

ระดับของเอนไซม์อะดีโนซีนดีอะมิเนสที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงสุด ในการคัดกรองวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

Optimum and effectiveness of adenosine deaminase level for pleural tuberculosis screening

ปญญาภา ตันวราวุฒิกุล

Poonyapa Tanwarawutthikul

หน่วยงานพยาธิคลินิก สถาบันโรคทรวงอก

Clinical Pathology Unit, Central Chest Institute of Thailand

Corresponding author: porpa2345@hotmail.com

Received: April 21, 2023 Revised: May 22, 2023 Accepted: May 23, 2023

บทคัดย่อ

วัณโรคเยื่อหุ้มปอดเป็นวัณโรคนอกปอดชนิดหนึ่ง การวินิจฉัยยังมีข้อจำกัดเนื่องจากเชื้อวัณโรคในเยื่อหุ้มปอดมีปริมาณน้อยส่งผลให้การวินิจฉัยผิดพลาด จึงมีการนำเอนไซม์อะดีโนซีนดีอะมิเนส (adenosine deaminase; ADA) มาใช้มากขึ้น แต่พบว่ามีจุดตัดที่เหมาะสมในการคัดกรองแตกต่างกันตามความชุกของโรค การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาระดับของ ADA ที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงสุดในการคัดกรองวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยศึกษาย้อนหลังจากผู้ป่วยส่งตรวจน้ำเยื่อหุ้มปอดที่เข้าเกณฑ์จำนวน 316 ราย เก็บข้อมูลต่าง ๆ นำมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 105 ราย มีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับ ADA แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) คือ 68.30 (44.80-84.70) U/L และ 29.10 (23.70-36.50) U/L ตามลำดับ ค่าจุดตัดของระดับ ADA ที่เหมาะสมในการแยกกลุ่มที่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและไม่เป็นโรควัณโรคเยื่อหุ้มปอดคือ 38.60 U/L จากการใช้ area under ROC curve (AROC) ให้ค่าการทำนายที่ดีมากเท่ากับ 0.901 มีค่าความไวร้อยละ 82.86, ความจำเพาะร้อยละ 81.52, ค่าพยากรณ์ผลบวกร้อยละ 69.05, ค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 90.53 โดยสรุปสามารถใช้ระดับ ADA จากน้ำเยื่อหุ้มปอดในการคัดกรองวัณโรคเยื่อหุ้มปอดได้ ซึ่งเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ราคาถูก มีความไวสูงเมื่อเทียบกับการเพาะเลี้ยงเชื้อซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานแต่มีความไวต่ำและใช้เวลานาน

คำสำคัญ: เอนไซม์อะดีโนซีนดีอะมิเนส, วัณโรคเยื่อหุ้มปอด

Abstract

Pleural tuberculosis (PTB) is a form of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) that affects organs outside the lungs. Diagnosis of PTB is challenging due to low levels of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural effusion, leading to misdiagnosis. Adenosine deaminase (ADA) has been increasingly used for diagnosis, but cutoff values for diagnosis vary depending on disease prevalence. This retrospective study aimed to determine the optimal cutoff value of ADA for screening PTB in pleural effusion. The study statistically analyzed data from 316 patients who underwent pleural effusion ADA testing, including 105 PTB. The median (interquartile range) of ADA level in patients with PTB was significantly different from that in non-PTB patients ($p < 0.05$), with values of 68.30 (44.80 to 84.70) U/L and 29.10 (23.70 to 36.50) U/L, respectively. The optimal cutoff value of ADA for differentiating PTB from non-tuberculous pleural effusion was 38.60 U/L, with an area under the ROC curve (AROC) of 0.901, sensitivity of 82.86%, specificity of 81.52%, positive predictive value of 69.05%, and negative predictive value of 90.53%. In conclusion, utilizing ADA levels from pleural effusion is a simple, cost-effective, and highly sensitive method for screening pleural tuberculosis in comparison to the standard technique of TB culture, which is time-consuming and exhibits low sensitivity.

Keywords: Adenosine deaminase, Pleural tuberculosis

บทนำ

วัณโรค (Tuberculosis; TB) เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตทั่วโลก องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ประเมินการว่าทุกปีจะมี 10 ล้านคน ป่วยด้วยวัณโรคแม้จะเป็นโรคที่ป้องกันและรักษาให้หายได้แต่ในแต่ละปีมีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคถึง 1.5 ล้านคน ทำให้กลายเป็นโรคติดเชื้อมันดับต้น ๆ ของโลก⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย องค์การอนามัยโลกประกาศให้ประเทศไทยพ้นจาก 14 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคดื้อยาสูงของโลกแต่ยังคงเป็น 1 ใน 30 ประเทศที่มีอัตราการป่วยวัณโรคสูง⁽²⁾ ที่พบได้บ่อยที่สุดคือวัณโรคปอด การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาส่วนใหญ่เป็นการตรวจหาเชื้อจากเสมหะผ่านกล้องจุลทรรศน์ การเพาะเลี้ยงเชื้อที่ถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard)⁽⁴⁾ และการตรวจทางโมเลกุลการขยายกรดนิวคลีอิกแบบ Cartridge Based Nucleic Acid Amplification Test (CB-NAAT/ GeneXpert)^(1,3-4) และพบวัณโรคปอดคิดเป็น 20%

