

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

*** * * * ***

CAO XUÂN THỰC

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA PHOSPHATASE KIỀM,
LYSOZYME, ADENOSINE DEAMINASE
VÀ INTERFERON GAMMA TRONG CHẨN ĐOÁN
TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO**

Chuyên ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Văn Ngọc

TP. Hồ Chí Minh - Năm 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các kết quả, số liệu trong luận án này là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác

Tác giả

CAO XUÂN THỰC

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bì

Lời cam đoan

Danh mục các ký hiệu, các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình, biểu đồ, sơ đồ

MỞ ĐẦU	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Đại cương bệnh lao.....	4
1.2. Truyền dịch màng phổi do lao.....	6
1.3. Nguồn gốc, đặc điểm, vai trò, tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước của phosphatase kiềm, lysozyme, adenosine deaminase và interferon gamma.....	32
Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	49
2.1. Đối tượng nghiên cứu	49
2.2. Phương pháp nghiên cứu	52
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân được chẩn đoán cuối cùng là TDMP lao.....	63
3.2. Giá trị chẩn đoán của từng xét nghiệm.....	72
3.3. So sánh và kết hợp giá trị chẩn đoán của các ALP, lysozyme, ADA và INF- γ trong TDMP lao	86
Chương 4 BÀN LUẬN	95
4.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có chẩn đoán cuối cùng tràn dịch màng phổi lao.....	95
4.2. Giá trị chẩn đoán của từng xét nghiệm.....	105

4.3. So sánh và kết hợp giá trị chẩn đoán của các ALP, lysozyme, ADA và INF- γ trong TDMP lao	116
4.4. Ứng dụng thực tiễn của đề tài.....	124
4.5. Giới hạn của đề tài	125
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Bảng thu thập số liệu nghiên cứu	
Bảng thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và đồng thuận tham gia nghiên cứu	
Các hình ảnh thu thập qua nghiên cứu	
Danh sách bệnh nhân nghiên cứu	
Giấy chấp thuận của hội đồng đạo đức	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU – CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Nội dung	
Tiếng Việt		
BN	Bệnh nhân	
BVCR	Bệnh viện Chợ Rẫy	
CTM	Công thức máu	
DMP	Dịch màng phổi	
DMP/HT	Dịch màng phổi/huyết thanh	
DRPQ	Dịch rửa phế quản	
HT	Huyết thanh	
GPBL	Giải phẫu bệnh lý	
GTTĐ	Giá trị tiên đoán	
K	Ung thư	
KMP	Tràn dịch màng phổi do ung thư	
LMP	Lao màng phổi/ Tràn dịch màng phổi do lao	
PTDMP	Phân tích dịch màng phổi	
SA	Siêu âm	
STMP	Sinh thiết màng phổi	
TDMP	Tràn dịch màng phổi	
Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ALP	Phosphatase kiềm	Alkaline Phosphatase
AFB		Acid Fast Bacillus
ADA		Adenosine Deaminase

CA 19.9		Cancer Antigen 19.9
CRP		C-reactive protein
CEA		Carcinoembryonic Antigen
CT	Chụp cắt lớp điện toán	Computed Tomography
E	Bạch cầu ái toan	Eosinophil
IAP		Immunosuppressive Acidic Protein
IDR	Phản ứng nội bì	Intradermo Reaction
IL		Interleukin
INF- γ		Interferon gamma
L	Bạch cầu lympho	Lymphocyte
LR	Tỉ số khả dĩ	Likelihood Ratio
Lys		Lysozyme
LDH		Lactate Dehydrogenase
MGIT		Mycobacteria Growth Indicator Tube
MRI	Cộng hưởng từ	Magnetic resonance imaging
NPV	Giá trị tiên đoán âm	Negative Predicted Value
OADC		Oleic acid, Albumin, Dextrose, Catalase
PANTA		Polymyxin B, Amphotericin B, Nalidixic acid, Trimethoprim, and Azlocillin
PCR		Polymerase Chain Reaction
PPV	Giá trị tiên đoán dương	Positive Predicted Value
PSA		Prostate - Specific Antigen

ROC		Receiver Operating Characteristic
TNF	Yếu tố hoại tử u	Tumor Necrosis Factor
TST	Phản ứng lao tố da	Tuberculin Skin Test
WHO	Tổ chức y tế thế giới	World Health Organization

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1: Phân loại TDMP dịch thấm hay tiết theo tiêu chuẩn Light.....	9
Bảng 1.2: Nguyên nhân gây TDMP.....	9
Bảng 3.1. Phân bố dân số theo tuổi và giới.....	64
Bảng 3.2. Phân bố tuổi và giới theo phân nhóm nguyên nhân TDMP.	64
Bảng 3.3. Xét nghiệm chẩn đoán xác định TDMP lao	65
Bảng 3.4. Độ nhạy của các xét nghiệm xác định TDMP lao	66
Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng của 484 bệnh nhân nghiên cứu	67
Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng theo phân nhóm bệnh nhân TDMP	68
Bảng 3.7. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP	69
Bảng 3.8. Giá trị chẩn đoán protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP.....	70
Bảng 3.9. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong phân nhóm TDMP.....	71
Bảng 3.10. Phosphatase kiềm trong DMP	72
Bảng 3.11. Đặc điểm ALP DMP trong phân nhóm TDMP	72
Bảng 3.12. Tỉ số Phosphatase kiềm DMP/HT	73
Bảng 3.13. Tỉ số ALP DMP/HT trong phân nhóm TDMP	73
Bảng 3.14. Lượng Lysozyme trong DMP.....	74
Bảng 3.15. Giá trị chẩn đoán của Lysozyme DMP.....	76
Bảng 3.16. Trung bình Lysozyme trong phân nhóm TDMP	76
Bảng 3.17. Tỉ số Lysozyme DMP/HT	77
Bảng 3.18. Giá trị chẩn đoán của tỉ số Lysozyme DMP/HT	79
Bảng 3.21. Tỉ số Lys DMP/HT trong phân nhóm TDMP	79
Bảng 3.22. Adenosine deaminase trong DMP	80
Bảng 3.23. Giá trị chẩn đoán của ADA DMP.....	82
Bảng 3.24. ADA trong phân nhóm TDMP	82

