

บทที่ 3

การศึกษา ADA activity ทางคลินิก

การศึกษา ADA activity ทางคลินิก ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยดังนี้

1. Intracellular mononuclear ADA activity and neoplasm
2. ADA and Pleural Effusion
 - 2.1 Adenosine deaminase activity in pleural effusion
 - 2.2 Pleural fluid lymphocyte population and ADA activity
 - 2.3 Serum ADA activity ของ ผู้ป่วย TB และ malignant pleural effusion
 - 2.4 Peripheral blood mononuclear clear ADA activity in tuberculosis
3. ADA and TB peritonitis
 - 3.1 การวินิจฉัย tuberculous peritonitis
 - 3.2 ADA activity in tuberculous peritonitis
4. การศึกษาเกี่ยวกับ Adenosine deaminase activity ทางคลินิกในประเทศไทย

1. Intracellular mononuclear ADA activity and neoplasm

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับของ ADA activity ใน lymphocyte ของผู้ป่วย nonhematologic malignancy ทั้งระยะยังไม่แพร่กระจายและระยะแพร่กระจายแล้ว มีค่าต่ำกว่าคนปกติ (Russo, 1981) มีเพียงบางรายงานเท่านั้นที่พบว่าค่าใกล้เคียงหรือ สูงขึ้นกว่าคนปกติ (Formeister, 1976 ; Meier, 1984) Kojima O. (1985) ศึกษาเฉพาะ Gastric cancer Ogawa (1987) ศึกษาเฉพาะใน lung cancer พบว่าระดับ ADA activity ต่ำเช่นกันในกรณีที่โรคแพร่กระจายมากขึ้น ระดับของ ADA activity ไม่เปลี่ยนแปลง แต่หลังจากได้รับการผ่าตัดพบว่าระดับของ ADA กลับสูงขึ้นเท่ากับคนปกติ (Russo, 1981) สมมุติฐานที่เป็นไปได้คือ neoplasm มีผลยับยั้งหรือกด Immune response ของร่างกาย

สำหรับใน Hematologic malignancy พบว่า ระดับ ADA activity ใน ผู้ป่วย ALL , CLL with blast crisis โดยเฉพาะในกลุ่มที่มาจาก T-Cell line จะมีค่าสูงกว่าปกติ (Smyth, 1975; Meier, 1976) ส่วนใน Nonhodgkin lymphoma , Multiple myeloma มีค่า ADA activity ใน lymphocyte ต่ำกว่าคนปกติ (Storch, 1981)

2. ADA and Pleural Effusion

การวินิจฉัยสาเหตุของ pleural effusion ในกลุ่ม lymphocytic pleural effusion บ่อยครั้งเกิดปัญหาในการวินิจฉัยแยกโรค โดยเฉพาะการแยกวัณโรคจากสาเหตุอื่นๆ แม้ทำการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีที่ invasive เช่น pleural biopsy ในปี 1973 Piras et al.(1973) เป็นผู้เริ่มนำ ADA มาใช้ในการช่วยวินิจฉัย tuberculosis โดยเริ่มศึกษา ระดับ CSF ADA activity ในผู้ป่วย tuberculous meningitis พบว่าระดับ ADA activity สูง โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้น cellular immune response ต่อมาในปี 1978 Piras et al.(1978) ทำการศึกษา ADA activity ใน pleural effusion สามารถนำมาใช้แยกโรค tuberculosis จากสาเหตุอื่นได้ จากนั้นเป็นต้นมาจึงเริ่มมีผู้ให้ความสนใจมากขึ้น เริ่มมีการศึกษาถึง pleural fluid T lymphocyte ; serum ADA และ peripheral blood T cell ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน โดยจะแยกเขียนในแต่ละส่วนดังนี้

