

بررسی ارزش اخباری آزمونهای تشخیصی_ کاربرد ی در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن سلی بستری در بخش های عفونی و ریه بیمارستان امام خمینی

دکتر زهرا احمدی نژاد*، دکتر شهرام فیروزبخش (متخصص)، دکتر زینت نادیا حتمی (متخصص)***، دکتر حمیده باقریان (پزشک عمومی)، دکتر هزیرصابری، دکتر بهادر (دانشجوی دکترا)، دکتر محسن نیکزاد (پزشک عمومی)، دکتر منصور جمالی زواره‌ای، دکتر آذر حدادی، دکتر محبوبه حاجی‌عبدالباقی*، دکتر مینو محرز، دکتر مهرناز رسولی نژاد*، دکتر علیرضا سودبخش، دکتر علیرضا یلدا

* گروه عفونی، متخصص عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه داخلی، متخصص داخلی و فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** گروه پزشکی اجتماعی، متخصص اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** گروه رادیولوژی، متخصص رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***** گروه میکروبی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***** گروه پاتولوژی، متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: بیماری سل در حال حاضر از مهمترین مسائل بهداشتی در تمام کشورهای جهان است تا آنجا که سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۳ سل را یک فوریت پزشکی بهداشتی اعلام کرده است. نگاه گذرای به آمارهای منتشر شده از سوی آن سازمان عمق فاجعه را بروشنی نشان می‌دهد. براساس برآوردهای انجام شده، سالانه هشت میلیون مورد جدید در جهان پیش می‌آید که فقط نصف آنها کشف و تشخیص داده می‌شوند. پرده‌ی جنب یکی از شایعترین محل‌های ابتلا در سل خارج ریه است و ۳۰٪ موارد سل خارج ریه را شامل می‌شود. ما در این مطالعه ارزش اخباری تستهای تشخیصی در پلورال افیوژن سلی را بررسی نموده‌ایم.

روش بررسی: با طراحی یک مطالعه مقطعی کلیه بیمارانی که برای بررسی علت پلورال افیوژن اگزوداتیو در بخشهای عفونی و ریه بیمارستان امام‌خمینی در طی سالهای ۱۳۸۰الی ۱۳۸۳ بستری شده بودند وارد مطالعه شدند. و تا رسیدن به تشخیص نهایی قطعی پیگیری شدند. سپس ارزش اخباری تستهای تشخیصی کاربردی و یافته‌های بالینی در بیماران تحت مطالعه با استفاده از روشهای آماری مناسب محاسبه و مشخص گردید.

یافته‌ها: بر اساس مطالعه حاضر در ۸۸ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن اگزوداتیو با تشخیص نهایی قطعی، توپرکولوز مهمترین و شایعترین تشخیص افتراقی بود. یافته‌های اپیدمیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی که از ارزش اخباری و نسبت درستی‌نمایی^۱ (LR) قابل قبولی برای تأیید تشخیص توپرکولوز برخوردار بودند عبارت بودند از: ملیت افغانی؛ سابقه تماس با فرد مسلول؛ وجود علائم عمومی بصورت مجموعه تب، تعریق شبانه، و کاهش وزن؛ تست پوستی توپرکولین مثبت؛ $LDH > 200u/l$ ، $Lymph > 50\%$ و $CRP > 2 plus$.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که اگر چه یافته‌های بالینی عمومی و نیز یافته‌های آزمایشگاهی غیر اختصاصی را نمی‌توان به تنهایی برای رد یا تشخیص توپرکولوز پرده جنب بکار برد، ولی در نبود تستهای تشخیصی قطعی از قبیل کشت و اسمیر

¹ Likelihood Ratio

مایع پلور (که بر اساس مطالعه ما و سایر مطالعات احتمال مثبت شدن آنها بسیار ضعیف است) از مجموعه ای از یافته های فوق و در کنار انجام اقدامات تشخیصی برای رد سایر علل شایع (بویژه بدخیمی)، می توان به نفع تشخیص توبرکولوز بهره برد.

کلید واژه‌ها: بیماری سل، پلورال افیوژن سلی، تست پوستی توبرکولین مثبت

زمینه و هدف

پرده جنب یکی از شایعترین محل‌های ابتلا در سل خارج ریه است و ۳۰٪ موارد سل خارج ریه را شامل می‌شود. در بسیاری از مناطق جهان شایعترین علت پلورال افیوژن آگزودایی، سل است هنگام برخورد با بیماری که دچار تجمع مایع در جنب شده باید تلاش نمود که علت آن مشخص گردد. قدم اول تعیین آن است که این مایع تجمع یافته ترانسودا است یا آگزودا که جهت تعیین آن توراکوستنز صورت می‌گیرد.

پلورال افیوژن آگزودایی و ترانسودایی با اندازه گیری لاکتات دهیدروژناز و سطوح پروتئین موجود در مایع جنبی افتراق داده می‌شوند. بر اساس کرایتریای لایت، در پلورال افیوژن آگزودایی حداقل یکی از معیارهای زیر وجود دارد:

۱- نسبت LDH^2 مایع پلور به LDH سرم < 0.6

۲- نسبت pr^3 مایع به pr سرم < 0.5

۳- LDH مایع پلور بیش از دو سوم بالاترین حد طبیعی آن در سرم یا LDH مایع پلور بالاتر از ۲۰۰

در افیوژنهای ترانسودایی هیچ یک از سه خصوصیت فوق وجود ندارد (۱).

در بسیاری از مناطق دنیا شایعترین علت افیوژن جنبی آگزودایی، سل است. مایکوباکتریوم توبرکولوز در طی ۱۲-۶ هفته پس از عفونت اولیه، به وسیله پاره شدن نقاط کازئوساب پلورال به فضای پلور تهاجم می‌کند و با ایجاد حساسیت تأخیری باعث فعال شدن ماکروفاژها، افزایش نفوذپذیری عروق و ایجاد گرانولوم می‌شود. بسته به شدت واکنش، مایع افیوژن می‌تواند کم باشد و بدون اینکه توجهی به آن شود جذب گردد و یا ممکن است آنقدر زیاد باشد که علائمی چون تب، درد پلوریتیک قفسه سینه و تنگی نفس بدهد (۲).

در $\frac{1}{3}$ موارد پلورال افیوژن توبرکولوزی (TPE)^۴ منجر به بیماری شدید می‌شود و در بقیه موارد در عرض چند هفته بهبود می‌یابند. اگرچه عدم تشخیص و درمان پلورال افیوژن سلی، در ۵۰٪ موارد منجر به ابتلاء مجدد فرد به توبرکولوز در ۵ سال آتی خواهد شد.

در پلورال افیوژن سلی، مایع گاهی رنگ است و گاهی اوقات خونی است این مایع آگزودایی است که پروتئین آن بیش از ۵۰٪ پروتئین سرم است و غلظت گلوکز آن طبیعی یا کم است و PH آن عموماً زیر ۷/۲ است و در ابتدا میزان گلبولهای سفید چند هسته‌ای ممکن است غالب باشند ولی بعدها به طور تپیک، این گلبولهای سفید تک هسته‌ای هستند که غالب می‌شوند. سلولهای مزوتلیال معمولاً نادرند یا اصلاً دیده نمی‌شوند. با سیل سل را در نمونه مستقیم به ندرت می‌توان دید زیرا برای مثبت شدن به تعداد ۱۰/۰۰۰ باسیل نیاز است و حساسیت این روش بسیار پایین است، ولی در $\frac{1}{3}$ موارد کشت از نظر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (MTB) مثبت می‌شود، ولی رشد MTB به ۶-۲ هفته زمان نیاز دارد و تعداد ۱۰۰-۱۰ باسیل جهت مثبت شدن کشت لازم است. بیوپسی سوزنی اغلب برای تشخیص لازم است که گرانولوم و یا در ۷۰٪ کشت مثبت بافت، تشخیص را قطعی می‌کند.

اندازه گیری مارکرهای MTB در مایع پلور مانند سطح آدنوزین دامیناز (ADA) یا اینترفرون گاما (γ INF) یا PCR^۵ برای شناسایی DNA مایکوباکتریوم توبرکولوزیس کمک زیادی به تشخیص پلورال افیوژن آگزودایی ناشی از TB می‌کند. (۳ و ۴) سطوح بالای نشانگرهای MTB در مایع پلور شامل: ADA بالاتر از ۴۵ IU/ml و اینترفرون گامای بالاتر از ۱۴۰ pg/ml یا PCR مثبت برای DNA مایکوباکتریوم توبرکولوزیس از معیارهای تشخیصی پلورال افیوژن سلی هستند (۱).

⁴ Tuberculous Pleural Effusion (TPE)

⁵ polymerase chain Reaction

² Lactate Dehydrogenase (LDH)

³ Protein (Pr)

آزمایشات در خارج از این مرکز (بطور معمول پاستور ویا ظریفی) انجام شده بود.

بیمارانی که مایع پلور آنها ظاهر چرکی داشت؛ یا اسمیر و یا کشت مایع پلور از نظر ارگانیسیم‌های معمول مثبت بود؛ ویا سابقه ابتلاء به بدخیمی شناخته شده قبل از مراجعه اخیر داشتند از مطالعه خارج شدند.

ابزار جمع آوری اطلاعات دموگرافیک و بالینی پرسشنامه بود. پرسشنامه‌ها براساس متغیرهای مورد نظر در مطالعه طراحی و توسط همکاران طرح با مراجعه بر بالین بیمار و یا پرونده وی (برای استخراج نتایج آزمایشات انجام شده در طول زمان بستری) تکمیل می‌گردید. در مواردی که گزارش پاتولوژی بیمار در پرونده وی موجود نبود با مراجعه به محل ارسال نمونه نتیجه بیوپسی پی گیری میشد. اطلاعات مربوط به یافته های رادیولوژی بیماران بصورت حضوری و در حین قرائت کلیشه‌ها توسط همکار رادیولوژیست طرح در پرسشنامه ثبت می شد. با توجه به هزینه بالای تست PCR؛ این تست بطور روتین برای بیماران انجام نمی شد. اما در مراحل انتهایی طرح با توجه به تامین هزینه و فراهم شدن امکان انجام آزمایش در بخش میکرب شناسی دانشکده پزشکی؛ برای بیمارانی که از آن تاریخ به بعد وارد مطالعه شدند تست انجام شد. کلیه اقدامات انجام شده برای بیمارانی که وارد این مطالعه شدند در چهار چوب اقدامات روتین و مرسوم در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بود و هیچ مداخله‌ای در روند تشخیصی درمانی این بیماران انجام نمی شد. این طرح با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه انجام شد و هیچگونه هزینه‌ای به واسطه این طرح به بیماران تحمیل نشد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. واز روش‌های آماری Chi Square و Fisher exact test برای آنالیز اطلاعات استفاده شد.

یافته‌ها

از ۱۱۰ بیمار وارد مطالعه شده، ۲۲ بیمار به دلایل مختلف (از جمله عدم تکمیل بودن معیارهای لایت، ناقص بودن

تشخیص افتراقی پلورال افیونسلی از دیگر علل پلورال افیوژن آگزوداتیو بخصوص بدخیمی چندان ساده نیست. از جمله مشکلات تشخیصی، پایین بودن حساسیت برخی تستهای تشخیصی در پلورال افیوژن سلی از جمله اسمیر و کشت مایع پلور از نظر MTB و نیز زمان طولانی مثبت شدن کشت و نیز مشکلات تکنیکی می باشد. به همین دلیل آزمون این فرضیه که استفاده از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران تا چه اندازه می‌تواند به افتراق پلورال افیوژن سلی از سایر علل کمک کننده باشد، بسیار حایز اهمیت می‌باشد.