Bảng 3.25. INF- γ trong DMP.....	83
Bảng 3.26. Giá trị chẩn đoán của INF- γ DMP.....	85
Bảng 3.27. INF- γ trong phân nhóm TDMP	85
Bảng 3.28. Trung bình của ALP, ALP DMP/HT, Lysozyme, Lysozyme DMP/HT, ADA và INF- γ TDMP lao và trong phân nhóm TDMP.	87
Bảng 3.29. Giá trị chẩn đoán của, Lys, LysDMP/HT, ADA và INF- γ	88
Bảng 3.30. Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho DMP và Lys DMP	90
Bảng 3.31. Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho DMP và Lys DMP/HT.....	90
Bảng 3.32. Giá trị chẩn đoán kết hợp lympho DMP và ADA DMP	91
Bảng 3.33. Kết hợp Lys DMP/ Lys DMP/HT + ADA / INF- γ DMP	92
Bảng 3.34. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp ADA DMP và INF- γ DMP.....	93
Bảng 3.34. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp Lys, ADA và INF- γ DMP	93
Bảng 3.35. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp Lys DMP/HT, ADA và INF- γ DMP	94
Bảng 4.1. So sánh triệu chứng lâm sàng với một số tác giả	101
Bảng 4.2. So sánh Lys DMP giữa các tác giả.....	108
Bảng 4.3. So sánh Lys DMP/HT giữa các tác giả.....	110

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ/ SƠ ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân tràn dịch màng phổi	63
Biểu đồ 3.2. Phân nhóm nguyên nhân tràn dịch màng phổi	63
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ chẩn đoán TDMP lao	66
Biểu đồ 3.4. Phân bố Lysozyme DMP	75
Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC của Lysozyme DMP	75
Biểu đồ 3.6. Phân bố tỉ số Lysozyme DMP/HT	78
Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của Lysozyme DMP/HT	78
Biểu đồ 3.8. Phân bố ADA DMP	81
Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC của ADA DMP	81
Biểu đồ 3.10. Phân bố INF- γ DMP	84
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC của INF- γ	84
Biểu đồ 3.12. So sánh đường cong ROC của ALP, Lys, ADA và INF- γ	88
Sơ đồ 1.1: Tiếp cận chẩn đoán tràn dịch màng phổi	11
Sơ đồ 3.1: Lưu đồ nghiên cứu	62
Sơ đồ 4.1. Lưu đồ phổ biến và vai trò các dấu ấn sinh hóa trong chẩn đoán TDMP lao	123

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1 Cấu trúc giải phẫu của màng phổi.....	8
Hình 1.2. Các dấu ấn sinh hóa và con đường liên quan đến đáp ứng miễn dịch trong tràn dịch màng phổi do lao.	17
Hình 1.3: Xquang phổi của bệnh nhân nam, 18 tuổi, TDMP trái lượng nhiều, không phát hiện tổn thương nhu mô phổi. Chẩn đoán xác định TDMP trái dựa trên sinh thiết màng phổi cho kết quả là mô viêm lao màng phổi.	21
Hình 1.4. Sinh thiết màng phổi mù bằng kim Abram.....	30
Hình 1.5. Hình ảnh nang lao với hoại tử bã đậu, sự hiện diện của tế bào biểu mô và đại bào Langhans.....	32

MỞ ĐẦU

Lao là nguyên nhân nhiễm trùng gây tử vong hàng đầu trên thế giới [23],[37],[47],[83]. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2010 có 8,8 triệu trường hợp lao mới (13% đồng nhiễm với HIV) và 1,1 triệu người chết vì bệnh lao ở người HIV (-) và 0,35 triệu người chết ở người HIV (+) [105]. Tỷ lệ tử vong do lao chiếm 1/4 (25%) trong tổng số tử vong do mọi nguyên nhân khác cộng lại. Lao cũng là một trong hai nguyên nhân thường gặp nhất gây ra tràn dịch màng phổi (TDMP) dịch tiết ưu thế lympho bào [6],[10],[15],[49]. Ở Việt Nam TDMP do lao đứng hàng đầu trong các bệnh lao ngoài phổi (chiếm 39,2% theo thống kê của Viện lao và bệnh phổi [17]).

Việc chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi do lao ở Việt Nam cũng như trên thế giới đôi khi khó khăn và cần đặt ra ở bất kỳ bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết nào. Chẩn đoán xác định được thực hiện qua kỹ thuật chọc dò màng phổi lấy dịch màng phổi đi phân tích về sinh hóa, tế bào, vi trùng, sinh thiết màng phổi lấy mẫu mô làm giải phẫu bệnh.