2.1 Adenosine deaminase activity in pleural effusion

ตั้งแต่ปี 1978 เป็นต้นมา มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ ADA activity ใน pleural fluid เพื่อวินิจฉัยแยกโรค วัณโรคจากสาเหตุอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การแยกจาก malignancy ชนิดต่างๆ จากผลการศึกษาที่แสดงใน ตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าสามารถนำค่า ADA activity มาช่วยวินิจฉัยวัณโรคได้เป็นอย่างดี โดยมี sensitivity ตั้งแต่ 98% -100% specificity 95% - 100% มีเพียงรายงานของ Niwa Y. (1985) ที่ต่ำกว่ารายงานอื่น คือ sensitivity 79% specificity 87% ค่า cut-off level ในแต่ละรายงานแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ 30 ถึง 70 U/L โดยรายงานส่วนใหญ่จะใช้วิธี Colorimetry ของ Giusti (1974) ส่วนค่าเฉลี่ย ADA activity ในกลุ่ม TB มีค่าตั้งแต่ 42 -123 U/L ซึ่งสูงกว่ากลุ่มอื่นซึ่งมีค่าระหว่าง 15 ถึง 30 U/L อย่างมีนัยสำคัญทุกรายงาน

ตารางที่ 1 การศึกษา Pleural effusion ADA activity เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค TB จากสาเหตุอื่น

ref. *	น.ป. รวม	TB	non TB	ADA cutoff level	Sensitivity	Specificity	ADA activity in TB U/L	ADA activity in nonTB U/L
a	405	91	314	47	1	0.95	107 +/- 37	24 +/- 22
b	218	82	136	70	0.98	0.96	123 +/- 39	30 +/- 26
c	182	46	136	45	1	0.97	109 +/- 25	16 +/- 6
d	138	61	77	33	1	1	93 +/- 30	17 +/- 11
e	73	35	38	47	1	1	110 +/- 35	17 +/- 8
f	54	21	33	30	1	1	83 +/- 25	15 +/- 6
g	58	28	30	30	0.79	0.87	42 +/- 4	15 +/- 9

*หมายเหตุ a) Valdes 1993 , b) Banales 1991 c) Ocana 1983 d) Bueso 1988 e) Baganha 1990
f) Piras 1978 g) Niwa 1985

โรคที่มีค่า ADA activity ใน pleural fluid สูงพอกับวัณโรค (false positive) จากรายงานต่างๆ

- ก. Empyema คือ เป็น purulent fluid หรือ culture positive บางรายงานค่า ADA activity สูงถึง 406 U/L (Fontan,1988 ; Valdes,1993) แต่จากประวัติและอาการเป็นโรคที่แยกไม่ยากจาก tuberculosis
- ข. Neoplasm บางชนิด เช่น Hodgkin disease , CLL , ALL , adenocarcinoma บางราย ใน Hematologic malignancy นั้นไม่เป็นปัญหาในการวินิจฉัย ส่วนกลุ่ม nonhematologic malignancy ส่วนใหญ่ค่า ADA activity จะต่ำพอกับกลุ่ม transudate มีเพียงบางรายเท่านั้นที่ค่าสูงมาก (Ocana, 1983)
- ค. Rheumatoid arthritis ส่วนใหญ่ค่าจะพอกับ วัณโรค เชื่อว่ามีการ กระตุ้น T lymphocyte และ monocyte เหมือนในวัณโรค ในขณะที่ Pleural fluid ในผู้ป่วย SLE กลับไม่สูงขึ้นเหมือนใน RA ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีการอธิบายที่แน่ชัด (Pettersson, 1984)

2.2 Pleural fluid lymphocyte population and ADA activity

Baganha et al. (1990) ได้ศึกษา pleural fluid ของผู้ป่วยทั้ง TB และ malignancy พบว่ามีปริมาณ T lymphocyte มากกว่า B lymphocyte และเปอร์เซ็นต์ของ T lymphocyte กับ CD4 cell ในกลุ่มผู้ป่วย TB มากกว่า malignancy อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเปอร์เซ็นต์ของ CD4 cell นั้นมีความสัมพันธ์กับค่า ADA activity สมมุติฐานได้ว่า ADA ที่พบนั้นอาจสร้างมาจาก CD4 cell

2.3 Serum ADA activity ของ ผู้ป่วย TB และ malignant pleural effusion

Baganha et al. (1990) ได้ทำการศึกษา ระดับ ADA activity ใน serum ของผู้ป่วย TB พบว่ามีค่าสูงกว่าใน Malignancy แต่เปอร์เซ็นต์ของ T cell, CD4 cell ใน serum ไม่แตกต่างกัน เป็นไปได้หรือไม่ว่า ADA ใน serum สร้างมาจาก cell ชนิดอื่นร่วมด้วยเช่น monocyte ขณะที่รายงานจากประเทศไทยโดย Rungsun Pushpakom et al.(1990) พบว่าระดับ serum ADA activity ไม่แตกต่างกัน

