

GIÁ TRỊ CỦA ADENOSINE DEAMINASE DỊCH MÀNG PHỔI TRONG CHẨN ĐOÁN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO

Lại Thị Tố Uyên¹, Nguyễn Ngọc Uyên Chi² và Đinh Văn Lượng^{1,✉}

¹ Bệnh viện Phổi Trung ương

² Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ Hà Nội

Đánh giá giá trị của Adenosine Deaminase (ADA) dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao ở 304 bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương: 184 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao (nhóm bệnh), 120 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do ung thư (nhóm chứng) được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 3/2022 đến tháng 10/2024. Kết quả: Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm tràn dịch màng phổi do lao cao hơn nhiều so với nhóm tràn dịch màng phổi do ung thư là $69,51 (66,89 \pm 22,56)$ U/l so với $25,63 (26,92 \pm 7,80)$ U/l với $p < 0,001$. Điểm cắt ADA trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao (TDMPDL) là 40,265 U/L, độ nhạy 86,2%, độ đặc hiệu là 93,2%, giá trị tiên đoán dương tính 97,45%, giá trị tiên đoán âm tính là 63,93% với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,942. Kết hợp các xét nghiệm: ADA, Protein, LDH và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 95,5% và độ đặc hiệu 78,8%.

Từ khóa: ADA dịch màng phổi, tràn dịch màng phổi do lao, tràn dịch màng phổi do ung thư.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao là bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) gây nên, bệnh có thể gặp ở tất cả các bộ phận của cơ thể. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), Việt Nam đứng thứ 11 trên 30 quốc gia có gánh nặng về lao trên cao nhất thế giới. Tỷ lệ mắc lao mới năm 2021 của Việt Nam là 173/100.000 dân. Lao ngoài phổi chiếm khoảng 17,11% trong tổng số 6,4 triệu ca lao mới mắc được ghi nhận năm 2022.^{1,2}

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh adenosine deaminase (ADA) dịch màng phổi có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán các thể lao ngoài phổi. ADA là enzym xúc tác cho phản ứng khử amin chuyển adenosine và deoxyadenosine thành inosine và deoxyinosine. Miễn dịch trong lao là miễn

dịch qua trung gian tế bào. Vi khuẩn lao bị các đại thực bào tiêu diệt thông qua lysosom theo cơ chế phụ thuộc oxy hoặc không phụ thuộc oxy (các enzym thủy phân). Các đại thực bào sẽ giải phóng IL-1 và trình diện kháng nguyên cho Th (TCD4), làm Th được hoạt hóa. Sau đó, Th tiết ra IL-2 và hoạt hóa các TC (TCD8) và TDTH (lympho T loại quá mẫn muộn). TC sẽ diệt các tế bào mang vi khuẩn lao bằng cách tiết ra TNF (yếu tố hoại tử u), perforin hoặc cơ chế diệt phụ thuộc kháng thể hoặc gây quá trình chết theo chương trình (apoptosis). TDTH tiết ra các cytokin làm tập trung đại thực bào, ức chế di tản và hoạt hóa chúng, làm chúng tiết ra các chất gây viêm (IL-6, TNF, ADA). ADA có 2 isoenzym là ADA1 và ADA2. ADA2 có mặt chủ yếu trong các tế bào đơn nhân và đại thực bào. Trong lao ngoài phổi tăng chủ yếu là ADA2. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa tăng ADA tổng và tăng ADA2. Sự tăng này khá đặc hiệu, khác biệt rõ giữa nguyên nhân do lao với các nhóm nguyên nhân ác tính.^{3,4}

Tác giả liên hệ: Đinh Văn Lượng

Bệnh viện Phổi Trung ương

Email: dinhvanluong66@gmail.com

Ngày nhận: 06/02/2025

Ngày được chấp nhận: 26/02/2025

Kết quả nghiên cứu của Hyung Woo Kim và cộng sự (2022), điểm cắt của ADA dịch màng phổi, độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao lần lượt là 40 U/L; 100%; 61%; 0,971.⁵ Ngưỡng chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu của ADA phụ thuộc vào tuổi, tỷ lệ lưu hành lao của từng khu vực.⁴⁻⁶ Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Đánh giá giá trị của xét nghiệm ADA dịch màng phổi trong tràn dịch màng phổi do lao. So sánh sự khác biệt giữa nồng độ ADA dịch màng phổi trong tràn dịch màng phổi do lao và ung thư.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi do lao (TDMPDL).