Ở nước ngoài, xét nghiệm phân tích dịch màng phổi cho kết quả chẩn đoán cao nhờ sử dụng nhiều xét nghiệm tiên tiến về sinh hóa, tế bào, vi trùng trong dịch màng phổi. Tuy nhiên, các xét nghiệm tế bào và vi trùng trong chẩn đoán lao có độ nhạy còn thấp. Sinh thiết màng phổi - một tiêu chuẩn vàng cho phép chẩn đoán xác định TDMP do lao thông qua sự tồn tại mô viêm lao đặc hiệu - tỉ lệ chẩn đoán dương tính vẫn còn thấp 56 – 82% [19], [21],[49],[59].

Tại Việt Nam, các xét nghiệm cần thiết chẩn đoán lao không đủ, hiệu quả chẩn đoán của phân tích dịch màng phổi còn thấp.

Hiện nay, ở nước ta, AFB dương tính trong đàm là phương tiện thường nhất để chẩn đoán tràn dịch màng phổi đi kèm với lao phổi. Nếu AFB không

được phát hiện, phần lớn các trường hợp TDMP do lao khác được chẩn đoán tại địa phương đơn thuần dựa vào đặc điểm tràn dịch màng phổi dịch tiết ưu thế lympho bào có kèm hoặc không với phản ứng lao tố dương tính mạnh. Ngoài các xét nghiệm thường qui cho lao, các xét nghiệm mới, tiên tiến để chẩn đoán lao đa phần không phổ biến ngoại trừ ở các bệnh viện trung tâm khu vực. Vì vậy, rất nhiều bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết ưu thế lympho bào đã được chẩn đoán và điều trị thử lao. Mặc dù TDMP do lao có thể tự giới hạn trong vài tháng mà không cần điều trị, việc chẩn đoán và điều trị sai có thể làm bệnh diễn tiến nặng và biến chứng lao các cơ quan khác trong khoảng 65% trường hợp [17],[63],[88]. Điều trị thử không được khuyến cáo vì mang đến nhiều nguy cơ như: bỏ sót chẩn đoán khác, đặc biệt là ung thư; tốn kém tiền bạc và thời gian; tác dụng phụ thuốc kháng lao trên gan, thận, thần kinh ngoại biên, khớp..., gây tâm lý hoang mang lo lắng cho thân nhân và bệnh nhân.

Vài dấu ấn sinh hóa đã được phát hiện giúp ích cho việc chẩn đoán TDMP do lao, bao gồm sự gia tăng các chất sau trong dịch màng phổi: Phosphatase kiềm, Adenosin deaminase (ADA), Interferon gamma (INF- γ), Lysozyme, Interleukin (IL)-12p40, IL-18, Immunosuppressive Acidic Protein (IAP), soluble IL-2 receptors (sIL-2Rs)... Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy rằng những dấu ấn này có giá trị trong chẩn đoán TDMP do lao.

Trong tình hình Việt Nam hiện nay, các cơ sở chưa trang bị được phòng xét nghiệm đủ tiêu chuẩn để thực hiện kỹ thuật PCR lao, chưa làm được một số dấu ấn sinh hóa, chưa làm được sinh thiết màng phổi và/hoặc chưa đọc được tiêu bản giải phẫu bệnh mảnh mô màng phổi. Do đó, việc tìm kiếm một xét nghiệm mới, tiên tiến, chẩn đoán nhanh, ít xâm lấn, có độ nhạy và độ đặc hiệu biệt cao, tương đối rẻ tiền, dễ thực hiện, có thể dùng rộng rãi ở tuyến cơ sở là hết sức cần thiết.

Thêm vào đó, các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán TDMP do lao cao hiện nay như ADA và INF- γ chưa được thực hiện rộng rãi. INF- γ chỉ thực hiện được trên hệ thống máy công nghệ cao ở một số bệnh viện lớn tuyến trung ương nên khả năng phổ biến rộng rãi xét nghiệm này là khó, ADA dù dễ thực hiện nhưng chưa được nghiên cứu và phổ biến rộng rãi, trong khi ALP và Lysozyme dù giá trị chẩn đoán TDMP do lao không cao bằng ADA và INF γ nhưng rẻ tiền, dễ thực hiện trên các máy xét nghiệm sinh hóa thông thường, có khả năng phổ biến được ở tuyến cơ sở.

Với mục đích xác định dấu ấn sinh hóa nào hữu ích hơn trong chẩn đoán TDMP do lao giữa ALP, Lysozyme, ADA và INF- γ ; và với giả thuyết có thể gia tăng hơn nữa độ đặc hiệu và độ nhạy của từng xét nghiệm trong dịch màng phổi, cũng như gia tăng giá trị chẩn đoán khi kết hợp các xét nghiệm, đặc biệt là ALP và Lysozyme để có thể phổ biến rộng rãi ở tuyến cơ sở, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm “Nghiên cứu giá trị của Phosphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao” với mục tiêu nghiên cứu:

1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân được chẩn đoán cuối cùng là tràn dịch màng phổi do lao.
2. Xác định giá trị chẩn đoán của từng xét nghiệm: Phosphatse kiềm dịch màng phổi (ALP DMP) và tỉ số ALP dịch màng phổi / huyết thanh (ALP DMP/HT), Lysozyme dịch màng phổi (Lys DMP) và tỉ số Lysozyme dịch màng phổi/ huyết thanh (Lys DMP/HT), Adenosine deaminase dịch màng phổi (ADA DMP) và Interferon gamma dịch màng phổi (INF- γ DMP) trong TDMP do lao.
3. Xác định giá trị chẩn đoán các phối hợp xét nghiệm: ALP, Lysozyme, ADA và INF- γ trong TDMP do lao.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG BỆNH LAO

1.1.1. Lịch sử lao

Lao là một trong những bệnh lâu đời nhất, ước đoán đã tồn tại từ 15.300 đến 20.400 năm trước công nguyên, ngay từ lúc hình thành và phát triển loài người ở các nước có nền văn minh cổ lâu đời như các nước Trung Á, Ấn Độ, Ai Cập, Hy Lạp [23],[43],[44],[50]. Từ Thời Hypocrates (460 – 377 trước công nguyên) cho đến đầu thế kỷ 19, bệnh lao bị hiểu lầm với một số bệnh khác đặc biệt là các bệnh ở phổi, người ta xem bệnh lao là một bệnh không chữa được và là một bệnh di truyền [23],[44].