2.4 Peripheral Blood Mononuclear Cell ADA Activity in Tuberculosis

ขณะนี้ยังไม่มียานการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรค แต่จากข้อมูลทางทฤษฎีระดับ ADA activity ควรจะสูงทั้งใน lymphocyte และ monocyte โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับระดับ ADA activity ของผู้ป่วย Solid tumour ซึ่งมีค่าต่ำตามข้อมูลในเบื้องต้น

3. ADA and tuberculous peritonitis

3.1 การวินิจฉัย tuberculous peritonitis

TB peritonitis เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในอดีต ร.พ.จุฬาฯ ระยะเวลาปี 2533 - 2534 พบวัณโรคทางเดินอาหารเพียง 7-9 รายต่อปี แต่ในระยะ 2 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์ของวัณโรคทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นเป็น 30 และ 35 รายต่อปี ขณะที่ในต่างประเทศพบ TB peritonitis ประมาณ 0.1 - 2 % ของผู้ป่วยวัณโรค (Dineen, 1976 ; Vyravanathan,1980 ; Marshall,1993) ในระยะที่มีการแพร่กระจายของเชื้อ HIV มีผลทำให้ extrapulmonary TB เพิ่มขึ้นจาก 10 - 15% ของวัณโรคในคนปกติ เป็น 50 % ของผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เป็นไปได้ว่าในอนาคตจะพบ TB peritonitis เพิ่มมากขึ้น

การวินิจฉัย TB peritonitis มักมีปัญหาในการวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นๆ โดยเฉพาะ malignancy การวินิจฉัยมักล่าช้า บางรายงาน เกือบ 50% ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยหลัง 1 เดือน (Dineen, 1976 ; Vyravanathan,1980) ส่วนหนึ่งเกิดจากลักษณะอาการที่ไม่เฉียบพลัน วิธีการวินิจฉัยต้องใช้วิธี peritoneoscopy และ biopsy ซึ่งทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น

ลักษณะของ ascitic fluid ส่วนใหญ่เป็น exudative lymphocytic ascites มีส่วนน้อยที่เปอร์เซ็นต์ของ Neutrophil สูงมาก มักพบในผู้ป่วยที่ทำ peritoneal dialysis (Marshall,1993) ascitic fluid นั้นพบเป็น Transudate (protein < 3 gm%) ได้ประมาณ 3 - 10% ของผู้ป่วย (Manohar,1990 ; Borhanmanesh,1972) ซึ่งส่วนใหญ่พบในโรคตับแข็ง ทำให้แพทย์อาจมองข้าม TB peritonitis เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยได้ การย้อมเชื้อ AFB จาก ascitic fluid ได้ผลน้อยกว่า 3% ของผู้ป่วย การเพาะเชื้อจาก fluid ช่วยการวินิจฉัยประมาณ 8 - 69% Singh et al (1969) ใช้ ascitic fluid 1 ลิตรนำมาปั่นแยกเพาะเชื้อได้ผลเพิ่มขึ้นถึง 83% อย่างไรก็ตามวิธีนี้ใช้เวลานาน 4 - 8 อาทิตย์จึงเป็นวิธีการที่ไม่เหมาะสม

การทำ percutaneous peritoneal biopsy (cope biopsy) ได้ผลน้อยแต่ในมือของผู้เชี่ยวชาญได้ผล 64 - 100 % (Levine, 1986) ปัจจุบันการวินิจฉัยส่วนใหญ่ ใช้วิธี peritoneoscopy และ peritoneal biopsy สามารถวินิจฉัยได้ 75 - 100% (Manohar, 1990) แม้จะมีภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่ก็มีรายงานเสียชีวิตจากการทำ peritoneoscopy (Bastani,1985) ส่วนหนึ่งของผู้ป่วย TB peritonitis มักมีโรคร่วมอื่นๆ เช่น ตับแข็ง เบาหวาน ที่มีโรคแทรกซ้อนอันเป็นอุปสรรคต่อการทำ peritoneoscopy และปัญหาที่สำคัญสำหรับอนาคตคือ การปนเปื้อนต่อบุคคลากร ขณะทำ peritoneoscopy ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ดังนั้นการหาค่า ADA activity น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับช่วยวินิจฉัย TB peritonitis