Nhóm chứng: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi do ung thư (TDMPDUT).

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao

Chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi do lao dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo Bộ Y tế 2024:

Lâm sàng:

Đau ngực, ho khan, khó thở tăng dần; khám phổi có hội chứng 3 giảm.

Cận lâm sàng:

- Chụp X-quang ngực: có hình ảnh tràn dịch màng phổi.

- Siêu âm màng phổi xác định dịch màng phổi.

- D Siêmàng phổi màu vàng chanh. Xét nghiệm dịch màng phổi t Siêm lympho chiho ưu thế. Xét nghiệm ADA trên 40UI.

- Có thể tìm vi khuẩn lao trong dịch màng phổi, mảnh sinh thiết (kỹ thuật GeneXpert, TRC và nuôi cấy).

- Mô bệnh học màng phổi: có thể thấy tổn thương lao điển hình.⁷⁻⁹

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh nhân tràn dịch màng phổi do ung thư

Chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi do ung thư dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo Bộ Y tế 2024:

Lâm sàng:

Người bệnh trên 40 tuổi, nghiện thuốc lá, thuốc lào, khan kéo dài, có thể có đờm lẫn máu, đau ngực, điều trị kháng sinh không có kết quả.

Cận lâm sàng:

- Dịch màng phổi màu hồng, đỏ (dịch máu). Dịch tái phát nhanh, LDH trong dịch màng phổi tăng cao > 500 U/L.

- Mô bệnh học màng phổi: có thể thấy tổn thương lao điển hình.⁷⁻⁹

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dưới 15 tuổi.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao đang điều trị thuốc lao.

- Bệnh nhân mắc bệnh kèm theo: suy tim, suy thận, xơ gan.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, cắt ngang, mô tả.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 3/2022 – 10/2024.

- Chọn mẫu: toàn bộ bệnh nhân được chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao hoặc do ung thư được điều trị nội trú tại Bệnh viện Phổi Trung ương trong thời gian nghiên cứu đến khi đủ số lượng theo cỡ mẫu.

- Cỡ mẫu: áp dụng cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu mô tả cắt ngang để ước lượng tỷ lệ trong quần thể.

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{Sp \times (1 - Sp)}{w^2 \times (1 - p)}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu.

α : mức ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu lấy $\alpha = 0,05$ tương ứng với độ tin cậy 95%. $Z_{1-\alpha/2}$ tra bảng có giá trị 1,96.

Sp: độ đặc hiệu kỳ vọng của chẩn đoán.

Trong nghiên cứu, độ đặc hiệu kỳ vọng của ADA trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao và tràn dịch màng bụng do lao lần lượt là $Sp = 0,9$.

w: sai số của độ đặc hiệu. Trong nghiên cứu lấy $w = 0,05$.

p: tỷ lệ của bệnh cần chẩn đoán trong quần thể nghiên cứu. Theo các nghiên cứu trước, tỷ lệ tràn dịch màng phổi do lao trong nhóm TDMP là $p = 0,25$.

Thay vào công thức, ta có $n = 184,4$.

Chọn được 304 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cho cả hai nhóm nghiên cứu.

Các bước tiến hành

- Bước 1. Khám bệnh lúc vào viện theo bệnh án mẫu.

- Bước 2. Xét nghiệm Hóa sinh: Ure, Creatinin, SGOT, SGOT, điện giải, CRP, LDH, protein dịch màng phổi...

- Bước 3. Xét nghiệm Huyết học: Số lượng bạch cầu, % Bạch cầu đa nhân trung tính, % Lympho...

- Bước 4. Xét nghiệm vi sinh: cấy đờm, dịch, Gene Xpert MTB/RIF tìm vi khuẩn lao.

- Bước 5. Chẩn đoán hình ảnh: hình ảnh hang lao, đường cong Damoiseau. Siêu âm phát hiện số lượng dịch màng phổi.

- Bước 6. Giải phẫu bệnh: phát hiện các tổn thương nang lao; mô bệnh học chẩn đoán ung thư.

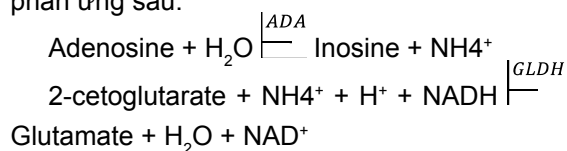
- Bước 7. Định lượng nồng độ Adenosine Deaminase dịch màng phổi.

Phương pháp định lượng nồng độ ADA dịch màng phổi

- Bệnh phẩm: dịch màng phổi.

- Nguyên lý: phương pháp đo quang.

ADA xúc tác phản ứng khử amin của adenosine tạo inosine và NH_4^+ . Nồng độ ADA được xác định bằng sự giảm nồng độ NADH được đo tại bước sóng 340nm thông qua các phản ứng sau:



Hóa chất: Hóa chất xét nghiệm ADA do Hãng BioSystems S.A. sản xuất.

Kiểm soát chất lượng xét nghiệm: Nội kiểm hàng ngày. Các yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm: nồng độ ADA được xác định bằng phương pháp đo quang nên màu sắc dịch màng phổi có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm (ví dụ dịch đục trong viêm mủ, dịch máu trong các bệnh lý ác tính...).

Nồng độ ADA dịch màng phổi được định lượng bởi máy Sinh hóa AU 680 và sản xuất bởi hãng Beckman Coulter. Giá trị tham chiếu: ≤ 33 U/L.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Với các biến định lượng dùng thuật toán t – student. Với các biến định tính: χ^2 hoặc Fisher (nếu $> 10\%$ số ô bảng 2×2 có tần suất lý thuyết < 5). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo

được trong nghiên cứu Y Sinh học, Bệnh viện Phổi Trung ương. Quyết định: Về việc công nhận và lên kế hoạch áp dụng kết quả nghiên cứu vào thực tiễn tại đơn vị. Mã số 498/2018/2020/

NCKH. Số 402/ QĐ – BVPTƯ, ngày 10/4/2023.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm chứng (n = 120)				Nhóm bệnh (n = 184)				n	%
	Nam		Nữ		Nam		Nữ			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
16 - 30 tuổi	0	0	0	0	32	72,73	12	27,27	44	14,47
31 - 55 tuổi	18	17,47	12	11,65	54	52,43	19	18,45	103	33,88
> 55 tuổi	53	33,76	37	23,57	49	31,21	18	11,46	157	51,65
Hút thuốc lá	65	54,23	0	0	94	51,09	1	0,05	170	55,92

Số bệnh nhân nam trong nhóm bệnh ở lứa tuổi 31-55 chiếm nhiều nhất là 54 (52,43%).

Số bệnh nhân nam trong nhóm chứng ở lứa tuổi trên 55 chiếm nhiều nhất là 53 (33,76%).

Số bệnh nhân ở cả hai nhóm bệnh và nhóm

chứng đang hút thuốc lá khá cao lần lượt là 95 (51,63%); 65 (54,23%). Bệnh nhân nam đang hút thuốc là chủ yếu 169 (99,41%).

2. Đặc điểm Dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu

Dịch màng phổi	Nhóm bệnh (n = 184) X ± SD	Nhóm chứng (n = 120) X ± SD	p
Số lượng tế bào/mm ³	4898,5 ± 6918,88	2887,65 ± 2754,62	< 0,05
% Lympho	77,5 (67,67 ± 26,86)	48 (50,47 ± 23,08)	< 0,001
LDH (U/L)	650,12 ± 765,78	723,53 ± 847,22	> 0,05
Glucose (mmol/l)	5,47 ± 2,33	6,35 ± 3,44	> 0,05
Protein (g/l)	50,79 ± 9,94	41,69 ± 10,63	< 0,001

+ Số lượng tế bào ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 4898,5 ± 6918,88 so với 2887,65 ± 2754,62 tế bào/mm³ với p < 0,05.

+ % Lympho ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 77,5 (67,67 ± 26,86) so với 48 (50,47 ± 23,08) với p < 0,001.

+ Hoạt độ LDH, nồng độ Glucose ở nhóm

bệnh thấp hơn nhóm chứng lần lượt là 650,12 ± 765,78 U/l so với 723,53 ± 847,22 U/l; 5,47 ± 2,33 mmol/l so với 6,35 ± 3,44 mmol/l với p > 0,05.

+ Nồng độ Protein ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 60,79 ± 9,94 G/l so với 41,69 ± 10,63 G/l với p < 0,001.