ของวัณโรคทั่วโลก⁽⁴⁾ โดยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด (Pleural tuberculosis; PTB) เป็นหนึ่งในรูปแบบที่พบบ่อยที่สุดของวัณโรคปอด การวินิจฉัยในปัจจุบันอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการตรวจพบเชื้อ การวิเคราะห์หวัณโรคจากน้ำเยื่อหุ้มปอดมีความท้าทายเนื่องจากพบว่ามีเชื้อวัณโรคในน้ำเยื่อหุ้มปอดปริมาณน้อย การตรวจทางจุลชีววิทยาจึงมีความไวและอัตราการตรวจยืนยันค่อนข้างต่ำจากการตรวจไม่พบเชื้อ การวินิจฉัยจึงมีการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดแต่เป็นหัตถการที่ค่อนข้างอันตรายและรุกรานต่อร่างกายส่วน การตรวจทางโมเลกุล CB-NAAT⁽⁵⁾ และชุดตรวจการ interferon gamma release assays (IGRAs) ถูกนำมาใช้มากขึ้น แต่ยังคงมีขั้นตอนการตรวจยุ่งยาก มีราคาแพง ไม่สามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลทั่วไป ความแม่นยำความไวในการวินิจฉัยต่ำกว่ามาตรฐาน^(1,3-5)

เอนไซม์อะดีโนซีนดีอะมิเนส (adenosine deaminase; ADA)⁽⁶⁻⁸⁾ เป็นเอนไซม์ในกระบวนการเปลี่ยนอะดีโนซีน (adenosine) เป็นอินโนซีน (inosine) จำเป็นต่อการแบ่งตัวของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ โดยเฉพาะ T cell เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อ ระดับ ADA ที่สูงขึ้นนั้น เป็นผลมาจากการที่แอนติเจนของเชื้อ Mycobacterium กระตุ้น T cell ในภาวะ active cellular immunity และภาวะอื่น ๆ เช่น malignancy, rheumatoid arthritis เป็นต้น⁽⁹⁻¹⁰⁾ การตรวจระดับ ADA จึงสามารถนำมาใช้วินิจฉัยวัณโรคนอกปอดได้ โดยเฉพาะตัวอย่างส่งตรวจที่เป็นน้ำเยื่อหุ้มปอด ข้อดีคือ ทำได้ง่าย ได้ผลการตรวจที่รวดเร็ว ห้องปฏิบัติการทั่วไปสามารถให้บริการตรวจได้ไม่จำเป็นต้องผ่าตัด ได้รับการยอมรับว่าสามารถใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดได้ดี เหมาะกับพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคสูง⁽⁷⁻¹³⁾ โดยมีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 92.0 และมีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 90.0⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่าจุดตัด cut off ของระดับ ADA ที่นำมาช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มีค่าแตกต่างกันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ เช่น กำหนดไว้ที่ 29.6 U/L⁽¹⁶⁾, 32.7 U/L⁽¹⁷⁾, 48.0 U/L⁽¹⁸⁾ และ 60.0 U/L⁽¹⁹⁾ เป็นต้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาค่าจุดตัดของระดับ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงสุด ในการตรวจคัดกรองวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

วัสดุและวิธีการศึกษา

วิธีการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยที่ส่งตรวจน้ำเจาะเยื่อหุ้มปอด ของสถาบันโรคทรวงอก ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 จนถึง 31 ธันวาคม 2564 ศึกษา เก็บบันทึกข้อมูลอายุ การวินิจฉัย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ

(cell count & cell differential, ADA, protein จากเลือด และน้ำเยื่อหุ้มปอด, glucose และ LDH จากน้ำเยื่อหุ้มปอด) จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลระบบสารสนเทศของสถาบันโรคทรวงอก ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น exudative lymphocytic pleural effusion ตาม Light's criteria⁽²⁰⁾ จำนวน 316 ราย โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ผู้ป่วยที่มีภาวะ exudate lymphocytic pleural effusion ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่นที่ได้รับการเจาะน้ำเยื่อหุ้มปอด เพื่อส่งตรวจระดับ ADA และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบตามสูตรการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่มีบันทึกผลการส่งตรวจระดับ ADA ผู้ป่วยที่ผลการตรวจไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยส่งตรวจซ้ำ ผู้ป่วยที่มี transudative pleural effusion และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วอาการแย่ลงหรือเสียชีวิต

เกณฑ์ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด ชนิด exudate lymphocytic pleural effusion ของ Light's criteria⁽²⁰⁾ คือ ลักษณะที่เข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- (1) Pleural fluid protein/serum protein >0.5
- (2) Pleural fluid lactate dehydrogenase (LDH)/serum LDH >0.6
- (3) Pleural fluid LDH มีค่า > 2/3 เท่าของค่าปกติที่สูงสุดของ serum LDH

Lymphocytic-predominant pleural effusion คือ ภาวะที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มากกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมดที่นับได้จากน้ำเยื่อหุ้มปอด

