

## GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN LAO CỦA INTERFERON GAMMA TRONG TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DỊCH TIẾT

Nguyễn Xuân Bích Huyền\*, Lê Thuong Vũ\*, Nguyễn thị Hồng Anh<sup>1</sup>, Lê Trần Minh Thu<sup>1</sup>,  
Đậu Nguyễn Anh Thu<sup>1</sup>, Vũ Hoài Nam<sup>1</sup>, Đặng Ngọc Duy<sup>1</sup>, Đặng Thị Mai Khuê<sup>1</sup>, Lê Hồng Vân<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Cơ sở:** Interferon gamma có vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của lao và từng được chứng minh hiệu quả cao trong chẩn đoán lao màng phổi ở các nghiên cứu ngoài nước

**Mục tiêu:** Nghiên cứu tính hiệu quả của việc sử dụng interferon gamma để chẩn đoán nguyên nhân lao của tràn dịch màng phổi dịch tiết.

**Phương pháp và đối tượng:** 84 bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao, ung thư, viêm phổi nhập Khoa Hô Hấp BV Chợ Rẫy, gamma interferon được định lượng trong dịch màng phổi. Phân tích tính chính xác bằng diện tích dưới đường cong của đường cong receiver operating characteristic.

**Kết quả:** Interferon gamma có độ chính xác cao trong chẩn đoán nguyên nhân lao trên các tràn dịch màng phổi dịch tiết được nghiên cứu, đặc biệt ở các bệnh nhân lympho ưu thế, trẻ tuổi. Điểm cắt tối ưu 33pg/ml cho phép đạt được độ chính xác cao nhất (độ nhạy 94,4%, độ đặc hiệu 89,6%) nhưng điểm cắt 391pg/ml có độ đặc hiệu cao hơn 95,8% (độ nhạy 72,2%).

**Kết luận:** Xét nghiệm interferon gamma trong dịch màng phổi là một xét nghiệm khả thi, chính xác để chẩn đoán nguyên nhân lao của tràn dịch màng phổi dịch tiết nên được ứng dụng trên lâm sàng ở Việt nam.

### ABSTRACT

#### DIAGNOSTIC VALUE OF INTERFERON GAMMA IN IDENTIFYING TUBERCULOSIS CAUSE OF EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION

Nguyen Xuan Bich Huyen, Le Thuong Vu, Nguyen Thi Hong Anh, Le Tran Minh Thuu,  
Dau Nguyen Anh Thu, Vu Hoai Nam, Dang Ngoc Duy, Dang Thi Mai Khue, Le Hong Van

\* Y Hoc TP. Ho Chi Minh \* Vol. 12 – Supplement of No 1 - 2008: 30 - 36

**Background:** Interferon gamma plays an important role in physiopathological mechanism of tuberculosis infection and was proved to have high efficacy in diagnosis of tuberculosis pleural effusion in foreign studies.

**Objective:** To study the efficacy of using interferongamma in identifying tuberculosis cause of exudative pleural effusion.

**Material and Method:** In 84 patients with tuberculosis, malignant and parapneumonic pleura effusion, interferon gamma was quantified in pleural fluid. Efficacy analysis was practiced using AUC of ROC curve.

**Results:** Interferon gamma had high efficacy in identifying tuberculosis cause in these exudative pleural effusion patients, especially young and lymphocytic predominant pleural effusion patients. The optimal cut off value 33pg/ml allowed to reach the highest efficacy (with sensitivity of 94.4%, specificity 89.6%) but the cut off value of 391pg/ml had a higher specificity of 95.8% (sensitivity 72.2%).

**Conclusion:** Measuring interferon gamma in pleural fluid is a feasible and high efficacy test to identify tuberculosis cause of exudative pleural effusion so it should be used in Vietnam.