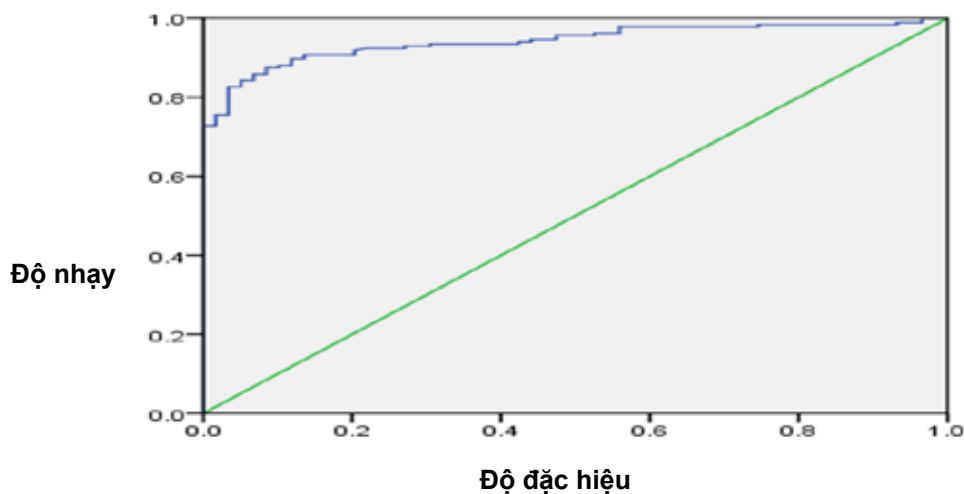
3. Nồng độ ADA dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Nồng độ ADA dịch màng phổi của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu	Nồng độ ADA (U/L)				
	n	Median	$\bar{X} \pm SD$	min	max
Nhóm bệnh	184	69,51	$66,89 \pm 22,56$	16,84	111,04
Nhóm chứng	120	25,63	$26,92 \pm 7,80$	11,66	55,51
Tổng số	304				
p			< 0,001		

Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng 69,51 ($66,89 \pm 22,56$) U/l so với 25,63 ($26,92 \pm 7,80$) U/l với $p < 0,001$.

4. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm ADA dịch màng phổi



Biểu đồ 1. Đường cong ROC

Điểm cắt của ADA dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao là 40,265 U/L, độ nhạy 86,2%, độ đặc hiệu là 93,2%, giá trị tiên đoán dương tính 97,45%, giá trị tiên đoán âm tính là 63,93% với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,942.

Điểm cắt của ADA dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao là

61,185 U/L, độ nhạy 72,8%, độ đặc hiệu là 100%, giá trị tiên đoán dương tính 100%, giá trị tiên đoán âm tính là 48,76% với AUC là 0,942.

5. Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của sự kết hợp ADA, Protein, % Lympho dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao

Bảng 4. Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của sự kết hợp ADA, Protein, % Lympho dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao

Yếu tố	Song song	
	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
	92,10	88,77
ADA, LDH	90,22	
ADA, % Lympho	91,32	
ADA, Protein, LDH, % Lympho	95,50	78,80

Khi kết hợp các xét nghiệm: ADA và Protein song song: cho kết quả độ nhạy 92,1% và độ đặc hiệu 88,77%.

Khi kết hợp các xét nghiệm: ADA và LDH song song: cho kết quả độ nhạy 90,22% và độ đặc hiệu 86,71%.

Khi kết hợp các xét nghiệm: ADA và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 91,32% và độ đặc hiệu 87,70%.

Khi kết hợp các xét nghiệm: ADA, Protein, LDH và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 95,5% và độ đặc hiệu 78,8%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh là $47,30 \pm 18,39$ thấp hơn nhóm chứng $62,90 \pm 12,23$. số bệnh nhân nam trong nhóm bệnh ở lứa tuổi 31 - 55 chiếm nhiều nhất là 54 (52,43%). Số bệnh nhân nam trong nhóm chứng ở lứa tuổi trên 55 chiếm nhiều nhất là 53 (33,76%). Số bệnh nhân ở cả hai nhóm bệnh và nhóm chứng đang hút thuốc lá khá cao lần lượt là 95 (51,63%); 65 (54,23%). Bệnh nhân nam đang hút thuốc lá chủ yếu 169 (99,41%).

Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiền (2022), độ tuổi trung bình của nhóm lao, không do lao lần lượt là $47,4 \pm 20,3$; $63,7 \pm 16,6$. Tỷ lệ nam giới và nữ giới ở 2 nhóm tràn dịch màng phổi do lao lần lượt là 63,2%; 36,8%.¹⁰

Như vậy có thể thấy, tràn dịch màng phổi do lao là thể bệnh gặp phổ biến trên lâm sàng, đứng hàng đầu trong các thể lao ngoài phổi. Tuổi mắc lao nằm trong độ tuổi lao động tạo gánh nặng đến bản thân, gia đình và xã hội. Tỷ lệ mắc bệnh của nam giới luôn cao hơn nữ giới. Sự khác biệt này là do nam giới thường lao động nặng hơn, và có nhiều yếu tố nguy cơ hơn như hút thuốc lá, uống rượu ảnh hưởng nhiều tới sức đề kháng cơ thể. Hai yếu tố này thường gây suy giảm miễn dịch do tình trạng kém chuyển hóa và làm cho người bệnh dễ nhiễm và biểu hiện triệu chứng của lao màng phổi sau khi tiếp xúc với nguồn lây.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tế bào ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là $4898,5 \pm 6918,88$ so với $2887,65 \pm 2754,62$ tế bào/mm³ với $p < 0,05$. % Lympho ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 77,5 ($67,67 \pm 26,86$) so với 48 ($50,47 \pm 23,08$) với $p < 0,001$. Hoạt độ LDH, nồng độ Glucose ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng lần lượt là $650,12 \pm 765,78$ U/l so với $723,53 \pm 847,22$ U/l; $5,47 \pm 2,33$ mmol/l so với $6,35 \pm 3,44$ mmol/l với $p > 0,05$. Nồng độ Protein ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là $60,79 \pm 9,94$ G/l so với $41,69 \pm 10,63$ G/l với $p < 0,001$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Hyung Woo Kim và cộng sự, % Lympho ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 80,5 (56,5

– 90,5) so với 67,7 (42,0 – 85,8) với $p < 0,001$. Hoạt độ LDH ở nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 613 (389,5 – 915) U/L; 806 (465 – 1305) U/L với $p < 0,05$. Nồng độ Glucose ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng 5,61 mmol/l so với 5,99 mmol/l với $p > 0,05$. Nồng độ Protein ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng là 51 (45 – 55) G/l; 48 (43 – 53) G/l.⁵

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng $69,51 (66,89 \pm 22,56)$ U/l so với $25,63 (26,92 \pm 7,80)$ U/l với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của Trần Văn Ngọc, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng $58,16 \pm 25,8$ U/l so với $12,83 \pm 8,45$ U/l với $p < 0,001$.¹¹ Nghiên cứu của Hyung Woo Kim, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng 122 (91,5 - 156) U/l so với 34 (26 – 47,5) U/l với $p < 0,001$.⁵ Nghiên cứu của Ren Tay, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng 100 ± 35 U/l so với 30 ± 37 U/l.⁴ Nghiên cứu của Yoshiko Ogata, nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng 70,8 (10,3 – 182,6) U/l so với 19,0 (1,7 – 193,4) U/l với $p < 0,05$.¹²

Miễn dịch trong lao là miễn dịch qua trung gian tế bào. Sau khi vi khuẩn lao xâm nhập cơ thể và bị các bạch cầu thực bào, có thể xảy ra các khả năng sau:

- Vi khuẩn lao làm tổn thương các đại thực bào. Màng tế bào của đại thực bào vỡ, vi khuẩn lao được giải phóng và tiếp tục đi gây bệnh cho tế bào khác.

- Vi khuẩn lao bị các đại thực bào tiêu diệt thông qua lysosom theo cơ chế phụ thuộc oxy hoặc không phụ thuộc oxy (các enzym thủy phân). Các đại thực bào sẽ giải phóng IL-1 và trình diện kháng nguyên cho $T_h (T_{CD4})$, làm T_h được hoạt hóa. Sau đó, T_h tiết ra IL-2 và hoạt

hóa các $T_C (T_{CD8})$ và T_{DTH} (lympho T loại quá mẫn muộn). T_C sẽ diệt các tế bào mang vi khuẩn lao bằng cách tiết ra TNF (yếu tố hoại tử u), perforin hoặc cơ chế diệt phụ thuộc kháng thể hoặc gây quá trình chết theo chương trình (apoptosis). T_{DTH} tiết ra các cytokin làm tập trung đại thực bào, ức chế di tản và hoạt hóa chúng, làm chúng tiết ra các chất gây viêm (IL-6, TNF, ADA).¹⁴