3.2 ADA activity in tuberculous peritonitis

การใช้ ADA activity เพื่อช่วยวินิจฉัย TB peritonitis ระยะ 10 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาออกมาหลายรายงาน ดังตารางที่ 2 สรุปได้ว่า สามารถใช้ค่า ADA activity มาช่วยในการวินิจฉัย TB peritonitis ได้เป็นอย่างดี โดยมี Sensitivity 83 -100 % และ specificity 94 - 100 % cutoff level ที่ใช้มีค่าตั้งแต่ 28 - 44 U/L ในกลุ่ม TB มีค่า 48 - 112 U/L ซึ่งสูงกว่ากลุ่มอื่นรวมทั้ง malignancy คือ 6 -14 U/L อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกรายงาน ค่า ADA activity ในรายงานของ Rodriguez (1991) ต่ำกว่ารายงานอื่น อาจเนื่องมาจากใช้ Kinetic method ในการวิเคราะห์หาค่า ADA activity ขณะที่รายงานอื่นใช้วิธี Spectrophotometry ของ Giusti (1974)

พบว่า ADA activity มีความสัมพันธ์กับค่า โปรตีนใน ascitic fluid โดย $R = 0.84$ ($P < 0.0017$) ผู้ป่วย TB peritonitis ที่มี ADA activity ต่ำเป็น false negative พบว่ามีค่าโปรตีนใน ascitic fluid ต่ำ 1.4 - 1.98 / L (Rodriguez, 1991) สำหรับผู้ป่วย HIV infection มีรายงาน 2 ราย ระดับ ADA มีค่าสูง 70 - 77 U/L (Matinaze, 1986)

ตารางที่ 2 การศึกษา ADA activity เพื่อวินิจฉัยแยกโรค TB Peritonitis จากสาเหตุอื่น

Ref. *	จำนวนผู้ป่วยรวม	TB	nonTB	cutoff level	Sensitivity	Specificity	ADA activity in TB (U/L)	ADA activity in nonTB(U/L)
a	66	10	56	44	1	1	108.5	6.3
b	64	11	53	32.3	.95	.98	112.6±45	16.3
c	49	19	30	33	.1	.97	98.8±20	14.6±6.7
d	108	12	96	32	.83	1.0	47.9±21.9	9.6±5
e	50	17	33	28	.94	1.0		
f	24	7	17	30	1	.94		

* หมายเหตุ a) Martinaze 1986 b) Voigt 1989 c) Dawivedi 1990 d) Rodriguez 1991 e) Soliman 1994 f) Gupta 1992

โรคอื่นที่มีค่า ADA activity ใน ascitic fluid สูง (false positive) จากรายงานต่าง ๆ

1. malignancy พบใน Adenocarcinoma บางราย

2. Pancreatic ascites with fungal infection (candida albican) ราคานี้อาจอธิบายได้จาก Fungal infection ซึ่ง กระตุ้น cellular immune response คล้ายใน tuberculosis อย่างไรก็ตาม fungal peritonitis เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในทางคลินิก

4. การศึกษาเกี่ยวกับ Adenosine deaminase activity ทางคลินิกในประเทศไทย

มีการศึกษา ADA ทางคลินิกในประเทศไทย 5 รายงาน สมพงษ์ องอาจยุทธ และคณะ (2527) ศึกษาระดับ serum ADA ในคนไทยได้ค่าเฉลี่ย 12.78 ± 4.28 U/L โดยใช้วิธี Colorimetry ของ Giusti และพบว่าเม็ดเลือดแดง ที่แตกสลายขณะทำการวิเคราะห์ นั้นไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่า ADA activity ริงสรรค์ ปุชปาคมและคณะ (2531) , Somchai Bovornkitti et al. (1988) หาค่า ADA activity ใน Bronchoalveolar lavage fluid ของผู้ป่วย TB และ malignancy พบว่าในกลุ่ม TB มีค่าสูงกว่า malignancy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า 3.96 ± 3.75 เทียบกับ 0.47 ± 1.14 U/L ($P < 0.0001$) ส่วนระดับ ADA activity ใน serum นั้นสูงขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม แต่ระดับไม่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่ม จนถึงขณะนี้ยังไม่มีรายงานการศึกษา ADA activity ใน ascitic fluids หรือ peripheral blood mononuclear cell ในประเทศไทย

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย