease. *Clin chest* 1985; Med 6: 33-48.
- 7- Dewit D, Maartens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tubercle J* 1992; 73: 262-7.

۹۴۰ واحد در لیتر در ضایعات بدخیم بود. در مطالعه مشابهی که در تایلند (۲۰۰۱) انجام شده، میانگین سطح ADA پلور در TB، ۹۳/۲ واحد در لیتر با  $ST.D=95/5$  گزارش شده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد که می‌توان علت آن را کم بودن نمونه‌های TB در مطالعه حاضر ذکر کرد (در مطالعه انجام شده در تایلند ۵۰ نفر از ۱۳۲ مورد، مبتلا به TB بودند ولی در مطالعه حاضر ۱۹ نفر از ۶۰ نفر مبتلا به TB بودند).<sup>(۱۳)</sup>

لازم به ذکر است که در کلیه مطالعات انجام شده، تعداد بیماران مورد مطالعه چندین برابر تعداد بیماران مطالعه حاضر بوده است و بنابراین با اطمینان بالاتری آنان نتیجه‌گیری نمودند که بالا بودن ADA (بیشتر از ۴۰ واحد در لیتر) حساسیت ۹۰-۱۰۰٪ و اختصاصیت ۸۵-۹۵٪ برای سل دارد، بنابراین بیوپسی را در مراحل آخر پیشنهاد می‌کنند ولی به دلیل محدودیت بیماران در این مطالعه، امکان چنین نتیجه‌گیری وجود نداشت.

پیشنهاد می‌شود با توجه به اینکه نتایج مطالعه حاضر با اکثر مقالات همخوانی داشته است، تحقیقات در سطح گسترده‌تر صورت گیرد، از این نظر که ابتدا کلیه بیماران مبتلا به پلورال افیوژن به دو دسته اگزوداتیو و ترانسوداتیو تقسیم‌بندی شوند که این کار با اندازه‌گیری سطح پروتئین و LDH (Lactate dehydrogenase) مایع پلور نسبت به خون قابل انجام است و سپس سطح ADA مایع پلور موارد اگزوداتیو را اندازه‌گیری نمایند تا موارد TB بیش‌تر تشخیص داده شوند و همچنین با follow-up کردن می‌توان تشخیص داد که آیا مقدار ADA مایع پلور با پیشرفت بیماری و سرویوال بیمار ارتباطی دارد و یا خیر. همچنین می‌توان با اندازه‌گیری ADA پلور بعد از بهبودی بیماری، در مورد کاهش احتمالی سطح ADA پلور طی دوران بهبودی نظر داد.

#### نتیجه‌گیری

در پایان با توجه به نتایج و بحث‌های مطرح شده، می‌توان چنین عنوان کرد که بالا بودن سطح ADA مایع پلور از مقادیر cutoff (بالاتر از ۳۵ واحد در لیتر) همراه با اگزودای

8- Lima DM, Colares JK, da fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2003 sep; 124(3): 909-14.

9- Tian RX, Gao Zc. Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine deaminase isoenzyme in tuberculous pleurisy. *Zhonghua J* 2004 Jul; 27(7): 435-8.

10- Gaga M, Papamichalis G, Bakakos P, Latsi P, Samura I, Koulouris NG, et al. Tuberculous effusion: ADA activity correlates with CD4+ cell numbers in the fluid and pleura. *Respi J* 2005 Mar-Apr; 72(2): 160-5.

11- Andreyan NA, Hairapetian HL, Sargisova YG, Mardanyan SS, Badalyan LT, Khanoyan AS. Activity of adenosine deaminase and its isoforms in a pleural fluid in tuberculous pleuritis. *Med Sci Monit* 2002 Oct; 8(10): 708-12.

12- Ungerer JP, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994 Jul; 106(1): 33-7.

13- Reechaipichitkul W, Kaeamatawong T, Teerajetgul Y, Patjanasoorotorn B. Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Southeast Asian J* 2001 Jun; 32(2): 383-9.

14- Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J chest* 2001 Jun-Sept; 43(3): 149-55.

15- Gorguner M, Cerci M, Gorguner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respi* 2000 Dec; 5(4): 321-4.

16- Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase level in non tuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest J* 2001; 120(20): 356-61.

17- Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in non tuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003 Feb; 21(2): 220-4.

## *Evaluation of the Diagnostic Value of Measuring Adenosine Deaminase in Pleural Effusion to Differentiate between Tuberculosis and Malignancy by Comparison with Pleural Biopsy*

*\*Sh. Taghipour Zahir, MD* <sup>I</sup>      *H. Salehinia, MD* <sup>II</sup>

### *Abstract*

**Background & Aim:** Pleural effusion is seen in the background of many diseases, two major groups of which are tuberculosis and malignancies. At present pleural biopsy helps us differentiate these two causes from each other, but it is not only an invasive method but also an expensive one. For this reason, investigators are in search of simple and less invasive methods to diagnose the cause of pleural effusion. One of the new methods is measuring adenosine deaminase activity in pleural fluid. This method has been practiced worldwide and has come up with various results. The main objective of this study is to measure adenosine deaminase levels in pleural fluids of patients and compare them with the histopathological results, and if the outcomes are meaningful, this method can be recommended for clinically confusing cases.

**Patients & Method:** This descriptive analytical cross-sectional study was performed on sixty patients who were hospitalized in the infectious and internal wards on suspicion of tuberculosis or malignancy. First, pleural fluid was aspirated to measure the ADA level (cutoff point 35u/lit). Then biopsy was done and the results were compared with each other.

**Results:** The data was analyzed using SPSS 10 software and Chi-square test. Compared to biopsy, the sensitivity and specificity of ADA for the diagnosis of tuberculosis were 68.4% and 92.6% and for malignancies were 91.3% and 37.8% respectively. In comparison to biopsy, the positive predictive value of ADA to diagnose tuberculosis and malignancies was 81.2% and 47.8% respectively, and the negative predictive value of ADA for the diagnosis of TB and malignancies was 86.36% and 87.5% respectively.

**Conclusion:** Based on the obtained data, raised levels of ADA in pleural effusion (over 35u/l) suggest tuberculosis with a more than 90% probability. Although low levels of ADA (below 35u/l) have great sensitivity for the diagnosis of malignancies, as the specificity of ADA level is 37.8%, it does not necessarily propound malignancy.

**Key Words:** 1) Pleural Effusion    2) Tuberculosis    3) Malignancy  
4) Adenosine Deaminase(ADA)

*I) Assistant Professor of Pathology. Shahid Sadooghi Hospital. Shahid Ghandi Blvd., Yazd University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)*

*II) General Practitioner.*