\* Bộ môn Nội Tổng Quát - Đại học Y Dược Tp.HCM

\*\* Khoa phổi Bệnh viện Chợ Rẫy - Tp.HCM

## MỞ ĐẦU

Lao là bệnh nhiễm trùng gây chết nhiều nhất trên thế giới<sup>7</sup>. Lao màng phổi chỉ đứng sau lao hạch trong các loại lao ngoài phổi<sup>21</sup>. Lao cũng là nguyên nhân hàng đầu của các tràn dịch màng phổi (TDMP) dịch tiết ở những nơi có độ lưu hành bệnh lao cao như ở Việt Nam<sup>4,11</sup>. Chẩn đoán nguyên nhân lao của tràn dịch màng phổi ở Việt Nam cũng như trên thế giới đôi khi rất khó khăn và là một vấn đề lâm sàng thường gặp<sup>12,16,17</sup>. Chẩn đoán xác định được thiết lập khi có *Mycobacterium tuberculosis* trong đàm hoặc dịch màng phổi hoặc các mô hạt viêm có bã đậu trong sinh thiết màng phổi. Cây đàm chỉ dương tính ở 30–50% bệnh nhân có lao phổi và màng phổi; nhưng chỉ dương ở 4% bệnh nhân tràn dịch màng phổi đơn thuần<sup>27</sup>. Trong lao màng phổi, độ nhạy của cấy dịch màng phổi là 10–35%, mô viêm hạt lao trong mẫu sinh thiết màng phổi 56–82% và cấy mẫu sinh thiết là 39–65%<sup>13</sup>. Độ nhạy của soi đàm và dịch màng phổi (0–1%) tìm trực tiếp trực khuẩn kháng cồn acid (AFB) còn thấp hơn nữa<sup>6</sup>. Để làm tăng độ nhạy của chẩn đoán lao, nhiều xét nghiệm đã được nghiên cứu như lysozyme, adenosin deaminase, interferon gamma, TNF alpha, PCR tìm AND của *M.tuberculosis*... Interferon gamma là một trong những xét nghiệm được biết là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất<sup>10</sup>. Là một cytokine của hệ thống lympho bào Th1 (T giúp đỡ 1), ở các bệnh nhân lao, interferon gamma được sản xuất với nồng độ cao khi các tế bào T được hoạt hóa bởi kháng nguyên của mycobacterium. Interferon gamma tác động lên đại thực bào làm tăng khả năng thực bào và tiết TNF alpha của tế bào này làm tăng khả năng tiêu diệt mycobacterium<sup>21</sup>. Bằng cách nhận diện đo lường interferon gamma trong huyết thanh<sup>21</sup>, dịch màng phổi<sup>10</sup>, dịch màng bụng và dịch màng tim<sup>5</sup>, người ta có thể chẩn đoán được nguyên nhân lao của các bệnh lý này. Tuy đã được báo cáo ở Tây Ba Nha, Ý, Brazil, Nhật<sup>20</sup>, Trung Quốc<sup>28</sup>, Đài Loan, Thái Lan<sup>27</sup>, Ấn Độ<sup>1</sup>, Thổ Nhĩ Kỳ<sup>21</sup>, Mexico, Anh... như là một xét nghiệm hữu ích trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao, interferon gamma chưa được sử dụng cũng như

nghiên cứu tại Việt Nam. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán lao của định lượng INF gamma trong dịch màng phổi ở các trường hợp tràn dịch màng phổi dịch tiết.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân có tràn dịch màng phổi dịch tiết, có chẩn đoán xác định lao màng phổi, ung thư màng phổi, tràn dịch màng phổi cận viêm nhập viện Khoa Hô Hấp, BV Chợ Rẫy từ tháng 1/2005 đến tháng 1/2006 đều được đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi loại trừ các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, có chống chỉ định chọc dò hoặc sinh thiết màng phổi (có rối loạn đông cầm máu, dịch màng phổi quá ít...).

Bệnh nhân được hỏi bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận. Các xét nghiệm thường quy được yêu cầu. Về dịch màng phổi, mỗi bệnh nhân được rút 40ml dịch màng phổi làm xét nghiệm sinh hóa (pH, protein, LDH, glucose, lysozyme), tế bào và vi sinh (AFB, vi trùng). Dịch màng phổi được quay ly tâm và phần nổi trên được dùng để xét nghiệm interferon gamma. Nếu chưa xét nghiệm ngay, mẫu thử cần được bảo quản lạnh. Evidence<sup>®</sup> Interferon gamma, Randox, Vương quốc Anh là thử nghiệm dựa trên kỹ thuật biochip gọi tên là sandwich chemiluminescent immunoassay (CLIA) có sử dụng kháng thể đơn dòng với interferon gamma để định lượng. Những bệnh nhân có dịch màng phổi ưu thế lympho bào sẽ được sinh thiết màng phổi bằng kim Abram để lấy ít nhất 4 mẫu mô màng phổi. Các mẫu mô màng phổi được gửi đọc kết quả tại Khoa Giải Phẫu Bệnh Lý, BV Chợ Rẫy.