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการและอาการทางคลินิก ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง⁽²⁰⁾ ดังต่อไปนี้

(1) ผลการเพาะเชื้อพบ *Mycobacterium tuberculosis* จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเสมหะ

(2) ผลพยาธิชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดพบลักษณะเป็น caseous granuloma โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้มีลักษณะเข้าได้กับโรค sarcoidosis, tularemia และ fungal infection

(3) มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค มีอาการทางคลินิกดีขึ้นและภาพรังสีทรวงอกมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดลดลง

ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งเยื่อหุ้มปอด วินิจฉัยโดยการตรวจพบเซลล์มะเร็งในเนื้อเยื่อหุ้มปอดจากการตัดเยื่อหุ้มปอดไปตรวจ หรือการตรวจพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด⁽²¹⁾

ระดับ ADA ที่ต้องการหาค่าจุดตัด cut off ตรวจด้วยน้ำยาสำเร็จรูป BioSystems ADA (BioSystems S.A., Spain) ใช้หลักการ enzymatic kinetic ที่เอนไซม์ ADA ทำหน้าที่เป็นตัว catalyte หมูอะมิโนจาก adenosine เป็น inosine และ ammonium จากนั้น ammonium จะทำปฏิกิริยากับ NADH แล้วจึงวัดอัตราการเปลี่ยนแปลงค่าการดูดกลืนแสงตอนท้ายของ NADH ที่ความยาวคลื่น 340 nm โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ Atellica CH930 Siemens Healthineers, Germany) ที่ผ่านการสอบเทียบ บำรุงรักษาประจำทุกวันและควบคุมคุณภาพภายในเป็นประจำทุกวัน วันละ 2 ระดับ ผลการควบคุมคุณภาพที่ผ่านเกณฑ์จึงจะสามารถทำการตรวจวิเคราะห์สิ่งส่งตรวจได้ รวมถึงมีการประกันคุณภาพจากภายนอกโดยทำ EQA ปีละ 2 ครั้ง ร่วมกันกับการทำ interlaboratory-comparison กับทางโรงพยาบาลอื่น ๆ ปีละ 2 ครั้ง

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

ใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายบรรยายลักษณะทั่วไปของข้อมูล เป็นค่ามัธยฐาน (median), ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR),

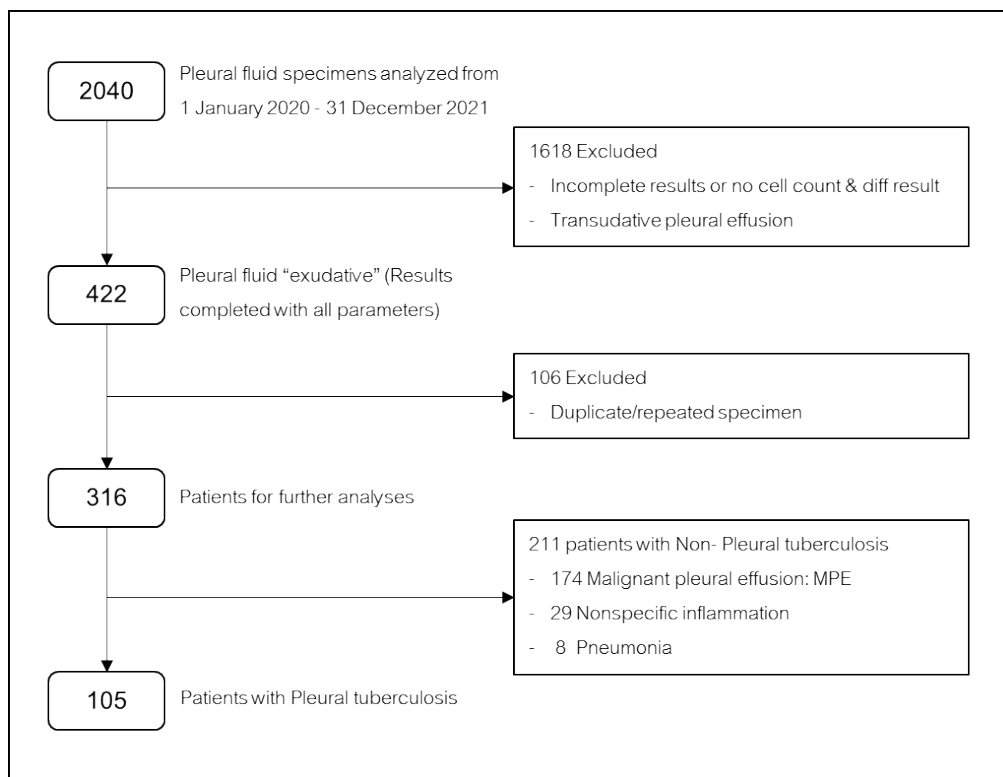
ค่าร้อยละ ใช้ Chi-square test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม สำหรับข้อมูลแบบ categorical data ส่วนตัวแปรแบบ continuous ใช้ Mann-Whitney U-test ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และค่า p -value น้อยกว่า 0.05 จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์หาค่าจุดตัด cut off ของค่า ADA ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ที่มีประสิทธิภาพที่สุดจากการวิเคราะห์เส้นโค้ง (Receiver operating characteristics curve; ROC) วิเคราะห์ความสามารถในการทำนาย แยกกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรคออกจากกัน จาก Area under ROC curve (AROC) วิเคราะห์คำนวณร้อยละค่าความไว, ร้อยละค่าความจำเพาะ, ร้อยละค่าพยากรณ์ผลบวก และร้อยละค่าพยากรณ์ผลลบ การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติสำเร็จรูป IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2013

ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาและผ่านการรับรองการทำวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก หมายเลขการรับรอง REC No. 023/2565 วันที่รับรอง 6 มิถุนายน 2565

ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 จนถึง 31 ธันวาคม 2564 จากระบบสารสนเทศของสถาบันโรคทรวงอก พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการส่งน้ำในเยื่อหุ้มปอดเพื่อตรวจระดับ ADA จำนวน 2,040 ราย เมื่อคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มที่สงสัยติดเชื้อวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่มีผลครบถ้วนจากเกณฑ์ exudative lymphocytic pleural effusion ตาม Light's criteria⁽²⁰⁾ และคัดออกผู้ป่วยที่ผลการตรวจไม่ครบถ้วนหรือส่งตรวจซ้ำ จึงมีกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้จำนวนทั้งหมด 316 ราย ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนและจำนวนประชากรกลุ่มตัวอย่างจากการคัดเลือกผู้ป่วยไปจนถึงผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

พบว่าเป็นผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จำนวน 105 ราย (ร้อยละ 33.23) และวินิจฉัยว่าเป็นโรคเยื่อหุ้มปอดจากสาเหตุอื่น (non - pleural tuberculosis) 211 ราย (ร้อยละ 66.77) ประกอบด้วย โรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural effusion:

MPE) 174 ราย (ร้อยละ 55.06) การอักเสบของเยื่อหุ้มปอดแบบไม่จำเพาะ (nonspecific inflammation) 29 ราย (ร้อยละ 9.18) โรคปอดอักเสบ (pneumonia) 8 ราย (ร้อยละ 2.53) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของ exudative lymphocytic pleural effusion

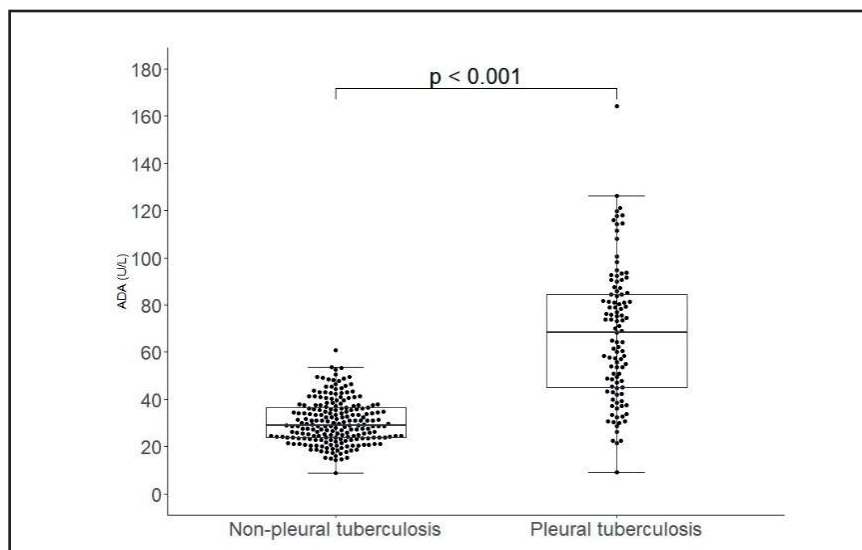
สาเหตุ	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
Pleural tuberculosis	105	33.23
Non – pleural tuberculosis	211	66.77
– Malignant pleural effusion	174	55.06
– Nonspecific inflammation	29	9.18
– Pneumonia	8	2.53
Total	316	100

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและผลการตรวจวิเคราะห์จากน้ำเยื่อหุ้มปอด

Characteristics	All Patients (n=316)	Tuberculous pleural effusion (n=105)	Non-tuberculous pleural effusion (n= 211)	p-value*
Age, years	64.0 (53.0–75.0)	56.0 (47.0–72.0)	65.0 (57.0–76.0)	<0.001
ADA_PF, U/L	34.40 (25.63–49.40)	68.30 (44.80–84.70)	29.10 (23.70–36.50)	<0.001
RBC, $\times 10^3$ cells/uL	9.00 (3.00–33.00)	6.00 (2.00–17.00)	11.00 (3.00–49.00)	0.001
WBC, $\times 10^3$ cells/uL	1.19 (0.52–2.32)	1.39 (0.49–2.75)	1.14 (0.57–2.12)	0.465
Lymphocyte, %	90.00 (78.00–95.00)	93.00 (83.50–98.00)	87.00 (76.00–95.00)	<0.001
Neutrophil, %	10.00 (5.00–21.00)	7.00 (2.00–16.00)	12.00 (5.00–23.00)	<0.001
Protein_PF, g/dL	4.80 (4.20–5.30)	5.10 (4.50–5.60)	4.70 (4.20–5.20)	<0.001
Glucose_PF, mg/dL	106.00 (78.25–127.00)	102.00 (74.00–128.50)	108.00 (80.00–127.00)	0.362
LDH_PF, U/L	355.50 (229.50–589.75)	347.00 (248.00–612.50)	356.00 (215.00–582.00)	0.243
Protein_S, g/dL	7.00 (6.60–7.50)	7.20 (6.65–7.60)	6.90 (6.60– 7.50)	0.036
LDH_S, U/L	197.00 (159.00–248.00)	177.00 (146.00–229.00)	208.00 (169.00–255.00)	<0.001
Protein_PF/ S ratio	0.68 (0.62–0.74)	0.71 (0.64–0.76)	0.66 (0.61–0.72)	0.001
LDH_PF/ S ratio	1.75 (1.15–2.72)	2.05 (1.28–3.25)	1.60 (1.00–2.54)	0.002