لذا با طراحی یک مطالعه مقطعی به بررسی ارزش اخباری مثبت و منفی و نیز حساسیت و ویژگی برخی یافته های بالینی و تستهای تشخیصی کاربردی در پلورال افیوژن سلی پرداختیم. نتایج حاصل از این مطالعه می تواند راهکاری عملی برای تشخیص پلورال افیوژن سلی در شرایط عدم دسترسی به تستهای تشخیصی قطعی (gold standard) ارائه نماید.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی در سالهای ۱۳۸۰ الی ۱۳۸۳ در بخشهای ریه و عفونی بیمارستان امام خمینی انجام شد. بیمارانی که با تشخیص پلورال افیوژن (براساس شواهد رادیولوژیک) بستری و آنالیز مایع پلور آنها مطابق با پلورال افیوژن آگزوداتیو غیر چرکی بود (نسبت پروتئین مایع پلور به سرم بیشتر از ۰/۵ و نسبت LDH مایع پلور به سرم کمتر از ۰/۶ و یا LDH مایع پلور بیش از دو سوم سرم) وارد مطالعه شدند. در هر مقطع زمانی در هر بخش حداقل یک نفر مسئول جمع آوری اطلاعات بود. پس از اخذ شرح حال و تکمیل پرسشنامه؛ نتایج کلیه آزمایشات انجام شده برای بیمار شامل: CBC, CRP, LDH, Pleural fluid Glucose, WBC count, ADA, Smear & Culture for BK, pleural Biopsy (pathology & culture), Sputum smear & culture for BK پی‌گیری و ثبت شد. اکثر آزمایشات

بیماران در بیمارستان امام خمینی انجام شد به استثناء کشت ترشحات یا نسج از نظر BK؛ آدنوزین دامیناز و برخی نمونه‌های بیوپسی که بدلائل مختلف از جمله عدم امکانات،

۲/۳	۲	آمبولی سپتیک	اطلاعات آزمایشگاهی و عدم تشخیص قطعی) از مطالعه حذف شدند.
۱/۱	۱	مولتیپل میلوما	
۱/۱	۱	تومور مدیاستن(شوانوم)	
۱/۱	۱	CABG	
۱/۱	۱	کیست هیداتیک	
۱۸/۲	۱۶	کانسر ریه	مشخصات دموگرافیک
۱/۱	۱	CLL	از مجموع ۸۸ بیمار تحت مطالعه؛ ۶۱ بیمار مرد(۶۹/۳٪) و ۲۷ بیمار (۳۰/۷٪) زن بودند. میانگین سنی در بیماران سلی ۱۹/۷۵ ± ۴۴/۵۸ و در بیماران غیر سلی ۱۷/۸۹ ± ۵۳/۲۲ بود.
۱/۱	۱	کانسر پستان	بین سن و بروز سل ارتباط معنی داری وجود داشت بطوریکه بیماران سلی بطور قابل توجهی جوانتر از بیماران غیر سلی بودند. Chi-square test: p-value: 0.038
۱/۱	۱	آبسه ریه	در بررسی بیماران از نظر ملیت؛ ۱۰ نفر (۱۱/۴٪) افغانی و ۷۸ نفر (۸۸/۶٪) ایرانی بودند که از بین ۷۸ بیمار ایرانی ۲۶ بیمار (۳۳/۳٪) سل و ۵۲ بیمار (۶۶/۷٪) بیماری دیگری غیر از سل داشتند و از ۱۰ بیمار افغانی ۷ نفر (۷۰٪) سل و ۳ نفر (۳۰٪) بیماری دیگری غیر از سل داشتند. ابتدا به توبرکولوز بطور معنی داری در افراد افغانی بیشتر از ایرانیان بود. Chi-square test: p-value: 0.024
۲/۳	۲	متاستاز	
۴/۵	۴	نارسایی قلبی	
۵/۷	۵	تشخیص‌های دیگر	

یافته‌های بالینی

سرفه (% 84.1, N=74)، کاهش وزن 68.2 (N=60)، بی اشتهایی (% 60.2, N=53) از شایعترین یافته‌های بالینی بیماران بودند. بیست و سه بیمار (۲۶/۱٪) در دوره بستری تب داشتند.

یافته‌های رادیولوژیک

علاوه بر پلورال افیوژن، یافته‌های دیگری نیز در گرافی ساده یا سی تی اسکن ریه بیماران گزارش گردید که عبارت بودند از: آتلکتازی (۳۱/۸٪)، کدورت پارانشیم ریه (۵۲/۳٪)، لنفادنوپاتی ناف ریه (۱۴/۸٪)، کاویته (۶/۸٪) و پنوموتوراکس (۵/۷٪).

ارزش اخباری یافته‌های بالینی و تست‌های تشخیصی غیر اختصاصی در بیماران با پلورال افیوژن سلی در مقایسه با استاندارد طلایی (Gold Standard) یعنی تشخیص قطعی توبرکولوز:

از نظر تعریق شبانه از ۳۳ بیمار سلی ۱۹ بیمار (۵۷/۵٪) تعریق شبانه داشتند و از ۵۵ بیمار غیر سل ۱۷ بیمار (۳۰/۹٪) تعریق شبانه داشتند. کاهش وزن در ۲۷ بیمار سلی (۸۱/۸٪) و ۳۳ بیماری که بیماری دیگری غیر از سل داشتند (۶۰٪) وجود داشت. از نظر سابقه تماس با فرد مسلول از ۳۳ بیمار سلی ۷ بیمار (۲۱/۲٪) تماس با فرد مسلول داشته اند و از ۵۵ بیماری که بیماری دیگری غیر از سل داشتند ۱ نفر (۱/۸٪) تماس با

تشخیص قطعی

از ۸۸ بیمار مورد مطالعه با پلورال افیوژن آگزو داتیو و اتیولوژی مشخص، ۳۳ نفر (۳۷/۵٪) پلورال افیوژن سلی و ۵۵ نفر (۶۲/۵٪) پلورال افیوژن با علل دیگر داشتند. از ۳۳ بیمار سلی ۲ بیمار (۶/۱٪) بطور همزمان بدخیمی نیز داشتند. کانسر ریه و پاراپنومونیک پلورال افیوژن به ترتیب با شیوع ۱۸/۲٪ و ۱۰/۲٪ پس از سل شایعترین علل پلورال افیوژن در بیماران تحت مطالعه بودند.

علل پلورال افیوژن در بیماران تحت مطالعه در جدول شماره یک آمده است.