### Chẩn đoán nguyên nhân

Bệnh nhân sẽ được chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao khi họ có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) Có AFB trong dịch màng phổi hay mảnh mô sinh thiết màng phổi, (2) Có tổn thương u hạt lao điển hình trên mẫu sinh thiết, (3) Có lao phổi (AFB trong đàm hay dịch rửa phế quản dương tính), (4)

## Nội Tổng Quát

Lao ngoài phổi đi kèm, dịch màng phổi đáp ứng tốt điều trị lao và (5) Có lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp (tràn dịch màng phổi dịch tiết, lym pho ưu thế, không phát hiện các nguyên nhân khác, không đáp ứng điều trị kháng sinh thường...) và đáp ứng tốt với thuốc kháng lao.

Tràn dịch màng phổi không lao bao gồm tràn dịch màng phổi do ung thư và cận viêm. Tràn dịch màng phổi ác tính được chẩn đoán khi: (1) có sự hiện diện của tế bào ác tính trong dịch màng phổi, (2) bằng chứng ung thư qua sinh thiết màng phổi, (3) lâm sàng, hình ảnh học phù hợp ung thư lan rộng (tổn thương di căn...) kèm một số chất đánh dấu u tăng cao trong dịch màng phổi.

Tràn dịch màng phổi cận viêm được chẩn đoán khi tế bào đa nhân trung tính chiếm ưu thế trong dịch màng phổi và đáp ứng tốt với điều trị kháng sinh.

Bệnh nhân trong quá trình phân tích được chia làm 2 nhóm tùy theo nguyên nhân tràn dịch màng phổi: lao và không lao. Các dữ liệu được phân tích bởi phần mềm SPSS 10.0. So sánh tương quan giữa hai biến bằng phương pháp chi bình phương. Để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của interferon gamma dịch màng phổi theo từng điểm cắt chúng tôi phân tích bằng đường cong ROC (receiver operation characteristics). AUC (area under curve) thể hiện độ chính xác chung của xét nghiệm. Chọn điểm cắt tối ưu theo Youden index (J).

**KẾT QUẢ**

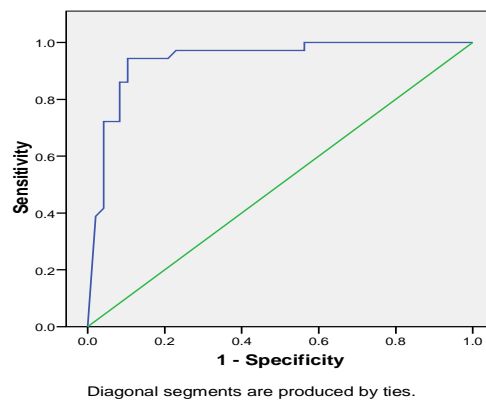
Tổng cộng 91 bệnh nhân được thực hiện interferon gamma trong dịch màng phổi (DMP) dịch tiết. Có 84 bệnh nhân nhập viện từ 12/1/2005 đến 1/22/2006 có chẩn đoán nguyên nhân rõ ràng: tràn dịch màng phổi do lao, do viêm hoặc do ung thư; đủ tất cả các xét nghiệm bao gồm sinh hóa, tế bào, sinh thiết màng phổi...cũng như interferon gamma; được giữ lại phân tích trong nghiên cứu. Trong đó, nữ 46 (54,8%). Tuổi (trung bình ± độ lệch chuẩn) 53.4 ± 19.7 (giới hạn trong khoảng 17-88). Các nguyên nhân gây TDMP trong nhóm nghiên cứu gồm ung thư (35/84 hay 41.7%), lao (36/84 hay 42.9%) và TDMP cận viêm (13/84 hay 15.5%). Các

phương tiện góp phần chẩn đoán xác định lao: sinh thiết màng phổi (21/36 hay 58.3%), AFB dịch màng phổi (1/36 hay 2.7%), lao phổi, ngoài phổi (3/36 8,3%) (AFB dương/dịch rửa phế quản 1, lao hạch 2), điều trị thử lao (11/36 hay 30.5%).