Năm 1882 nhà bác học người Đức Robert Koch (1843 – 1910) phân lập được vi trùng lao từ mẫu đàm của bệnh nhân lao, chứng minh được lao là bệnh truyền nhiễm, xác định được nguyên nhân của bệnh lao là trực khuẩn, trực khuẩn này được gọi tên là Bacillus Koch viết tắt là BK. Ông cũng đặt ra nguyên tắc kiểm soát bệnh lao trong cộng đồng bằng cách cách ly bệnh nhân xét nghiệm đàm dương tính với vi khuẩn lao [43],[76].

Cho đến nay, không một quốc gia nào, không một dân tộc nào lại không có người nhiễm lao, mắc bệnh lao hay chết vì lao [23],[44].

Ở Việt Nam tài liệu từ thời An Dương Vương đã nói đến bệnh lao. Đến thời Tuệ Tĩnh ở thế kỷ 14 ông cho rằng hư lao không phải là một bệnh, mà bệnh diễn biến lâu ngày thành lao trùng. Hải Thượng Lãn Ông ở thế kỷ 18 nói ho lao là ho lâu ngày và bệnh lao là một bệnh truyền nhiễm.

1.1.2. Dịch tễ học

1.1.2.1. Bệnh lao trên thế giới

Vào đầu thiên niên kỷ mới, lao vẫn còn là bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng nhất, có nguy cơ cao nhất về số lượng người mắc, số người nhiễm bệnh và số người tử vong bất chấp nỗ lực kiểm soát lao tích cực trong nhiều thập niên gần đây.

Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) [105], trong năm 2011, đã ước tính có 8,8 triệu trường hợp lao mới (13% đồng nhiễm với HIV) và 1,1 triệu người chết vì bệnh lao, tần suất mắc lao mới trung bình toàn cầu là 125/100.000 dân, trong đó có gần một triệu người chết không nhiễm HIV và 350.000 chết có HIV dương tính. Tỷ lệ tử vong do lao chiếm 1/4 (25%) trong tổng số tử vong do mọi nguyên nhân khác cộng lại.

Dịch tễ lao khác nhau rất nhiều khi so sánh hai khu vực các nước kinh tế phát triển và các nước đang phát triển.

Hầu hết các ước tính số trường hợp trong năm 2011 xảy ra ở châu Á (59%) và Châu Phi (26%); một tỷ lệ nhỏ bệnh lao xảy ra ở khu vực Đông Địa Trung Hải (7,7%), khu vực châu Âu (4,3%) và khu vực của Châu Mỹ (3%).

Năm quốc gia có số lao mới mắc cao nhất trong năm 2011 là Ấn Độ (2,0 - 2,5 triệu), Trung Quốc (0,9 - 1,1 triệu), Nam Phi (0,4 - 0,6 triệu), Indonesia (0,4 - 0,5 triệu) và Pakistan (0,3 - 0,5 triệu). Ấn Độ chiếm 26% và Trung Quốc chiếm 12% các trường hợp trên toàn cầu [105].

1.1.2.2. Bệnh lao ở Việt Nam

Việt Nam xếp thứ 12 trong số 22 quốc gia có gánh nặng bệnh lao cao nhất thế giới và thứ 14 trong 27 quốc gia có tình hình lao đa kháng và siêu kháng cao [2]. Năm 2014, toàn quốc đã phát hiện 102.070 bệnh nhân lao các thể, tỉ lệ phát hiện là 111,35/100.000 dân; trong đó có 49.934 bệnh nhân lao

phổi AFB (+). So sánh với năm 2013, số bệnh nhân lao phổi mới phát hiện năm 2014 đã giảm 673 bệnh nhân; tỉ lệ điều trị khỏi bệnh nhân lao phổi AFB (+) đạt 89,93%. Tuy nhiên, bệnh lao vẫn xếp vào mức trung bình cao so với toàn cầu. Nguy cơ nhiễm lao hàng năm ở Việt Nam hiện nay là 1,7%, trong đó ở phía Bắc 1,2%, phía Nam 2,2%, khoảng 44% dân số bị nhiễm lao [2].

Lao cũng là một trong hai nguyên nhân thường gặp nhất gây ra TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào. TDMP do lao đứng hàng đầu trong các bệnh lao ngoài phổi (chiếm 39,2% theo thống kê của Viện lao và bệnh phổi) [3],[17].

Theo Lê Kim Đức (2010) khi nghiên cứu thực trạng phát hiện và điều trị bệnh lao ở nông dân tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Thanh Hóa, nhận thấy từ năm 2005 đến 2009, lao màng phổi chiếm tỉ lệ từ 47,5% đến 53,3% trong các thể lao ngoài phổi.

Với các số liệu trên, tình hình dịch tễ bệnh lao ở nước ta xếp vào loại trung bình cao ở khu vực Tây Thái Bình Dương, là khu vực có chỉ số tổng số bệnh nhân lao trung bình trên thế giới.