ข้อมูลแสดงในรูปแบบ Median (Interquartile range; IQR); *เปรียบเทียบระหว่าง tuberculous pleural effusion และ non – tuberculous pleural effusion; ADA= adenosine deaminase; LDH= lactate dehydrogenase;

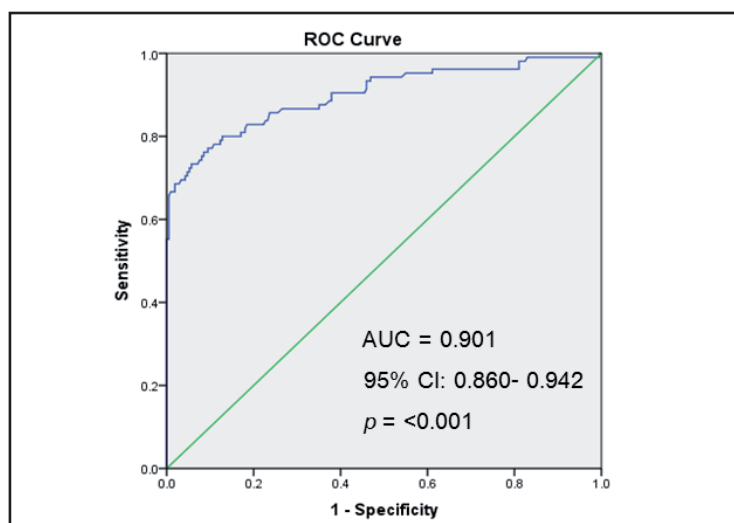
PF = pleural fluids; RBC= red blood cell; S= serum; WBC= white blood cell



รูปที่ 2 แสดงระดับของ ADA จากน้ำเยื่อหุ้มปอด 316 ราย ตามกลุ่มการวินิจฉัย

จากตารางที่ 2 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 105 ราย ในการศึกษาครั้งนี้ มีค่ามัธยฐานของอายุแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) คือ 56.0 ปี และ 65.0 ปี ตามลำดับ ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการพบว่ากลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มีค่ามัธยฐานของระดับ ADA, จำนวนเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล, ปริมาณโปรตีนจากเลือด, ปริมาณโปรตีนจากน้ำเยื่อหุ้มปอด, อัตราส่วนของปริมาณโปรตีนจากเลือดต่อปริมาณโปรตีนจากน้ำเยื่อหุ้มปอด, ระดับของ LDH จากเลือด แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม

ที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนจำนวนของเม็ดเลือดขาว, ปริมาณน้ำตาลกลูโคสจากน้ำเยื่อหุ้มปอดและระดับของ LDH จากน้ำเยื่อหุ้มปอดทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าค่ามัธยฐานของระดับ ADA ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด คือ 68.30 (44.80–84.70) U/L ส่วนค่ามัธยฐานของระดับ ADA กลุ่มไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอด (โรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด, การอักเสบของเยื่อหุ้มปอดแบบไม่จำเพาะ, โรคปอดอักเสบ) คือ 29.10 (23.70–36.50) U/L ดังรูปที่ 2



รูปที่ 3 แสดง ROC curve ของระดับแอนติบอดี ADA จากน้ำเชื้อหุ้มปอดในการทำนายการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้ม

ตารางที่ 3 แสดงความไว และความจำเพาะที่จุดตัด cut off ต่าง ๆ ของระดับค่าของ ADA ที่ใช้วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

ADA cut off value (U/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
30.00	94.29	53.08
32.75	88.57	62.09
33.10	88.57	62.56
38.05	82.86	80.57
38.40	82.86	81.04
38.60*	82.86*	81.52*
39.05	81.90	81.99
39.50	80.95	81.99
39.80	80.95	82.94
40.10	80.00	82.94
59.25	57.14	99.53
60.35	56.19	99.53

* the best ADA cut off value

จากรูปที่ 3 พบว่า ROC curve ของระดับ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดในการศึกษานี้ มีความสามารถในการทำนายที่ดีมาก ในการทำนายวินิจฉัยแยกกลุ่มที่เป็นโรควัณโรคเยื่อหุ้มปอดและไม่ใช่โรคนอกจากกัน มี area under ROC curve (AROC) เท่ากับ 0.901 ค่า 95% CI (0.860-0.942) เมื่อพิจารณาจากตารางที่ 3 ที่ระดับของ ADA ต่างๆ พบว่าค่า ADA ที่ 38.60 U/L เป็นจุดตัด cut off ที่ดีที่สุดสำหรับการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มีค่าความไวร้อยละ 82.86, ค่าความจำเพาะ