جدول شماره ۱- فراوانی تشخیص‌ها در بیماران با پلورال افیوژن آگزوداتیو

تشخیص	فراوانی	درصد
پلورال افیوژن سلی	۳۳	۳۷/۵
پاراپنومونیک پلورال افیوژن	۹	۱۰/۲
لنفوم	۷	۸
متاستاز	۲	۲/۳
آمبولی ریه	۲	۲/۳

منفی یافته‌های بالینی فوق در جدول شماره ۱ دو ارائه شده است. در این مطالعه سایر یافته‌های بالینی شامل درد قفسه صدری، سرفه، خلط، هموپتیزی، بی‌اشتهایی، خستگی و بیحالی و یافته‌های رادیولوژیک و نیز سابقه دریافت واکسن BCG، سابقه ابتلاء به دیابت و سابقه مصرف سیگار در حدس تشخیص نهایی بیماران نقشی نداشتند.

فرد مسلول داشتند. تب، تعریق شبانه و کاهش وزن بطور همزمان در ۱۰ بیمار (۱۱/۴٪) وجود داشت که تشخیص نهایی در ۸ بیمار (۸۰٪) سل بود. وجود سه علامت فوق بطور همزمان در بیماران توبرکولوزی بطور قابل توجهی از نظر آماری نسبت به بیماران غیر سلی شیوع بیشتری داشت ($PV < 0.003$). حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و

جدول شماره ۲- حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری علایم بالینی و یافته‌های رادیولوژیک

متغیرها	ارزش اخباری		حساسیت	ویژگی	درست‌نمایی (LR)	P-value
	مثبت	منفی				
تب	۵۲/۲	۶۷/۷	۳۶/۴	۸۰	۲/۸	۰/۰۹
تعریق شبانه	۵۲/۸	۷۳/۱	۵۷/۶	۶۹/۱	۶/۰۶	۰/۰۱۴
درد قفسه سینه	۳۴/۱	۵۹/۶	۵۰/۹	۴۲/۴	۰/۳۶	۰/۰۵۴
سرفه	۴۰/۵	۷۸/۶	۹۰	۲۰	۱/۹۶	۰/۱۶
خلط	۴۳/۹	۶۸/۱	۵۴/۵	۵۸/۲	۱/۳۴	۰/۲۴
هموپتیزی	۲۶/۳	۵۹/۴	۱۵/۲	۷۴/۵	۱/۳۴	۰/۲۴
تنگی نفس	۳۹	۶۵/۵	۶۹/۷	۳۴/۵	۰/۱۶	۰/۶۸
بی‌اشتهایی	۳۷/۷	۶۲/۹	۶۰/۶	۴۰	۰/۰۰۳	۰/۹۵
کاهش وزن	۴۵	۷۸/۶	۸۱/۸	۴۰	۴/۷۶	۰/۰۲۹
خستگی پذیری	۳۷/۸	۶۲/۸	۵۱/۵	۴۹/۱	۰/۰۰۳	۰/۹۵
احساس ناخوشی	۴۰/۴	۶۵	۵۷/۶	۴۷/۳	۱/۲۱	۰/۵۴
سابقه تماس با فرد مسلول	۸۷/۵	۶۷/۵	۲۱/۲	۹۸/۲	۹/۵۱	۰/۰۰۲
سابقه بدخیمی	۶۶/۷	۶۳/۵	۶/۱	۹۸/۲	۱/۰۸	۰/۲۹
سابقه دیابت	۱۶/۷	۶۱	۳	۹۰/۹	۱/۳۳	۰/۲۴
ایمونوساپرشن	۱۰۰	۶۳/۲	۳	۱۰۰	۱/۹۸	۰/۱۵
سابقه واکسیناسیون ب ث ژ	۲۱/۴	۶۰	۹/۱	۶۵/۵	۲	۰/۳۶
سابقه مصرف سیگار	۳۴/۶	۶۱/۳	۲۷/۳	۶۹/۱	۰/۱۳	۰/۷۱
PPD	۷۸/۶	۶۱/۵	۳۳/۳	۴۳/۶	۱۴/۸۸	۰/۰۰۱
کدورت پارانشیم ریه	۴۵/۷	۷۰/۷	۶۳/۶	۵۲/۷	۲/۷۵	۰/۰۹۷
لنفادنوپاتی	۴۶/۲	۶۳/۵	۱۸/۲	۸۵/۵	۱/۳۷	۰/۵
کاویتاسیون	۵۰	۶۳	۹/۱	۹۲/۷	۱/۳۳	۰/۵۱
پنوموتوراکس	۶۰	۶۳/۹	۹/۱	۹۶/۴	۱/۱	۰/۲۹
کلسیفیکاسیون	۳۳/۳	۶۳/۶	۳	۳۸/۲	۰/۶۱	۰/۹۷
آتلکتازی	۳۵/۷	۶۱/۷	۳۰/۳	۶۷/۳	۰/۰۵	۰/۸۱

جدول شماره ۳- حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری یافته‌های آزمایشگاهی

متغیرها	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	نسبت درستنمایی (LR)	P-value
CRP \geq 2+	۸۴/۸	۱۴/۵	۴۵/۹	۸۸/۹	۶/۹	۰/۰۳۱
LDH>200	۹۳/۹	۱۸/۲	۴۴/۹	۸۳/۳	۱۰/۶۷	۰/۰۰۵
>50% شمارش لنفوسیت	۷۸/۸	۳۸/۲	۴۹/۱	۷۷/۸	۸/۳۴	۰/۰۱۵
اسمیر خلط از نظر BK	۱۵/۲	۶۹/۱	۱۰۰	۵۹/۴	۱۷/۱۸	۰/۰۰۱
کشت خلط از نظر BK	۱۲/۱	۴۱/۸	۱۰۰	۵۷/۵	۱۰/۳۲	۰/۰۰۶
کشت نسج پلور از نظر BK	۹/۱	۷/۳	۱۰۰	۲۸/۶	۱۵/۲۵	۰/۰۰۱
بیوپسی پلور با نمای گرانولوم و نکروز	۳۳/۳	۳۸/۲	۱۰۰	۸۷/۵	۲۹/۱۸	۰/۰۰۱

ارزش اخباری تستهای تشخیصی اختصاصی در بیماران با پلورال افیوژن سلی

تست‌های تشخیصی اختصاصی توبرکولوز که در این مطالعه نسبت درستنمایی خوبی برای تایید تشخیص پلورال افیوژن سلی داشتند عبارت بودند از: اسمیر خلط مثبت از نظر AFB، کشت خلط مثبت MTB، کشت نسج پلور مثبت MTB و بیوپسی پلور مطابق با توبرکولوز (مشاهده گرانولوم به همراه نکروز). ارزش اخباری مثبت و منفی، حساسیت و ویژگی یافته‌های آزمایشگاهی فوق در جدول شماره سه آمده است. در این مطالعه تستهای تشخیصی زیر ارزش تشخیصی مناسبی برای تایید تشخیص پلورال افیوژن سلی نداشتند: غلظت پروتئین و گلوکز مایع پلور، میزان سرعت رسوب گلوله‌های قرمز، کشت مایع پلور برای MTB و PCR مایع پلور برای جستجوی میکو باکتریوم توبرکولوزیس.

بحث

از ۸۸ بیمار مورد مطالعه با پلورال افیوژن اگزو داتیو ۳۳ نفر (۳۷/۵٪) پلورال افیوژن سلی و ۵۵ نفر (۶۲/۵٪) پلورال افیوژن با علل دیگر داشتند. در مطالعات مختلف انجام شده نیز شایعترین علت پلورال افیوژن اگزو داتیو بیماری سل و در درجه دوم اهمیت بدخیمی‌ها و در بین بدخیمی‌ها کانسر ریه شایعترین علت می‌باشد. از جمله این مطالعات مطالعه‌ای است که در سانتیاگو انجام شده که در این مطالعه نیز شایعترین علت پلورال افیوژن اگزو داتیو بیماری سل و در درجه دوم بدخیمی‌ها از جمله کانسر ریه (۳۲/۶٪)، کانسر پستان

تستهای آزمایشگاهی که با تشخیص قطعی توبرکولوز ارتباط معنی داری داشتند عبارت بودند از:

۱- تست مثبت توبرکولین: از ۱۴ بیمار با تست مانتو مثبت ۱۱ نفر (۷۸/۶٪) مبتلا به سل و ۳ نفر (۲۱/۴٪) بیماری دیگری غیر از سل داشتند.

۲- LDH>200u/l: غلظت LDH مایع پلور در ۸۱ بیمار اندازه‌گیری شده بود (۳۳ مورد سل و ۴۸ مورد غیر سل)، از ۳۳ بیمار مبتلا به سل ۳۱ بیمار (۹۳/۹٪) LDH بیشتر از ۲۰۰ داشتند و از ۴۸ بیمار غیر سل ۳۸ بیمار (۷۹/۲٪) LDH بیشتر از ۲۰۰ داشتند. میانگین LDH مایع پلور در بیماران TB 760 ± 894 و میانگین LDH مایع پلور در بیماران non TB 1141 ± 935 بود.

۳- Lymph>50%: درصد لنفوسیتها در ۸۰ بیمار مشخص شده بود. از ۳۲ بیمار مبتلا به سل ۲۶ بیمار (۸۱/۲٪) درصد لنفوسیتهای مایع پلور بیش از ۵۰٪ و از ۴۸ بیمار غیر سل ۲۷ بیمار (۵۶/۲٪) درصد لنفوسیتهای مایع پلور بیش از ۵۰٪ بود.

۴- CRP بیشتر یا مساوی + ۲: از نظر CRP در ۷۰ بیماری که CRP آنها اندازه‌گیری شده بود (۲۹ مورد سل و ۴۱ مورد غیر سل) ۲۸ بیمار سلی (۹۶/۵٪) و ۳۳ بیمار غیر سلی (۶۰٪) CRP بالاتر از ۲ مثبت داشتند.

۵- ADA>40:

ارزش اخباری مثبت و منفی، حساسیت و ویژگی یافته‌های آزمایشگاهی فوق در جدول شماره سه آمده است.

- در مطالعه ما کاهش وزن به طور معنی‌داری در گروه مبتلایان به سل بیشتر از گروه غیر سل گزارش شده است. بر اساس این مطالعه کاهش وزن از یافته‌های بالینی با حساسیت قابل توجه (۸۱/۸٪) در بیماران با پلورال افیوژن سلی می‌باشد، اگرچه ویژگی آن (۴۰٪) چندان بالا نیست.

- خستگی پذیری یک علامت شایع اما غیر اختصاصی در بسیاری از عفونت‌های مزمن از جمله توبرکولوز می‌باشد (۱۴-۱۲، ۲۰۱۰). در مطالعه ما نیز خستگی پذیری تابلوی غالب در بیماران سل و غیر سل بوده است (به ترتیب ۵۱/۵٪ و ۵۰/۹٪).

- سابقه تماس با فرد مسلول از یافته‌های مهم تشخیصی در شرح حال بیماران مبتلا به پلورال افیوژن سلی می‌باشد در مطالعه حاضر نیز این یافته نسبت درستی بسیار بالایی برای تشخیص پلورال افیوژن سلی داشت. (P-value: 0.002) (LR₍₊₎ = 9.51).

البته باید توجه داشت به دلیل حساسیت پایین این یافته (sensitivity=21.2) و ارزش اخباری منفی نسبتاً پایین (NPV=67.5) عدم وجود این یافته رد کننده تشخیص توبرکولوز نمی‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در آمریکا صورت گرفته بیش از ۲۶۰۰۰ تماس عفونی از موارد سل شناسایی شده است و شیوع عفونت سل در بین تماس‌های شناسایی شده بیش از ۲۰٪ بوده است (۱۱).

نقش یافته‌های آزمایشگاهی در تشخیص پلورال افیوژن سلی

- اگر عفونت سل اخیراً ایجاد نشده باشد و بیماران نیز آنرژیک نباشند، PPD معمولاً در TPE مثبت می‌شود. با وجود این بسیاری از بیماران تست PPD مثبت ندارند که البته اکثریت آنها در عرض ۸-۶ هفته مثبت خواهند شد. (۱۲) در مطالعه‌ای که بر روی ۷۰ بیمار با TPE در طی ۲۰ سال انجام شد، ۹۳٪ بیماران PPD مثبت داشتند و ۳ نفری که PPD منفی داشتند آنرژیک بودند و یا عفونت آنها اخیراً ایجاد شده بود. در این مطالعه PPD=۱۰mm مثبت فرض شده بود و میانگین ۴۰ تست پوستی ۰/۸ ± ۱۸/۲ بود. (۱۵) این در حالی است که طبق آمار ارائه شده در دو مطالعه، PPD به

(۱۱/۵٪)، لنفوم (۱۰/۸٪) و کانسر تخمدان (۷/۵٪) بوده است (۶).