1.2. TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DO LAO

1.2.1. Định nghĩa

TDMP do lao là một bệnh ở màng phổi gây ra bởi vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) xâm nhập vào màng phổi trên cơ thể đã quá mẫn với các protein của vi khuẩn lao trong lần nhiễm trước đó.

1.2.2. Dịch tễ

- TDMP do lao là một thể lao ngoài phổi rất phổ biến. Theo L.Farer A, TDMP do lao ở Mỹ chiếm 1/5 các trường hợp lao ngoài phổi và có khoảng 1.100 hoặc xấp xỉ 4% trường hợp lao màng phổi mới hàng năm được phát hiện [50],[75]. Ngược lại, hơn 25% bệnh nhân lao phổi ở Burundi được báo

cáo có TDMP. Tại Nam Phi, 20% bệnh nhân lao phổi có TDMP, Tây Ban Nha là 16% [63].

- Ở nước ta theo thống kê của Viện Lao và Bệnh Phổi năm 1981 – 1982, TDMP do lao đứng hàng đầu trong các bệnh lao ngoài phổi (39,2%) và 60 - 70% các nguyên nhân TDMP nói chung [10],[17]. Theo tác giả Trần Hà năm 1985 qua 2974 bệnh nhân đến khám bệnh tại Viện Lao và Bệnh Phổi, TDMP do lao chiếm nhiều nhất (27%) trong các thể lao ngoài phổi. Một nghiên cứu của Ngô Quý Châu thấy trong số những bệnh nhân TDMP vào điều trị tại khoa hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ 1996 đến 2000 thì nguyên nhân TDMP do lao gặp với tỉ lệ cao nhất, chiếm tới 72,3% [3].

1.2.3. Giải phẫu và sinh lý của dẫn lưu màng phổi

Màng phổi gồm năm thành phần tham gia dẫn lưu dịch màng phổi:

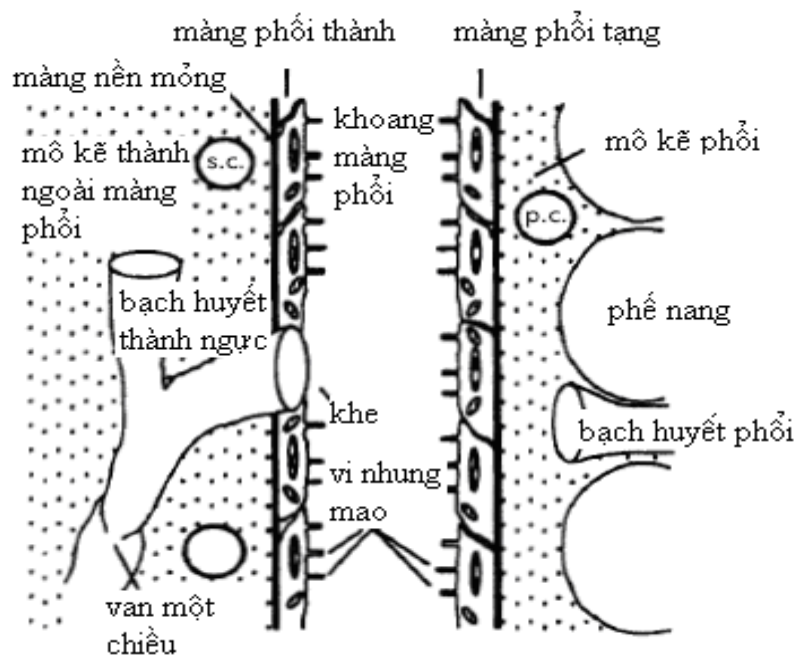
- Hệ thống dẫn lưu lá thành (động mạch liên sườn và vú trong).
- Khoảng mô kẽ lá thành.
- Khoảng kẽ giữa các tế bào mesothelial.
- Khoảng mô kẽ phổi.
- Hệ thống dẫn lưu lá tạng (động mạch phế quản và động mạch phổi).

Khoang màng phổi có chức năng như hệ thống đệm giữa lá thành và lá tạng của màng phổi. Bình thường khoang màng phổi có bề rộng 7-27 μm và chứa khoảng 10-40 ml huyết tương hàm lượng protein thấp. Hầu hết dịch màng phổi được tiết ra từ giương mao mạch của lá thành màng phổi.

Đường dẫn lưu chính của dịch màng phổi qua các mạch bạch huyết lá thành với độ thanh thải gấp 28 lần tốc độ tạo dịch. Bình thường có sự cân bằng động học giữa áp lực keo và áp lực thủy tĩnh, cho phép kiểm soát sự tiết và hấp thu dịch màng phổi.

Sự tích tụ dịch trong khoang màng phổi là hậu quả của bất kỳ nguyên nhân sau:

- Tăng áp lực thủy tĩnh của vi tuần hoàn.
- Giảm áp lực keo của vi tuần hoàn.
- Giảm áp lực trong khoang màng phổi.
- Tăng tính thấm của vi tuần hoàn.
- Giảm dẫn lưu bạch huyết từ khoang màng phổi.
- Thoát dịch từ phức mạc theo đường bạch huyết hoặc do hư tổn giải phẫu của cơ hoành.



Hình 1.1 Cấu trúc giải phẫu của màng phổi

Nguồn: Devita (2001) [45]

1.2.4. Nguyên nhân gây tràn dịch màng phổi

TDMP do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra, trong đó hay gặp hơn cả là TDMP do lao và TDMP do ung thư. Chẩn đoán nguyên nhân đôi khi gặp nhiều khó khăn, tùy theo từng tác giả, có khoảng 15% - 20% TDMP không tìm ra được nguyên nhân sau khi đã làm mọi biện pháp chẩn đoán.