ร้อยละ 81.52, ร้อยละค่าพยากรณ์ผลบวก เท่ากับ 69.05, ร้อยละค่าพยากรณ์ผลลบ เท่ากับ 90.53 เมื่อใช้ค่าจุดตัด cut off ของ ADA ≥ 38.60 U/L จะสามารถใช้คัดกรองผู้ป่วย pleural tuberculosis ได้ 126 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ป่วย pleural tuberculosis จริง 87 ราย และ non-pleural tuberculosis 39 ราย ค่าจุดตัด cut off ของ ADA < 38.60 U/L มีผู้ป่วย pleural tuberculosis 190 ราย เป็นผู้ป่วย pleural tuberculosis จริง 18 ราย และ non-pleural tuberculosis 172 ราย ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย pleural tuberculosis และ non- pleural tuberculosis ด้วยค่า ADA ที่ cut off 38.60 U/L เปรียบเทียบกับผลการวินิจฉัยจาก TB culture, TB biopsy และ ICD-10

2x2 Table		Disease จากผลการวินิจฉัยจาก (TB culture, TB biopsy, ICD-10)		Total
		Pleural tuberculosis	Non-pleural tuberculosis	
ADA	ADA ≥ 38.60 U/L	87	39	126
	ADA < 38.60 U/L	18	172	190
	Total	105	211	316

อภิปราย

การวินิจฉัยแยกโรคจากการอักเสบของเยื่อหุ้มปอดระหว่างการเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและกลุ่มไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอด นอกจากใช้อาการทางคลินิกในการวินิจฉัยแล้วต้องอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย^(1,3-6) โดยที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบดั้งเดิมมีความท้าทายเนื่องจากพบว่ามีเชื้อวัณโรคในน้ำ

เยื่อหุ้มปอดปริมาณน้อย การตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการย้อมสีทึบกรดมีความไวต่ำ รวมถึงการเพาะเลี้ยงเชื้อ การตรวจพบเชื้อวัณโรคมีความไวค่อนข้างต่ำ ใช้เวลานาน การวินิจฉัยจึงมีการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดแต่เนื่องด้วยการตัดชิ้นเนื้อเป็นหัตถการที่ค่อนข้างอันตรายจึงยังเป็นข้อจำกัด⁽⁴⁻⁶⁾

Adenosine deaminase (ADA)⁽⁶⁻⁸⁾ เป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการแบ่งตัวของลิมโฟไซต์ โดยเฉพาะ T cell ระดับ ADA จะสูงขึ้นจากการที่แอนติเจนของเชื้อ *Mycobacterium* กระตุ้น T cell ในภาวะ active cellular immunity และภาวะอื่นๆ จึงสามารถใช้ระดับ ADA ในตรวจวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดได้ ข้อดีคือ ทำได้ง่าย ได้ผลการตรวจที่รวดเร็ว ห้องปฏิบัติการทั่วไปสามารถให้บริการตรวจได้ ไม่จำเป็นต้องผ่าตัด ได้รับการยอมรับว่าสามารถใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดได้ดีเท่ากับพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคสูง มีความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดสูง โดยค่าจุดตัด cut off ของระดับ ADA ที่นำมาช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีค่าแตกต่างกันตามพื้นที่ประชากรในการสำรวจและความชุกของโรค⁽⁷⁻¹⁹⁾

จากการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่สงสัยติดเชื้อวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่เข้าเกณฑ์ exudative lymphocytic pleural effusion พบว่าผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีอายุเฉลี่ย การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์, ปริมาณโปรตีนทั้งจากในเลือดและน้ำเยื่อหุ้มปอดแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Khaw-Ean และคณะ⁽²²⁾, Saiphoklang และคณะ⁽²³⁾ โดยระดับของ LDH จากน้ำเยื่อหุ้มปอด, จำนวนของเม็ดเลือดขาว ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Saiphoklang และคณะ⁽²³⁾