-در زمینه جنس در مطالعه مادرصد مردان مبتلا به سل نسبت به زنان بیشتر بوده اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در اکثر مطالعات انجام شده در همین زمینه در صد مردان مبتلا به سل نسبت به زنان بیشتر می‌باشد، بطوریکه در دو مطالعه بیش از ۷۰٪ مبتلایان را مردان تشکیل می‌دادند (۸،۷). -در مطالعه ما بیماران سلی بطور قابل توجهی از نظر آماری جواتر از بیماران غیر سلی بودند. (P-value: 0.038)

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در مالزی انجام شده میانگین سنی در بیماران سلی ۱۷/۵ ± ۳۹/۷ بوده است و میانگین سنی در بیماران باتشخیص بدخیمی ۱۴/۵ ± ۶۲/۴ و در بیماران باتشخیص پاراپنومونیک پلورال افیوژن ۱۰/۲ ± ۶۲/۷ بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است (۹). -در بررسی بیماران از نظر ملیت، از بین ۷۸ بیمار ایرانی ۲۶ بیمار (۳۳/۳٪) سل داشتند در حالیکه از ۱۰ بیمار افغانی ۷ نفر (۷۰٪) مبتلا به سل بودند. و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. (Chi-square test: p-value: 0.024) شیوع بالای سل در بیماران افغانی می‌تواند به علت تغذیه نامناسب و جمعیت زیاد در محیط‌های کوچک و عدم تشخیص و درمان به موقع بیماران باشد.

نقش علایم بالینی در تشخیص پلورال افیوژن سلی

-تعریق شبانه در ۱۹ بیمار مبتلا به سل (۵۷/۵٪) در این مطالعه وجود داشت که با آمار سایر مطالعات که تعریق شبانه در حدود ۵۰٪ از بیماران سلی گزارش شده است، مطابقت دارد. (۱۰ و ۱۱) در مطالعه ما این علامت به طور معنی‌داری در گروه مبتلایان به سل بیشتر از گروه غیر سل (P-value: 0.014) گزارش شده است.

- از نظر درد قفسه سینه از ۳۳ بیمار مبتلا به سل ۱۴ بیمار (۴۲/۴٪) درد قفسه سینه داشتند در مطالعات دیگر درد قفسه سینه در ۷۵-۴۰٪ بیماران سلی وجود داشته است. (۱۰، ۱۱)

سطوح بالاتری از آدنوزین دامیناز در TPE گزارش شده است برای مثال در مطالعه ای که بر روی ۷۵ بیمار با پلورال افیوژن اگزوداتیو انجام شده، میانگین ADA در ۴۸ نفر از بیماران که TPE داشتند $57/5 \pm 95/8$ بود و این میزان از نظر آماری بطور قابل توجهی از میانگین ADA در مایع پلور بیماران غیر سلی بالاتر بوده است. ($P\text{-value} < 0/001$) (۱۴) در دو مطالعه دیگر نیز $\text{Cut off point} = 50$ بهترین نتیجه را برای تایید تشخیص پلورال افیوژن سلی داشت (۳، ۱۷، ۱۸).

بر پایه مطالعه ما میانگین ADA در بیماران TPE، $36/71 \pm 18/7$ بوده است. و همانطور که ملاحظه می شود این میانگین نسبت به میانگین های ارائه شده در سایر مطالعات پایین تر است و شاید بتوان اینگونه نتیجه گرفت که با توجه به شیوع بالای توبرکولوز در ایران مثبت بودن این تست حتی در عیارهای پایین تر ارزش تشخیصی بالایی برای TPE دارد.

مطالعه دیگری که بر روی ۳۰۳ بیمار در آفریقای شمالی انجام گرفت ۱۴۳ نفر (۵۸٪) بیماران پلورال افیوژن سلی داشتند و سطوح مختلف ADA در جهت تشخیص سل امتحان شد و در 50 u/l بهترین نتیجه بدست آمد. در سطح 50 u/l ADA، $\text{Sensitivity} = 91\%$ ، $\text{Specificity} = 81\%$ ، $\text{PPV} = 84\%$ ، $\text{NPV} = 89\%$ و افیکسی 86% بدست آمد. فعالیت ADA در TPE به طور قابل توجهی از نظر آماری بالاتر گزارش شد ($p\text{-value} < 0/005$) (۱۷).

طبق نظر Light پروتئین مایع پلور بالای 5 g/dl TPE را مطرح می سازد. (۱) در مطالعات دیگر پروتئین مایع پلور در بیماران TPE بیشتر از 3 g/dl و در 77% بیماران نیز بیشتر از 5 g/dl بوده است (۱۰، ۱۳). در مطالعه ما اکثر بیماران با پلورال افیوژن سلی ($61/1\%$) پروتئین مایع پلور بیشتر یا مساوی 5 g/dl داشتند. در مطالعه ای که بر روی ۲۵۵ بیمار با پلورال افیوژن سلی انجام شد در ۲۵۱ بیمار ($98/8\%$) کمترین پروتئین 3 g/dl بوده است (۱۹).

- از نظر سطح LDH مایع پلور، در مطالعه ای که بر روی ۲۵۴ بیمار پلورال افیوژن سلی انجام گرفت در ۲۰۹ بیمار ($82/3\%$) کمترین فعالیت LDH، 200 u/l بوده است. (۱۹) در مطالعه دیگری از بین ۷۰ بیمار TPE که اطلاعات ۲۸ نفر از

ترتیب در $66/5\%$ و 70% موارد پلورال افیوژن سلی مثبت بوده، (۱۳ و ۱) در مطالعه دیگری نیز که بر روی ۵۲ بیمار TPE صورت گرفت، PPD در کمتر از 50% بیماران مثبت بوده (۱۴) بیماری از ۳۱ بیماری که اطلاعاتشان در دسترس بوده. (۱۲) پس می توان چنین نتیجه گیری کرد که PPD منفی TPE را رد نمی کند. همانطور که ذکر شد بر پایه مطالعه ما از ۲۷ بیمار TPE که اطلاعات مربوط به PPD آنها در دسترس بود، ۱۱ نفر ($40/7\%$) PPD مثبت داشتند که نسبت به درصد ارائه شده از سوی منابع مطالعات قبلی کمتر می باشد. با توجه به اینکه پلورال افیوژن سلی در اکثریت بیماران ما فرم reactivated یا ثانویه بوده (70%)، درصد کمتری PPD مثبت قابل انتظار می باشد.