Chẩn đoán nguyên nhân bắt đầu bằng phân tích dịch màng phổi về sinh hóa để xác định đây là TDMP dịch thấm hay tiết dựa vào tiêu chuẩn Light.

Chẩn đoán nguyên nhân TDMP dịch thấm không khó và thường có thể xác định dựa trên các triệu chứng lâm sàng, ví dụ như các triệu chứng lâm sàng điển hình của xơ gan, suy tim, hội chứng thận hư... Thông thường không cần làm thêm xét nghiệm gì nữa để chẩn đoán.

Nếu là dịch tiết, cần làm thêm một số xét nghiệm dịch màng phổi khác tùy theo chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ.

Bảng 1.1: Phân loại TDMP dịch thấm hay tiết theo tiêu chuẩn Light [56],[88]

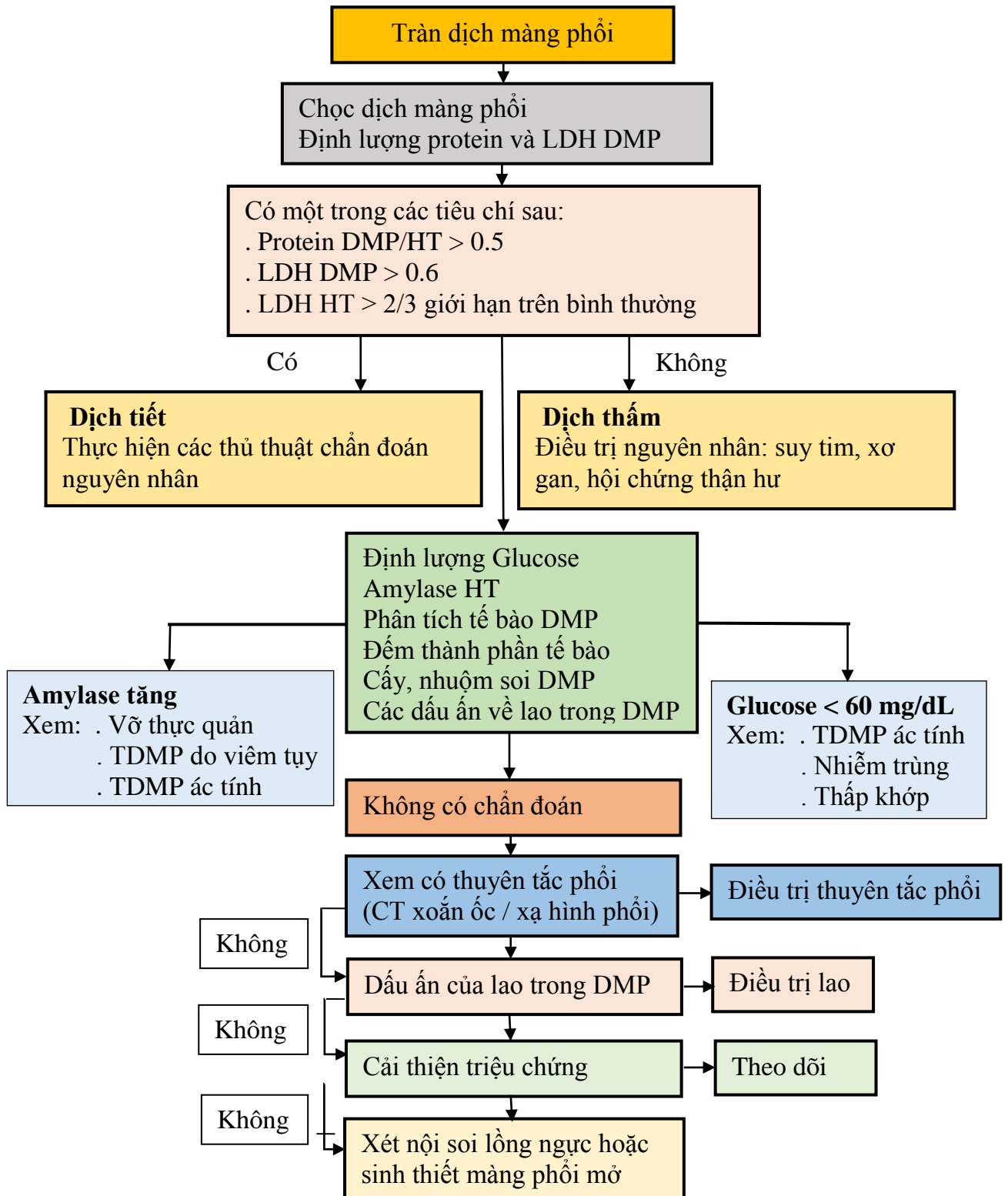
TDMP dịch tiết	TDMP dịch thấm
Khi thỏa mãn ít nhất 1 tiêu chuẩn: + Protein DMP/ protein máu > 0,5 + LDH DMP/ LDH máu > 0,6 + LDH DMP > 2/3 giới hạn trên bình thường của LDH máu.	Khi thỏa mãn cả 3 tiêu chuẩn sau: + Protein DMP/Protein máu < 0,5 + LDH DMP/ LDH máu < 0,6 + LDH DMP < 2/3 giới hạn trên bình thường của LDH máu.

Bảng 1.2: Nguyên nhân gây TDMP [17],[56],[88]:

A/ Tràn dịch màng phổi dịch thấm:
1. Suy tim ứ huyết. 2. Xơ gan. 3. Hội chứng thận hư. 4. Suy thận mãn. 5. Thảm phân phúc mạc 6. Tắc tĩnh mạch chủ trên. 7. Thuyên tắc phổi 8. Dị ứng 9. Ứ nước tiểu màng phổi.