เมื่อศึกษาระดับของ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอด 316 ราย พบว่าเป็นผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จำนวน 105 ราย มีค่ามัธยฐานของระดับ ADA เท่ากับ 68.30 U/L ค่าจุดตัด cut off ระดับ ADA ที่เหมาะสมในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่ให้ค่าความไวและความจำเพาะที่ดีที่สุดจากการศึกษานี้ ในการแยกกลุ่มที่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและไม่เป็นโรควัณโรคเยื่อหุ้มปอด คือ 38.60 U/L มีความสามารถในการทำนายโรคในระดับที่ดีมาก โดยที่ AROC ของระดับ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอด เท่ากับ 0.901 มีค่าความไวร้อยละ 82.86 และค่าความจำเพาะร้อยละ 81.52 ซึ่งได้ค่าจุดตัด cut off ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Qiu-Li-Liang และคณะ⁽¹⁴⁾ ปี 2008 เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis จาก 63 การศึกษาจนได้ค่าจุดตัด cut off ของระดับ ADA ที่ได้รับการยอมรับทั่วโลก คือ 40.00 U/L โดยมีค่าความไวร้อยละ 92.0 และมีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 90.0 และค่าใกล้เคียงกับการศึกษาแบบ meta-analysis 174 การศึกษาของ Aggarwal AN และคณะ⁽¹⁵⁾ ปี 2019 ที่พบค่าจุดตัด cut off = 40 ± 4 U/L จาก 65 การศึกษามีค่าความไวร้อยละ 93.0 และมีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดร้อยละ 90.0 ซึ่งได้ค่าความไวและความจำเพาะที่สูงกว่าการศึกษานี้ ที่ค่าจุดตัด cut off = 39.80 U/L และ 40.10 U/L ซึ่งมีค่าความไวร้อยละ 80.95 และ 80.00 ตามลำดับ ค่าความจำเพาะเท่ากันคือร้อยละ 82.94 ดังตารางที่ 3 และตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการศึกษาและจุดตัดของระดับ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

Investigators	Country (year)	No. of patients	ADA cutoff (U/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV%	NPV%
Banales, <i>et al</i> ⁽⁷⁾	Canada (1991)	218	70	98	96	94	99
Riantawan, <i>et al</i> ⁽¹⁹⁾	Thailand (1999)	216	60	95	96	96	95
Reechaipichitkul, <i>et al</i> ⁽¹⁸⁾	Thailand (2001)	132	48	80	81	71	87
Chen ML, <i>et al</i> ⁽¹¹⁾	Hong Kong (2003)	210	55.8	87	92	82	94
Neves, <i>et al</i> ⁽²⁷⁾	Brazil (2004)	215	39	95	83	84	95
Zaric B, <i>et al</i> ⁽²⁴⁾	Serbia (2008)	121	49	89	70	84	78
Kalantri, <i>et al</i> ⁽²⁸⁾	India (2011)	204	44.75	79	92	97	59
Yildiz, <i>et al</i> ⁽²⁶⁾	Turkey (2011)	196	55	87	87	90	83
Saiphoklang, <i>et al</i> ⁽²³⁾	Thailand (2016)	178	33.50	93	95	77	99
Nayak, <i>et al</i> ⁽²⁹⁾	India (2017)	60	40	90	97	96	91
Phetsuryawong A ⁽¹⁷⁾	Thailand (2018)	126	32.7	95	95	95	95
Huan NC, <i>et al</i> ⁽¹⁶⁾	Malaysia (2020)	93	29.6	98	90	89	98
Qiu-Li Liang, <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾	China (2008) (Meta-analysis)	63 Study (8,093)	40	92	90	-	-
Aggarwal AN, <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾	India (2019) (Meta-analysis)	174 Study (27,009)	<36 (49 Study)	91	89	-	-
			40±4 (65 Study)	93	90	-	-
			45-65 (56 Study)	91	90	-	-
			>65 (4 Study)	86	94	-	-
Present study	Thailand (2022)	316	38.60	82.86	81.52	69.05	90.53

เมื่อวิเคราะห์การศึกษาค่าจุดตัด cut off ก่อนหน้าของต่างประเทศและในประเทศไทย^(7,11,14-19,22-29) ตารางที่ 5 พบว่ามีจุดตัด cut off ตั้งแต่ 29.6-70.0 U/L มีค่าร้อยละความไว ตั้งแต่ 79.0-98.0 ค่าร้อยละความจำเพาะต่อการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดตั้งแต่ 70.0-97.0 ซึ่งให้ค่าความไวมากกว่าวิธีมาตรฐานในการตรวจพบเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis*^(3-4,6-8) สำหรับประเทศไทยมีการใช้ค่าจุดตัด cut off ที่หลากหลายในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด เช่น 33.5 U/L⁽²³⁾, 48.0 U/L⁽¹⁸⁾, 60.0 U/L⁽¹⁹⁾ จากกลุ่มตัวอย่างและขนาด