**Bảng 1:** Các khác biệt về xét nghiệm giữa hai nhóm TDMP

	Trung bình nhóm không lao	Trung bình nhóm lao	P
Tuổi	58.2	46.7	0,008
Tỷ lệ lympho/(neutro+lympho)	65,4%	85,3%	0,001
Interferon gamma	69.2	633.2	<0,0005

ROC Curve



**Hình 1:** Đường cong ROC thể hiện mối tương quan giữa độ nhạy (sensitivity) và 1- độ đặc hiệu (1-specificity).

**Bảng 2:** Độ chính xác (accuracy) của interferon gamma dựa theo AUC (diện tích dưới đường cong) trong chẩn đoán lao ở nhóm nghiên cứu và các dưới nhóm khảo sát.

Dân số khảo sát	AUC	ĐTC 95%	P
Tất cả bn	0,94	0.888-0.993	P<0,0005
Lympho ưu thế*	0,985	0,947-1,023	P<0,0005
Tuổi < 40	0,987	0,966-1,008	P<0,0005
Tuổi < 30	1	1-1	P<0,002

Bảng này gợi ý trong những nhóm bệnh nhân điển hình của lao màng phổi như trẻ, dịch màng phổi dịch tiết kèm lymphô ưu thế, giá trị chẩn đoán của interferon gamma còn có thể cao hơn.

**Bảng 3:** Giá trị chẩn đoán của các điểm cắt interferon gamma/DMP trong dân số nghiên cứu

Điểm cắt (pg/ml)	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)
390.8	72.2	95.8
125.8	86.1	91.7

32.9	94.4	89.6
22.6	97.2	77.1

Điểm cắt 32,9 pg/ml thỏa tiêu chuẩn Youden index (J) giúp tối ưu hóa tính chính xác của xét nghiệm. Giá trị tiên đoán dương và âm của điểm cắt 32.9 (làm tròn 33) lần lượt là 87,2% và 95,6%. Tuy vậy, điểm cắt càng cao độ đặc hiệu càng tăng, với điểm cắt > 390,8 (làm tròn 391), độ đặc hiệu đạt trên 95%.

**BÀN LUẬN**

Nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình (54 so với 40-64) và tần suất nguyên nhân lao (42% so với 14-60%) tương tự một số nghiên cứu trong <sup>41,18</sup>và ngoài nước. So với nghiên cứu của chúng tôi báo cáo trước đây về vai trò lysozyme trong tràn dịch màng phổi lao, nguyên nhân lao trong nhóm này phổ biến hơn ung thư (42,9% và 41,7% lần lượt) do tỷ lệ nam ít hơn (45% so với 67%).

Về phương tiện chẩn đoán lao sử dụng trong nghiên cứu, sinh thiết màng phổi góp phần chẩn đoán 59% trường hợp lao tương tự những nghiên cứu được báo cáo trước đây (56-82%). AFB trực tiếp trong dịch màng phổi cũng hiếm tương tự các báo cáo của y văn (1/36 = 2,7% so với 0-1%). Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi không có lao phổi kèm nên tần suất AFB đậm dương cũng rất thấp. Số bệnh nhân phải dùng điều trị thứ để xác định chẩn đoán lao là thấp (11/84 hay 13%) tương tự Villegas<sup>30</sup>, Wongtim<sup>27</sup>, Soderstrom<sup>26</sup>.

Độ chính xác của xét nghiệm interferon gamma theo nghiên cứu này (dựa trên AUC) đạt 0,94 là cao. Nhưng kết quả này còn thấp hơn các báo cáo ngoài nước 0,954 của Sharma<sup>24</sup>, 0,987 của Yamada<sup>34</sup>, 0,99 của Villena<sup>31</sup>, 0,993 của Naito<sup>15</sup> và 1 của Hiraki<sup>9</sup>. Độ chính xác của interferon gamma (theo AUC của ROC) được so sánh trực tiếp và được chứng tỏ là tốt hơn các xét nghiệm khác. Hiraki<sup>9</sup> ghi nhận IFN G, sIL-2R, ADA, IL 18, IAP và IL 12p40 lần lượt có AUC là 1; 0,99; 0,958; 0,949; 0,926 và 0,866. Với Yamada<sup>34</sup>, IFN G có AUC 0.987 lớn hơn các xét nghiệm còn lại ADA: 0,892; TNF alpha: 0,875 và IL 8: 0,770. Naito<sup>15</sup> cũng tương tự với IFN G (0.993) so với ADA (0,968) và TNF alpha (0, 719). Aoe<sup>3</sup> cũng ghi nhận IFN G có

độ chính xác cao hơn khi dùng phương pháp so sánh với ROC so với sIL-2R, ADA, IAP nhưng không cho giá trị AUC cụ thể.

Độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng với các điểm cắt, theo từng phương tiện xét nghiệm qua các nghiên cứu được trình bày trong bảng. Nhìn chung, theo các nghiên cứu trình bày trong bảng, độ nhạy interferon gamma dao động trong khoảng 57,1%-100% và độ đặc hiệu từ 95%-100%. Cả hai nghiên cứu hậu phân tích của Greco 2003<sup>8</sup> (13 nghiên cứu interferon gamma trên 1189 bệnh nhân) và Jiang 2007<sup>10</sup> (22 nghiên cứu interferon gamma) đều ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu đôn cao (lần lượt là 96% và 96%; 89% (độ tin cậy 95%: 87-91%) và 97% (độ tin cậy 95%: 96-98%)).

Về điểm cắt, có sự khác biệt nhiều giữa các phương pháp xét nghiệm; tuy nhiên, ngay cả trong cùng một phương pháp xét nghiệm, điểm cắt cũng khác nhau. Điều này không những phụ thuộc vào loại xét nghiệm mà có lẽ còn phụ thuộc vào cách chọn mẫu: một số tác giả giữ cả TDMP dịch thấm trong cả nghiên cứu, các tác giả khác chỉ để lại hai nhóm nguyên nhân hàng đầu lao và ung thư. Nhiều tác giả đã xác nhận rằng điểm cắt thường không giống nhau giữa các nghiên cứu và khuyến cáo nên chọn điểm cắt riêng cho từng cơ sở y tế<sup>10</sup>.

Nếu chọn điểm cắt 33pg/ml nhằm đạt độ chính xác tối ưu, độ đặc hiệu của chúng tôi 89,6% hơi thấp so với các tác giả khác. Trong y văn, các trường hợp dương giả thường được báo cáo là do ung thư đặc biệt ung thư máu, tràn dịch màng phổi cận viêm, thuyên tắc phổi<sup>19</sup>. Nhóm nghiên cứu chúng tôi có khá nhiều TDMP cận viêm (15,5%) đây cũng có thể là nguyên nhân gây ra độ đặc hiệu không cao. Cũng có thể sự khác biệt này do phương pháp xét nghiệm interferon gamma khác với các nghiên cứu trước.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ interferon gamma trên 391pg/ml có độ đặc hiệu cao và trên 33pg/ml có độ nhạy cao. Có lẽ chỉ nên sử dụng nồng độ interferon gamma > 33pg/ml để chẩn đoán dương lao ở những cá thể có lâm sàng điển hình ví dụ như dịch tiết, lympho ưu thế và trẻ.

**Nội Tổng Quát**

**Bảng 3:** Các nghiên cứu có độ nhạy, độ đặc hiệu và điểm cắt của interferon gamma/ DMP

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu	Chẩn đoán	PP định lượng	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Valdes <sup>29</sup>	1993	405	91TB, 100K, 58 cận viêm, 10 Mủ MP, 88 thắm, 48 khác	ELISA	140pg/ml	94,2%	91,8%
Naito <sup>15</sup>	1997	101	28TB, 30K, 25 cận viêm, 18 suytim/xơgan	ELISA	28pg/ml	57,1%	98,5%
Wongtim <sup>27</sup>	1999	66	39TB, 25K	ELISA	240pg/ml	94,9%	96,3%
Wong <sup>33</sup>	2003	66	32TB, 34khôngTB	*	60pg/ml	100,0%	100,0%
Sharma <sup>24</sup>	2004	101	64 TB	ELISA	138pg/ml	90,2%	97,3%
Poyraz <sup>21</sup>	2004	45	15TB, 20K, 10thắm	*	12pg/ml	87,0%	95,0%
Chúng tôi	2007	84	36TB, 35K, 13 cận viêm	CLIA	33pg/ml	94,4%	89,6%
					391pg/ml	72,2%	95,8%
Villena <sup>32</sup>	1996	388	73TB, 315khôngTB	RIA	3,7U/ml	99,0%	98,0%
Ribera <sup>22</sup>	1988	80	48 TB	RIA	2U/ml	100,0%	100,0%
Villegas <sup>30</sup>	2000	140	42TB, 19cậnTB, 70 không TB, 9kxácđịnh	RIA	6U/ml	85,7%	97,1%
Villena <sup>31</sup>	2003	595	82 TB (14%)	RIA	3,7U/ml	98,0%	98,0%

\*: không mô tả; TB: lao; K: ung thư; ELISA: enzyme link immunosorbent assay; CLIA: chemiluminescent immunoassay; RIA: radio immuneassay