Nghiên cứu của chúng tôi có thể giải thích, nồng độ ADA dịch màng phổi ở trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng rất có ý nghĩa với $p < 0,001$ là do phản ứng quá mẫn muộn xảy ra khi vi khuẩn lao xâm nhập vào cơ thể.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt của ADA dịch màng phổi trong chẩn đoán TDMP do lao là 40,265 U/L, độ nhạy 86,2%, độ đặc hiệu là 93,2%, giá trị tiên đoán dương tính 97,45%, giá trị tiên đoán âm tính là 63,93% với AUC là 0,942. Điểm cắt của ADA dịch màng phổi trong chẩn đoán TDMP do lao là 61,185 U/L, độ nhạy 72,8%, độ đặc hiệu là 100%, giá trị tiên đoán dương tính 100%, giá trị tiên đoán âm tính là 48,76% với AUC là 0,942.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp các xét nghiệm: ADA và Protein song song: cho kết quả độ nhạy 92,1% và độ đặc hiệu 88,77%. Kết hợp các xét nghiệm: ADA và LDH song song: cho kết quả độ nhạy 90,22% và độ đặc hiệu 86,71%. Kết hợp các xét nghiệm: ADA và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 91,32% và độ đặc hiệu 87,70%. Kết hợp các xét nghiệm: ADA, Protein, LDH và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 95,5% và độ đặc hiệu 78,8%.

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, diện tích dưới đường cong của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Trần Văn Ngọc lần lượt là 34 U/L; 93,94%; 97,01%; 93,94%; 97,01%; 0,989.¹¹

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, diện tích dưới đường cong của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiền lần lượt là 37,5 U/L; 87,7%; 83,4%; 89,2%; 81,3%; 0,86.¹⁰

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Ren Tay lần lượt là 45 U/L; 93,8%; 82,5%; 0,941.

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, diện tích dưới đường cong của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Yoshiko Ogata lần lượt là 36 U/L; 85,5%; 86,5%; 69,7%; 93,6%; 0,895.¹²

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Hyung Woo Kim lần lượt là 40 U/L; 100%; 61%; 0,971.⁵

Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của xét nghiệm của ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của Garcia lần lượt là 40 U/L; 89%; 92,7%; 69,2; 97,9.¹³

Nariman A và cộng sự (2012) nghiên cứu 30 bệnh nhân (19 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao và 11 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính) từ tháng 04/2011-01/2012 cho thấy giá trị cắt của ADA dịch màng phổi là 30 U/L, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính lần lượt tương ứng là 80%, 85%, 84,2% và 81%. Nồng độ ADA dịch màng phổi ở nhóm tràn dịch màng phổi do lao và nhóm tràn dịch màng phổi ác tính lần lượt là $83,5 \pm 50,3$ U/L, $28,7 \pm 23,6$ U/L ($P < 0.001$).¹⁴

ADA dịch màng phổi từ lâu đã được sử dụng như một dấu ấn sinh học cho bệnh lao màng phổi. Nồng độ ADA trong dịch màng phổi > 40 IU·L⁻¹ có thể chỉ ra bệnh lao màng phổi với độ nhạy (81 – 100%) và độ đặc hiệu (83 – 100%).

Các trường hợp dương tính giả trong tài liệu chủ yếu là do mũ màng phổi, u lympho, bệnh ác tính và các căn nguyên khác, như bệnh lý mạch máu parapneumonic hoặc collagen. Trong nghiên cứu khác, cho thấy nồng độ ADA tăng lên ở những bệnh nhân bị tràn dịch đa màng, trong đó phản ứng miễn dịch liên quan đến tế bào đa nhân và đại thực bào hơn là tế bào lympho.¹⁵⁻¹⁸

Kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm ADA dịch màng phổi trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Khi kết hợp các xét nghiệm trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi thì độ nhạy của xét nghiệm tăng lên nhưng độ đặc hiệu lại giảm. Sự khác biệt về giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu giữa các nghiên cứu có thể do cách chọn mẫu khác nhau (chúng tôi chỉ nghiên cứu bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết ưu thế lympho bào), cỡ mẫu và vị trí địa lý khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Điểm cắt của ADA dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao là 40,265 U/L, độ nhạy 86,2%, độ đặc hiệu là 93,2%, giá trị tiên đoán dương tính 97,45%, giá trị tiên đoán âm tính là 63,93% với AUC là 0,942. Kết hợp các xét nghiệm: ADA, Protein, LDH và % Lympho song song: cho kết quả độ nhạy 95,5% và độ đặc hiệu 78,8%.