ตัวอย่างแตกต่างกัน รวมถึงการศึกษานี้ที่ได้ค่าจุดตัด cut off = 38.60 U/L โดยมีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่กว่าการศึกษาอื่น ๆ ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าการศึกษาทั้งในประเทศและต่างประเทศได้ค่าตัดใกล้เคียงหรือแตกต่างกัน เนื่องจากมีความแตกต่างกันของการออกแบบในการศึกษา ลักษณะพื้นที่ศึกษา การเลือกกลุ่มตัวอย่าง ขนาดกลุ่มตัวอย่าง และความชุกของโรคในการศึกษา อย่างไรก็ตามพบว่าการนำมาใช้มากขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยที่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มปอดหรือสงสัยภาวะ exudate lymphocytic pleural effusion แพทย์มีการเจาะน้ำเยื่อหุ้มปอดส่งตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย เช่น cell count & cell differential, glucose_PF, LDH_PF, protein_PF จึงสามารถใช้ส่งตรวจระดับ ADA ได้ โดยสามารถใช้ผลการตรวจ ADA พิจารณาร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล, ปริมาณโปรตีนจากเลือด, ปริมาณโปรตีนจากน้ำเยื่อหุ้มปอด, อัตราส่วนของปริมาณโปรตีนจากเลือดต่อปริมาณโปรตีนจากน้ำเยื่อหุ้มปอด ที่มีการศึกษาว่าแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและตามเกณฑ์ภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด ชนิด exudate lymphocytic pleural effusion ของ Light's criteria⁽²⁰⁾ การศึกษานี้จึงเป็นการเน้นย้ำประโยชน์ในการหาระดับ ADA ที่มีความไว ความจำเพาะที่ดีที่สุดช่วยให้แพทย์สามารถใช้ผลการตรวจระดับ ADA จากน้ำเยื่อหุ้มปอดที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงสุด ในการตรวจคัดกรองรวมไปถึงใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยพิจารณาร่วมกับอาการทางคลินิกอื่นๆ ในการให้การรักษาก่อนผลการเพาะเลี้ยงเชื้อพบ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งต้องใช้เวลานานถึง 2 เดือน⁽⁴⁾

ข้อเสนอแนะ

นอกเหนือจากการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการทางคลินิกโดยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งของ Light's criteria⁽²⁰⁾ แล้วสามารถใช้การตรวจระดับของ ADA ในน้ำเยื่อหุ้มปอดที่จุดตัด cut off เท่ากับ 38.60 U/L ในการแยกโรคกลุ่มที่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและไม่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม malignant pleural effusion ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์เด่นเช่นเดียวกับวัณโรคเยื่อหุ้มปอด หรือใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกเข้ากันได้กับวัณโรคระยะแรก ที่ผลการตรวจหาเชื้อผ่านกล้องจุลทรรศน์ (AFB smear) เป็นลบ เพื่อรักษาโดยใช้ยาต้านวัณโรครักษาเบื้องต้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ หัวหน้าหน่วยงานพยาธิคลินิก เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกส่วนที่ให้ความร่วมมือในการประสานงาน ดำเนินการจนสำเร็จด้วยดี ผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
3. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>
4. Department of Disease Control (TH), Division of Tuberculosis. National Tuberculosis control Programme Guidelines, Thailand 2018 [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 13]. Available from: https://skko.moph.go.th/dward/document_file/d_khamtakla/common_form_upload_file/20180606112612_1120639135.pdf (in Thai)

5. Friedrich SO, von Groote-Bidlingmaier F, Diacon AH. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(12):4341-2.
6. Van Der Weyden MB, Kelley WN. Adenosine deaminase and immune function. 1976.
7. 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.
8. Valdés L, Alvarez D, San José 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(6):600-3.
9. Lakkana B, Sasisophon K. Use of adenosine deaminase for the diagnostic of tuberculosis. *J Infect DisAntimicrob Agent.* 2010; 27:111-8.
10. Barrua R, Hossain MA. Adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis. *AKMMC J.* 2014; 5:43- 8.
11. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AY. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clin Chem Acta* 2004; 341(1-2): 101-7.
12. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21:220-4.
13. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001; 120(2):356-61.
14. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102(5):744-54.
15. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(3): e0213728.
16. Huan NC, Khor IS, Ramarmuty HY, Lim MY, Ng KC, Syaripuddin A, et al. Optimising the utility of pleural fluid adenosine deaminase for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Proc Singap Healthc.* 2021;30(4):271-8.
17. Phetsuriyawong A. Adenosine Deaminase level and characteristic in tuberculous pleuritis patients in Chaiphum Hospital. *Chaiphum Medical Journal* 2018; 38(2):5-13. (in Thai)
18. Reechaipichitkul W, Kawamatawong T, Teerajetgul Y, Patjanasontorn B. Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 383-9.
19. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116:97-103.

20. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-13.
21. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(49):809-18.
22. Khow-Ean N, Booraphun S, Aekphachaisawat N, Sawanyawisuth K. Adenosine deaminase activity level as a tool for diagnosing tuberculous pleural effusion. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44(4):655-9.
23. Saiphoklang N, Kanitsap A, Ruchiwit P. Diagnostic Value of Pleural Fluid Adenosine Deaminase in Tuberculous Pleuritis at Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai* 2016; 99 Suppl 4:S1-9.
24. Zaric B, Kuruc V, Milovancev A, Markovic M, Sarcev T, Canak V, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: What is the role of adenosine deaminase? *Lung* 2008; 186:233-40.
25. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21(5):419-23.
26. Yildiz PB, Yazar EE, Gorgun D, Secik F, Cakir G. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(2):419-23.
27. Neves DD, Dias RM, da Cunha AJ, Preza PC. What is the probability of a patient presenting a pleural effusion due to tuberculosis? *Braz J Infect Dis* 2004; 8:311-8.
28. Kalantri Y, Hemvani N, Chitnis DS. Evaluation of real-time polymerase chain reaction, interferon-gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for the efficient diagnosis of pleural tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2011; 15:e226-31.
29. Nayak M, Jayantibhai SA. Significance of adenosine deaminase level in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *J. Evolution Med. Dent. Sci* 2017; 6(75):5340-4.