Villena<sup>32,31</sup> không thấy tăng tính chính xác của interferon gamma khi phân tích xét nghiệm ở các lứa tuổi khác nhau và các mức lympho DMF khác nhau. Ngược lại, Antonangelo<sup>2</sup> sử dụng interferon gamma ở một nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao TDMF do lao: lympho ưu thế và ADA cao nhận định interferon gamma có độ chính xác cao hơn. Kết quả này tương tự chúng tôi: ở các dưới nhóm tuổi trẻ, DMF lympho ưu thế xét nghiệm có độ chính xác cao trong chẩn đoán lao. Do các dữ kiện còn mâu thuẫn, chúng tôi cho rằng cần tiếp tục tiến hành những nghiên cứu khác ở các dưới nhóm đã nêu, nhằm đạt được một khuyến cáo cụ thể trong việc sử dụng interferon gamma ở những nhóm bệnh nhân chuyên biệt hơn.

Như đã nói, hiện nay chẩn đoán nguyên nhân lao vẫn còn nhiều khó khăn và vẫn là vấn đề lâm sàng thường gặp. Những xét nghiệm chẩn đoán kinh điển đã tỏ ra không mấy hiệu quả vì độ nhạy thấp. Lý do là nồng độ vi khuẩn thường thấp trong dịch màng phổi trong khi để đạt kết quả dương tính các xét nghiệm như tìm AFB trực tiếp (nhuộm Ziehl Nelson) trong dịch màng phổi đòi hỏi nồng độ vi trùng phải bằng 10 000/ml; cấy dịch màng phổi đòi hỏi phải đủ nồng độ 10-100 vi trùng sống/ml và thời gian tối thiểu từ 2-6 tuần để M. tuberculosis mọc<sup>7</sup>. Sinh thiết màng phổi có độ nhạy tương đối cao hơn (56-82%) nhưng khá xâm lấn và đòi hỏi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc làm sinh

thiết cũng như đọc kết quả giải phẫu bệnh lý mô màng phổi. Chính vì vậy các xét nghiệm sinh hóa ít xâm lấn khác nhau được đặc biệt quan tâm nhằm gia tăng độ nhạy trong chẩn đoán nguyên nhân lao các TDMF dịch tiết.

Chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu sử dụng lysozyme để chẩn đoán nguyên nhân lao trong TDMF<sup>17</sup>. Lysozyme cao trong tràn dịch màng phổi do lao nhưng cũng cao trong tràn dịch màng phổi do viêm do đó sự phối hợp 2 tỷ số lympho/(lympho+ neutro)/DMP với tỷ lệ lysozyme DMP/huyết thanh có độ nhạy và độ chuyên biệt cao hơn. Tuy vậy, phối hợp hai tỷ số này vẫn không được nhạy và chuyên biệt như interferon gamma trong nghiên cứu này. Chúng tôi hy vọng có thể so sánh trực tiếp hai xét nghiệm này trong những nghiên cứu sắp tới.

Xét nghiệm PCR dịch màng phổi có độ nhạy tương đối thấp (42-81%), khá mắc tiền và chỉ làm được tại các trung tâm có kỹ thuật xét nghiệm PCR. Những xét nghiệm mới hơn như sIL-2R, ADA, IL 18, IAP, IL 12p40, TNF alpha, IL 8, anti TBGL, anti LAM<sup>14</sup> cũng không có độ chính xác cao hơn. Tuy vậy trong nhóm này ADA là một xét nghiệm có độ chính xác chỉ thua interferon gamma chút ít nhưng lại có ưu điểm rẻ tiền<sup>23,25</sup> nhưng xét nghiệm này chưa thực hiện được tại Việt Nam.

Có thể nói hiện tại interferon gamma là lựa chọn tốt nhất hiện tại ở Việt nam nhằm cải thiện độ nhạy của chẩn đoán. Không những giúp tăng độ nhạy, hệ quả gián tiếp của việc sử dụng interferon gamma là các bệnh nhân ít phải lập đi lập lại các thủ thuật sinh thiết mang tính xâm lấn, được điều trị sớm hơn không phải chờ đợi cấy lao lâu từ 2 đến 8 tuần. Điều này tốt nhất nên được chứng minh trong một nghiên cứu tiền cứu sử dụng interferon gamma như một tiêu chuẩn chẩn đoán lao được chấp thuận. Một khuyết điểm hiện tại là các tuyến cơ sở muốn ứng dụng xét nghiệm này cần phải gửi mẫu thử bảo quản lạnh đến Chợ Rẫy.