B/ Tràn dịch màng phổi dịch tiết:	
<p>1. Bệnh ác tính:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Di căn. . U trung mô. <p>2. Bệnh nhiễm trùng:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Nhiễm vi trùng. . Nhiễm lao. . Nhiễm nấm. . Nhiễm siêu vi. . Nhiễm ký sinh trùng. <p>3. Thuyên tắc phổi.</p> <p>4. Bệnh tiêu hóa.</p> <ul style="list-style-type: none"> . Áp xe gan/lách. . Viêm tụy cấp. . Thủng thực quản. . Sau phẫu thuật ổ bụng. . Thoát vị hoành . Sau gây xơ chống giãn tĩnh mạch <p>5. Bệnh mạch máu và hệ tạo keo:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Viêm khớp dạng thấp. . Lupus ban đỏ hệ thống . Lupus do thuốc. <ul style="list-style-type: none"> . Hội chứng Sjogren. . Hội chứng Churg – Strauss. . Bệnh tăng bạch cầu hạt Weneger. . Bệnh Lympho tế bào miễn dịch non. 	<p>6. Bệnh màng phổi do thuốc:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Nitrofurantoin . Dantrolene. . Methysergide. . Bromocriptin. . Procarbazine. . Amiodarone. . Phenytoin. . Methotrexat. . Cyclophosphamid. . Penicillamin. <p>7. Hội chứng sau tổn thương tim.</p> <p>8. Nhiễm amiăng phổi</p> <p>9. Bệnh Sarcoidosis.</p> <p>10. Tăng ure máu.</p> <p>11. Hội chứng Demon – Meigs.</p> <p>12. Hội chứng móng vàng.</p> <p>13. Phổi (trapped lung).</p> <p>14. Điều trị bằng tia xạ.</p> <p>15. Bồng điện.</p> <p>16. Tràn máu màng phổi.</p> <p>17. Tổn thương do thầy thuốc gây nên.</p> <p>18. Tràn dịch màng phổi dưỡng chấp.</p> <p>19. Hội chứng quá kích buồng trứng.</p>

1.2.5. Sơ đồ chẩn đoán tràn dịch màng phổi [17], [56]



Sơ đồ 1.1: Tiếp cận chẩn đoán tràn dịch màng phổi

Nguồn: *Harrison's pulmonary and critical care medicine (2010) [55]*

1.2.6. Cơ chế bệnh sinh [3],[17],[23],[50],[76],[88]

TDMP do lao có thể xảy ra tiên phát (sau nhiễm lao từ 6 – 12 tuần) hoặc hậu tiên phát. Có nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của TDMP do lao nhưng tóm lại có các giả thuyết chính sau:

1.2.6.1. Tràn dịch màng phổi do trực khuẩn lao đi vào khoang màng phổi

Với sự hiện diện của miễn dịch trung gian tế bào, trực khuẩn lao sẽ gây kích thích, tăng phản ứng viêm và hình thành nên dịch màng phổi. Cơ sở của giả thuyết này là trong những trường hợp Xquang phổi không có tổn thương nhu mô, cấy dịch màng phổi tìm thấy tổn thương nhu mô trong khoảng 30% các trường hợp và khi sinh thiết màng phổi thì tỉ lệ tìm thấy nang lao khoảng 70%. Nguyên nhân tràn dịch là do lao ngoài phổi di chuyển đến màng phổi bằng đường máu hoặc đường bạch huyết. Tuy nhiên, bản thân sự có mặt của trực khuẩn lao trong màng phổi không đủ để giải thích sự hình thành dịch màng phổi do có nhiều trường hợp bệnh tự khỏi mà không cần phải điều trị gì.

Tình huống khác là do vỡ các ổ bã đậu ở nhu mô vào khoang màng phổi và gây mũ màng phổi do lao vì chúng chứa rất nhiều vi khuẩn lao. Trường hợp này khi chụp Xquang ngực sẽ thấy tổn thương nhu mô phổi.

1.2.6.2. Tràn dịch màng phổi do phản ứng quá mẫn muộn của cơ thể với kháng nguyên của trực khuẩn lao trong khoang màng phổi

Đa số các nghiên cứu cho rằng phản ứng quá mẫn muộn đóng vai trò chủ yếu trong bệnh sinh của tràn dịch màng phổi nguyên phát do lao. Tràn dịch màng phổi là hậu quả của phản ứng miễn dịch giữa protein của trực khuẩn lao với lympho T mẫn cảm, sản sinh ra một số lymphokin làm tăng tính thấm mao mạch màng phổi và làm hoạt hóa các tế bào viêm (như bạch cầu mono, lympho, các nguyên bào sợi của màng phổi). Giả thuyết này giải thích

cho những trường hợp không tìm thấy trực khuẩn lao trong dịch màng phổi hoặc không thấy tổn thương mô bệnh học ở màng phổi. Các bằng chứng ủng hộ giả thuyết này gồm:

- Stead và cộng sự nghiên cứu cho thấy 12/15 bệnh nhân TDMP do lao có tổn thương tập trung ở vùng phổi tiếp giáp với màng phổi. 3 trường hợp còn lại được phát hiện thấy có những tổn thương nhu mô, nhưng các trường hợp này không có tổn thương dưới màng phổi.

- Cây trực khuẩn lao DMP ở hầu hết các trường hợp là âm tính.

- TDMP xuất hiện sau sinh thiết các tổn thương lao tại phổi.