Như vậy, ADA dịch màng phổi có thể được sử dụng như dấu ấn sinh học để chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi do lao và chẩn đoán phân biệt giữa tràn dịch màng phổi do lao với tràn dịch màng phổi do ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Tuberculosis Report 2022.

Accessed February 4, 2025. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

2. Global Tuberculosis Report 2024. Accessed February 4, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

3. Kang SJ, Kim JW et al. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012; 18(22): 2837. doi:10.3748/wjg.v18.i22.2837.

4. Tay TR, Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 546. doi:10.1186/1471-2334-13-546.

5. Hyung Woo Kim, Kyung Hoon Kim., et al. Investigating the appropriate adenosine deaminase cutoff value for the diagnosis of tuberculous pleural effusion in a country with decreasing TB burden. *Scientific Reports*. 2022 volume 12, Article number: 7586.

6. Tao L, Ning HJ., et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79(1): 102-107. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.010.

7. Bộ Y tế. Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao”. Quyết định số: 162/QĐ-BYT ngày 19 tháng 01 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

8. Broaddus V.C., Light R.W. “Pleural Effusion”, Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine. 2010; 5th ed, Saunder, Elsevier.

9. Nguyễn Thu Hà, Trần Văn Sáng. Sinh bệnh học bệnh lao. Bệnh học lao và các bệnh phổi. Bộ môn lao và bệnh phổi. Trường Đại học

Y Hà Nội. Nhà Xuất bản Y học, 2024, tr 217-242. ISBN: 978-604-66-6934-0.

10. Nguyễn Thị Minh Hiền. Giá trị của Adenosin Deaminase, IL1 Beta, IL2, TNF-alpha, Interferon - gamma trong dịch chọc dò góp phần phát hiện lao ngoài phổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022 (519):44.

11. Trần Văn Ngọc và cộng sự. Giá trị của adenosine deaminase và interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2011, 15(1), 319–323.

12. Ogata Y, Aoe K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama*. 2011; 65(4): 259-263. doi:10.18926/AMO/46851.

13. Garcia-Zamalloa A. and Taboada-Gomez J. Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase and Lymphocyte Proportion in Pleural Fluid for Tuberculous Pleurisy in Different Prevalence Scenarios. *PLoS ONE*. 2012; 7(6).

14. Nariman A. Somia A., et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous and malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2012. 61; 413-417.

15. Saleh M.A, Hammad E, et al. Use of adenosine deaminase measurements and QuantiFERON in the rapid diagnosis of tuberculous peritonitis. *J Med Microbiol*, 2012; 61(Pt 4); 514–519.

16. Nguyễn Thu Hà, Trần Văn Sáng. Miễn dịch và dị ứng trong bệnh lao. Bệnh học lao và các bệnh phổi. Bộ môn lao và bệnh phổi. Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà Xuất bản Y học, 2024, tr 224-244. ISBN: 978-604-66-6934-0.

17. Aggarwal AN, Agarwal R, et al. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*; 2019. 14(3): e0213728.

18. Gui X, Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3126–35.

Summary

VALUE OF PLEURAL EFFUSION CONCENTRATION OF ADENOSINE DEAMINASE IN DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY

Assessment of pleural effusion concentration of Adenosine Deaminase (ADA) in the diagnosis of tuberculous pleurisy in 184 patients with tuberculous pleurisy (patient group) and 120 patients with malignant pleural effusion (control group) at the National Lung Hospital from March 2022 to October 2024. Results: Pleural effusion concentration of ADA in tuberculous pleurisy is higher than pleural effusion concentration of ADA in malignant pleural effusion, 69.51 (66.89 ± 22.56) U/l and 25.63 (26.92 ± 7.80) U/l respectively, with $p < 0.001$. The cut-off of pleural effusion concentration of ADA in the diagnosis of tuberculous pleurisy was 40.265 U/l, the sensitivity was 86.2%, the specificity was 93.2%, Positive predictive value was 97.45%, Negative predictive value was 63.93% with Area Under the Curve (AUC) of 0.942. Combination of tests of pleural effusion concentration of ADA and LDH and Lympho percent in the diagnosis of tuberculous pleurisy had 95.5% sensitivity, and 78.8% specificity.

Keywords: Pleural effusion concentration of ADA, tuberculous pleurisy, malignant pleural effusion.