### KẾT LUẬN

Tóm lại sự gia tăng INF gamma trong dịch màng phổi là một chỉ số đánh dấu tốt và có ích cho việc chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao. Xét nghiệm có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Điểm cắt 33pg/ml giúp tối ưu hóa độ chính xác, có độ nhạy cao và độ đặc hiệu chấp nhận được; bên cạnh đó, điểm cắt 391pg/ml có độ đặc hiệu rất tốt > 95%. Cho đến khi được chấp nhận rộng rãi như một chuẩn để chẩn đoán lao, việc sử dụng xét nghiệm này cần linh hoạt dựa trên bệnh cảnh lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng bệnh nhân có. Xét nghiệm sẽ rất có giá trị nếu ứng dụng tốt đặc biệt trên các cá thể lâm sàng phù hợp nhưng lại có kết quả các xét nghiệm kinh điển chẩn đoán lao âm tính.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aggarwal AN, AN Aggarwal, D Gupta, and SK Jindal. Diagnosis of tuberculous pleural effusion. Indian J Chest Dis Allied Sci, Apr 1999; 41(2): 89-100
2. Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, Teixeira LR, Sales RK, Figueiredo VR, Seiscento M. IMPORTANCE OF INTERFERON-GAMMA IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIGH ADENOSINE DEAMINASE LEVELS AND LYMPHOCYTIC PLEURAL FLUIDS. CHEST / 130 / 4 / OCTOBER, 2006 SUPPLEMENT 141S
3. Aoe K, Keisuke Aoe, Akio Hiraki, Tomoyuki Murakami, Ryosuke Eda, Tadashi Maeda, Kazuro Sugi, and Hiroyasu Takeyama. Diagnostic Significance of Interferon-gamma in Tuberculous Pleural Effusions. CHEST 2003; 123:740-744
4. Au Thanh Tùng. Đánh giá vai trò thử nghiệm PCR lao trong chẩn đoán lao màng phổi. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú 1998, ĐHYD TP HCM 1998.
5. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JF, Doubell AF. The Use of Adenosine Deaminase and Interferon Gamma as

- Diagnostic Tools for Tuberculous Pericarditis Chest. 2002;122:900-905
6. Ferrer J. Tuberculous pleural effusion and tuberculous empyema. Semin Respir Crit Care Med, Dec 2001; 22(6): 637-46
7. Gopi A, Arun Gopi, MBBS; Sethu M. Madhavan, MD; Surendra K. Sharma, MD, PhD and Steven A. Sahn, MD, FCCP. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. Chest. 2007; 131:880-889
8. Greco S, S Greco, E Girardi, R Masciangelo, GB Capocchetta, and C Saltini. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, Aug 2003; 7(8): 777-86
9. Hiraki A, Akio Hiraki, Keisuke Aoe, Ryosuke Eda, Tadashi Maeda, Tomoyuki Murakami, Kazuro Sugi, and Hiroyasu Takeyama. Comparison of Six Biological Markers for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. CHEST 2004; 125:987-98
10. Jiang J, Jing Jiang, MD; Huan-Zhong Shi, MD, PhD; Qiu-Li Liang, MD; Shou-Ming Qin, MD and Xue-Jun Qin, MD. Diagnostic Value of Interferon-gamma in Tuberculous Pleurisy Chest. 2007; 131:1133-1141
11. Lê Khắc Bảo. Giá trị sinh thiết màng phổi bằng kim xuyên da trong chẩn đoán nguyên nhân lao – ung thư gây tràn dịch – dày - u màng phổi. Y học TP HCM 2001; tập 5 phụ bản số 4: 132-136
12. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. Curr Opin Pulm Med, Jul 1999; 5(4): 245-9
13. Maskell NA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults 2003 Thorax;58 (Suppl) ii8- ii7
14. Morimoto T, T Morimoto, S Takanashi, Y Hasegawa, K Fujimoto, K Okudera, A Hayashi, K Taima, and K Okumura. Level of antibodies against mycobacterial glycolipid in the effusion for diagnosis of tuberculous pleural effusion. Respir Med, Oct 2006; 100(10): 1775-80
15. Naito T, T Naito, M Ohtsuka, H Ishikawa, H Satoh, and S Hasegawa. [Clinical significance of cytokine measurement in pleural effusion]. Kekkaku, Oct 1997; 72(10): 565-72
16. Nguyễn Huy Dũng. Bước đầu nghiên cứu giá trị của soi màng phổi sinh thiết, hình ảnh nội soi, lâm sàng trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi. Luận án thạc sĩ khoa học y dược, Hà nội, 1997.
17. Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thuợng Vũ, Lê Xuân Hằng, Tôn Thanh Trà, Nguyễn thị Hồng Anh, Lê Trần Minh Thư, Võ Tuấn Nam, Đậu Nguyễn Anh Thư, Phan thị Danh. VAI TRÒ LYSOZYME TRONG CHẨN ĐOÁN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO. [The value of lysozyme in diagnosis of tuberculous pleural effusion] Y học Tp hồ chí minh 2006 tập 10 Phụ bản của số 1 trang 66
18. Ogawa K, K Ogawa, H Koga, Y Hirakata, K Tomono, T Tashiro, and S Kohno. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. Tuber Lung Dis, Jan 1997; 78(1): 29-34
19. Okamoto M, M Okamoto, T Kawabe, Y Iwasaki, T Hara, N Hashimoto, K Imaizumi, Y Hasegawa, and K Shimokata. Evaluation of interferon-gamma, interferon-gamma-inducing cytokines, and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculous pleural effusions. J Lab Clin Med, Feb 2005; 145(2): 88-93.
20. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007 from basic science to patient care, 1<sup>st</sup> ed. TuberculosisTextbook.com.