در مطالعه ماتست پوستی مثبت به طور معنی داری در گروه مبتلایان به سل بیشتر از گروه غیر سل بود. $P\text{-value}: (0.001)$ و با توجه نسبت درستی این تست ($\text{LR}(+) = 14.88$ ، $p\text{-value}: 0.001$) از آن و در دسترس می توان به نفع تشخیص سل از آن استفاده نمود.

- از نظر سطح ADA مایع پلور، در منابع آمده که سطح ADA در بیماران با پلوریت سلی از بیماران با سایر انواع پلورال افیوژن بالاتر است و نویسندگان مختلف سطوح مختلفی از ADA بین ۳۳-۵۰ واحد در لیتر را برای تشخیص سل پلورال به کار برده اند، بطوریکه در یک مطالعه انجام شده کلیه بیماران با سطح ADA بالاتر از 40 u/l TPE داشتند و هیچ بیماری با ADA زیر 40 u/l TPE نداشت (۱). در منبع دیگری ذکر گردیده است که سطوح ADA بالای 40 u/l از ویژگی بالایی برای تشخیص پلورال افیوژن سلی برخوردار است. ($\text{Specificity} = 90\%$) و سطوح زیر 40 u/l در TB مشاهده نمی شود و سطوح مشابه آن توسط Fontan-Bueso و همکاران (۱۱) در ۱۳۸ بیمار با افیوژن سلی، بدخیمی و آمپیم گزارش شده است. در یک مطالعه سطح ADA مایع پلور در ۲۵۳ نفر از ۲۵۴ بیمار با پلورزی سلی بالای 40 u/l بوده است ($99/6\%$) در حالی که ۱۰۲ نفر از ۱۰۵ بیمار ($97/1\%$) که ADA کمتر از 40 u/l بوده است پلورال افیوژن لنفوسیتیک با علل دیگر داشتند (۱۶). در برخی مطالعات

با پلوریت سلی سطح گلوکز بالای ۶۰ mg/dl دارند و سطوح زیر ۳۰ mg/dl و در برخی منابع زیر ۲۰ mg/dl به ندرت دیده می‌شود (۱۴، ۱۳، ۱۱، ۱). طبق نظر منبع دیگری غلظت گلوکز می‌تواند طبیعی یا کاهش یافته باشد (۲). در یک مطالعه که بر روی ۵۲۰ بیمار صورت گرفت، گلوکز مایع پلور به طور ثابتی بالای ۶۰ mg/dl بوده است (۱۵). بر پایه مطالعه ما میانگین سطح گلوکز مایع پلور در ۳۲ بیمار TPE، $27/5 \pm$ و در ۵۳ بیمار non TB، $71/04 \pm 118/34$ بوده است و p-value محاسبه شده، ۰/۴۶ بوده است و این امر نشان می‌دهد که در بیماران تحت مطالعه میانگین گلوکز در بیماران TPE کمتر از بیماران غیر سلی بوده است، اگرچه این ارتباط از نظر آماری significant نبوده است.

- پروسه‌های زیادی مثل زخم جراحی، عفونت باکتریال، نکروز تومور، ایسکمی بافت‌ها، آسیب عضله میوکارد و التهاب بافت همبندی منجر به تولید سایتوکین‌ها می‌شوند که در نتیجه آن پروتئین‌های پلاسما مثل CRP و سرم آمیلوئید A افزایش می‌یابند. عفونت‌های حاد سبب افزایش سریع CRP می‌شوند در عوض عفونت‌های مزمن CRP را کمتر بالا می‌برند. CRP ممکن است در شروع عفونت باکتریال در

آنان در مورد LDH در دسترس بود، میانگین LDH، $295 \pm$ ۸۳۹ داشته است (۲). همانطور که ذکر شد بر پایه مطالعه ما ۹۳/۹٪ از بیماران TPE، LDH بالای ۲۰۰ u/l دارند که با مطالعات قبلی مطابقت دارد و LDH بیشتر از ۲۰۰ با LR (+) $10.67 =$ و $sensitivity=93.9$ ، ارزش تشخیصی نسبتاً خوبی در تشخیص سل دارد. اگرچه ارزش اخباری مثبت این تست و نیز ویژگی آن چندان مناسب نیست، و نمی‌توان تنها بر مبنای این تست تشخیص توپرکولوز را تایید نمود.

(PPV=44.9, specificity=18.2)

- در خصوص شمارش سلولی کامل و تفکیک شده، برتری تعداد نوتروفیل‌ها در مایع پلور (بیشتر از ۵۰٪) نشانگر تاثیر یک فرایند حاد بر پلور می‌باشد، برتری تعداد منونوکلرها در مایع پلور نشانگر یک فرآیند مزمن است. بیشتر بودن لنفوسیت‌های کوچک به احتمال زیاد بیانگر پلوریت سلی یا کانسر است اگرچه چنین تفوق تعدادی در پلورال افیوژن متعاقب عمل Bypass کرونر نیز دیده می‌شود (۲۰).

طبق آمار ارائه شده در چندین مطالعه، شمارش سلولی در اکثریت بیماران توپرکولوزی لنفوسیت بیش از ۵۰٪ داشته، اگرچه در بیمارانی که علائم آنها کمتر از ۲ هفته طول کشیده است شمارش WBC ممکن است ارجحیت PMN را نشان دهد و اگر شمارش سلولی مجدد صورت گیرد ارجحیت لنفوسیت را نشان خواهد داد. (۱۴، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱) اطلاعات دو مطالعه نشان می‌دهد که ۹۵٪ - ۹۰٪ پلورال افیوژن‌های آگزوداتیو شامل بیش از ۵۰٪ لنفوسیت (۹۴٪) ناشی از کانسر یا سل بودند. (۱، ۲۱) در مطالعه مشابهی که بر روی ۷۰ بیمار TPE صورت گرفت، ۲۵ نفر از ۲۸ بیمار که اطلاعات آنها در دسترس بود لنفوسیت بیش از ۶۰٪ داشتند (۱۵). بر پایه مطالعه ما ۷۸/۷٪ بیماران TPE لنفوسیت بیش از ۵۰٪ دارند که با مطالعات قبلی مطابقت دارد. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین TPE و لنفوسیت بیش از ۵۰٪ مشاهده شد (P-Value= 0.015) که با مطالعات دیگر مطابقت دارد (۱، ۱۳).

- از نظر سطح گلوکز مایع پلور، اگرچه در گذشته باور بر این بوده که در اغلب موارد پلوریت سلی، سطح گلوکز کاهش می‌یابد اما اطلاعات اخیر نشان می‌دهد که بخش اعظم بیماران

است)، از مجموعه ای از یافته های فوق می توان به نفع تشخیصی توبرکولوز بهره برد. ضمن اینکه از انجام اقدامات تشخیصی برای رد سایر علل نیز نباید صرف نظر نمود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کلیه اعضا محترم هیئت علمی و دستیاران بخش عفونی و ریه بیمارستان امام خمینی و نیز خانم دکتر لیدا نمازی و خانم دکتر مریم عبدالملکی و آقای دکتر اخباریه که در جمع آوری بخشی از اطلاعات این مقاله همکاری داشتند تقدیر و تشکر می‌نمائیم.

همچنین از خانم اشراقی که در تکمیل اطلاعات بیماران بستری در بخش ریه با ما همکاری داشتند کمال تشکر را داریم. از پرسنل محترم بخشهای عفونی و ریه بیمارستان امام خمینی و نیز بخش میکرب شناسی دانشکده بهداشت نیز سپاسگزاریم.

مقایسه با ESR سریع تر افزایش یابد و بعد از درمان نیز به سرعت کاهش می‌یابد. (۱۱) البته بر پایه مطالعه ما از ۸۰ بیماری که CRP منفی یا +۱ داشتند هیچ کدام TB نداشتند و CRP زیر +۲ بیشتر به نفع تشخیص‌های غیر TB بوده است. بطوریکه در مطالعه حاضر CRP بالای +۲ بطور قابل توجهی در بیماران سلی بیشتر از بیماران غیر سلی بوده است (P = 0.031).

نتیجه گیری

بر اساس مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن آگروdatیو، توبرکولوز مهمترین و شایعترین تشخیص افتراقی می‌باشد. یافته های بالینی عمومی و نیز یافته های آزمایشگاهی غیر اختصاصی را نمی توان به تنهایی برای رد یا تشخیص توبرکولوز پرده جنب بکار برد، ولی در نبود تستهای تشخیصی قطعی از قبیل کشت و اسمیر مایع پلور (که بر اساس مطالعه ما و سایر مطالعات احتمال مثبت شدن آنها بسیار ضعیف

REFERENCES

1. Light RW. Tuberculous pleural Effusions. in: Light.RW; Pleural Diseases. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; page: 1852-1893.
2. Rauiglione.MC, O'Brien.RJ. Tuberculosis. In: fauci.AS, Braunwald.E, Isselbacher.KJ, et al; Harrison's principles of Internal Medicin, 15th ed, New York. MC Graw - Hill. 2001.
3. Nagesh.BS, Sehgal.S, Jindal.SK, Arora.SK. Evaluation of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Pleural Fluid. Chest 2001; 119(6): 1735- 1741.
4. Villegas.MV, labrada.LA, Saravia.NG. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon- Gama in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. Chest 2000; 118(5): 1355-1364.
5. 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(6): 2105-2111.
6. Valdes.L, Alvarez.D, Valle.JM, Pose.A, san Jose.E. The Etiology of Pleural Effusion in an Area with High Incidence of Tuberculosis. Chest 1996; 109(1): 158-162.
7. Roper.WH, Waring.JI. Primary Serofibrinous pleural effusion in Military Personel. Am Rev Tuberc 1995; 71: 616-634.
8. Hsu.CJ, Bai Kjochian.IH, Wa.MP, Lin.TP. Tuberculous Pleurisy with Effusion. J Formos Med Assoc 1999; 98(10): 678-682.
9. Liam.CK, Lim.KH, Wong.CM. Causes of Pleural Exudates in a Region with a High Incidence of Tuberculosis. Respirology 2000; 5: 33-38.
10. Humes HD, Dupont HL, Fitzpatrick K, et al.

- Kelley's text book of Internal medicine. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & wilkins. 2000.
11. Friedman.LN. Tuberculosis current concept and treatment. Second edition. Boca Roton. CRC press. 2000.
 12. Sharma.SK, Mohan.A. Tuberculosis. First edition. New delh. Jay pee Brothers. 2001.
 13. Goldman.L, Benett.CJ. Cecil text book of medicine. 21st ed. Philadelphia. WB. saunders Company. 2000.
 14. Fishman.AP, Elias.JA, Rossman MD, et al; Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York. Mc Grow - Hill. 1998.
 15. Siebert.AF, Haynes.Jr, Middletho.R, et al. Tuberculous pleural effusion twenty years experience. Chest 1991; 99: 883-886.
 16. Lee.YCG, Rogers.JT, Rodriguez.RM, Miller.KD, Light.RW. Adenosine deaminase levels in non-tuberculous lymphocytic pleural effusions. Chest 2001; 120: 356-361.
 17. Sharma.SK, Suresh.U, Mohan.A, Kumar.A, Pnade.JN. A prospetive study of sensitivity and speicificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of Tuberculosis pleural effusion. Indian J chest Dis Allied Scd. 2001 Jul -Spe; 43(3).
 18. Barges.LJ, Maitz.FJ, Irene.L, Taliard.F. Combined use of pleural Adenosine deaminase with Lymphocyte/Neutrophil Ratio. Chest 1996; 109: 414-419.
 19. Valdes.L, Alvarez.D, san Joes.E, et al. Tuberculosis pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-2021.
 20. Yam.LT. Diagnostic singificance of Lymphocytes in pleural effusions. Ann Intern Med 1967; 66: 972-982.
 21. Hohan.JM, Poe.RH, Israel.RH, et al. value of chest ultrasonography rersus decubitus roentgenography for thoracentesis. Am Reu Respir Dis 1986; 133: 1124-1126.