### Nội Tổng Quát

21. Poyraz B, B Poyraz, A Kaya, A Ciledag, A Oktem, and U Gonullu. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tuberk Toraks*, Jan 2004; 52(3): 211-7
22. Ribera E, E Ribera, I Ocana, JM Martinez-Vazquez, M Rossell, T Espanol and A Ruibal. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest*, Feb 1988; 93: 308
23. Ribera E, E Ribera, JM Martinez-Vazquez, I Ocana, I Ruiz, RM Segura, G Encabo, and C Pascual. [Gamma interferon and adenosine deaminase in pleuritis]. *Med Clin (Barc)*, Mar 1990; 94(10): 364-7.
24. Sharma SK, SK Sharma and A Banga. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-gamma in tuberculosis pleural effusion. *J Interferon Cytokine Res*, Apr 2004; 24(4): 213-7.
25. Sharma SK, SK Sharma and A Banga. Pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase levels in tuberculosis pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Lab Anal*, Jan 2005; 19 (2): 40-6.
26. Söderblom T, T. Söderblom, P. Nyberg, A.-M. Teppo, M. Klockars, H. Riska, T. Pettersson. Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J*, 1996, 9, 1652–1655.
27. Somkiat Wongtim, Udomsak Silachamroon, Kiat Ruxrungtham, Visit Udombanich, Sakchai Limthongkul, Pradit Charoenlap and Chaivej Nuchprayoon. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999;54;921-924
28. Tian RX, RX Tian and ZC Gao. Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine deaminase isoenzyme in tuberculous pleurisy]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, Jul 2004; 27(7): 435-8
29. Valdes L, L Valdes, E San Jose, D Alvarez, A Sarandeses, A Pose, B Chomon, JM Alvarez- Dobano, M Salgueiro, and JR Rodriguez Suarez. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*, Feb 1993; 103: 458.
30. Villegas MV, Maria Virginia Villegas, MD, MSc; Luz Angela Labrada, MSc; and Nancy Gore Saravia, MSc, PhD. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon-g in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *CHEST* 2000; 118:1355–1364
31. Villena V, V Villena, A Lopez-Encuentra, F Pozo, J Echave-Sustaeta, B Ortuno-de-Solo, J Estenoz-Alfaro, and P Martin-Escribano. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Med*, Oct 2003; 115(5): 365-70.
32. Villena V, V. Villena, A. López-Encuentra, J. Echave-Sustaeta, P. Martín- Escribano, B. Ortuño-de-Solo, J. Estenoz-Alfaro. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J*, 1996, 9, 2635–2639.
33. Wong CF, CF Wong, WW Yew, SK Leung, CY Chan, M Hui, C Au-Yeang, and AF Cheng. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med*, Dec 2003; 97(12): 1289-95.
34. Yamada Y, Y Yamada, A Nakamura, M Hosoda, T Kato, T Asano, K Tonegawa, and M Itoh. Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Respir Med*, Jul 2001; 95(7): 577-81.