- Allen, Apicells và nhiều tác giả đã nghiên cứu tiêm trực khuẩn lao chết vào gan bàn chân cho lợn hoặc chuột để gây miễn dịch với protein của trực khuẩn lao. Sau 3 - 5 tuần, tiêm vào màng phổi tinh chất tuberculin (PPD) sẽ gây TDMP trong vòng 12 – 48 giờ. TDMP sẽ bị hạn chế nếu động vật được tiêm huyết thanh kháng lympho. Dịch màng phổi có thể xảy ra với các con vật chưa được miễn cảm với trực khuẩn lao nhưng được tiêm các tế bào miễn dịch từ các con vật đã miễn cảm và TDMP không xảy ra ở các con vật đã miễn cảm nếu được truyền huyết thanh kháng lympho bào.

Mặc dù tăng phản ứng quá mẫn muộn đối với protein tuberculin được xem là cơ chế chính gây viêm màng phổi lao, nhưng 1/3 trường hợp lại có kết quả phản ứng tuberculin âm tính. Sự mất phản ứng này của cơ thể đối với protein tinh khiết phát sinh có lẽ do sự ức chế của một số kháng nguyên đặc biệt ngoài phổi. Đôi khi ức chế miễn dịch này có thể là kết quả của tình trạng giảm tương đối các lymphocyte phản ứng – phát sinh của protein tinh khiết trong máu tuần hoàn do chúng tách ra trong khoang màng phổi.

1.2.6.3. Cơ chế tắc dẫn lưu bạch mạch

TDMP còn do tắc dẫn lưu bạch huyết trong lòng ngực khi các hạch trung thất bị lao. Thậm chí còn do vỡ ổ áp-xe lao cạnh cột sống hoặc xương sườn vào khoang màng phổi, trong trường hợp này dịch màng phổi là dịch mủ lao.

1.2.6.4. Đáp ứng viêm tại chỗ

Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy: sau khi tiêm BCG vào khoang màng phổi thì bạch cầu đa nhân trung tính xuất hiện đầu tiên, trong 24 giờ đầu chiếm ưu thế, từ ngày 2- 5 đại thực bào chiếm ưu thế, sau 5 ngày tế bào lympho chiếm ưu thế trong dịch màng phổi mà hầu hết là lympho T. Các tế bào lympho này chủ yếu là TCD4 với tỉ lệ CD4/CD8 = 4,3.

Hoạt động của các tế bào gây độc cũng tham gia với sự góp mặt của CD4 và tế bào diệt tự nhiên. Tế bào diệt tự nhiên tăng trong dịch màng phổi lao.

Các phản ứng viêm tại chỗ của màng phổi được tham gia bởi nhiều tế bào viêm và các cytokine như INF- γ , 1,25 dihydroxyvitamin D, IL-2. Các yếu tố này hấp dẫn và kích thích đại thực bào, tế bào lympho để tiêu diệt trực khuẩn lao. Các nghiên cứu đều nhận thấy rằng:

- Có sự khác biệt giữa tế bào máu ngoại vi và tế bào tại vị trí tổn thương.
- Tỉ lệ lympho T trong dịch màng phổi cao hơn máu ngoại vi
- Tỉ lệ Th chiếm ưu thế trong dịch màng phổi, trong khi đó tế bào máu chủ yếu là Tc và Ts.
- Các lympho T từ dịch màng phổi tiết nhiều cytokine IL-1, INF- γ hơn các lympho từ máu.

- Các tế bào từ dịch màng phổi đáp ứng tăng trưởng lớn hơn các tế bào từ máu khi tiếp xúc với chất PPD dùng trong phản ứng Mantoux.

Nuôi cấy tế bào từ dịch màng phổi, sau đó cho kháng nguyên lao đặc hiệu để kích thích tế bào này tiết ra một số cytokine Th1 đã được nhiều nghiên cứu báo cáo và xác nhận vai trò của miễn dịch tại chỗ trong lao màng phổi rất hiệu quả với sự tham gia của các tế bào bài tiết cytokine để hạn chế sự nhân lên của vi khuẩn.

Các tế bào lympho tiết ra INF- γ , IL-2 kích thích đại thực bào tiêu diệt trực khuẩn lao. Tế bào lympho T trong dịch màng phổi tiết INF- γ có kiểu hình CDW29. Tế bào CDW29 chiếm ưu thế trong lõi của tổ chức hạt.

Nghiên cứu kích thích đa dòng cho thấy tỉ lệ các tế bào dòng Th1 cao, chủ yếu là tế bào nhớ kiểu CD45RA. Các tế bào T nhớ trong dịch màng phổi lao trình diện kiểu hình (phenotyp) CD62L – CD11a phù hợp với các cytokine Th1. Các tế bào đơn thâm nhiễm vào màng phổi chủ yếu là CD4, tế bào TDC45RO trình diện C-C chemokine receptor 5 và receptor 3 cho CXC chemokine. Các chất kết dính tế bào (intercellular adhesion molecule I (CD1) được bộc lộ cho các tế bào nội mô mạch, các chemokine tương tự RANTES (regular and normal T cell expressed and secreted). MIP1a, MIP10 được tìm thấy ở các tế bào màng phổi và nguyên bào sợi. Vai trò của CXCR3 trong việc kiểm soát phản ứng viêm ở lao màng phổi đã được chứng minh trong thực nghiệm với các tế bào lympho T lấy từ màng trong tĩnh mạch rốn.

Tế bào màng phổi bị kích thích bởi INF- γ và TNF- α tiết ra IL-8 và monocyte chemotactic factor – MCP1.

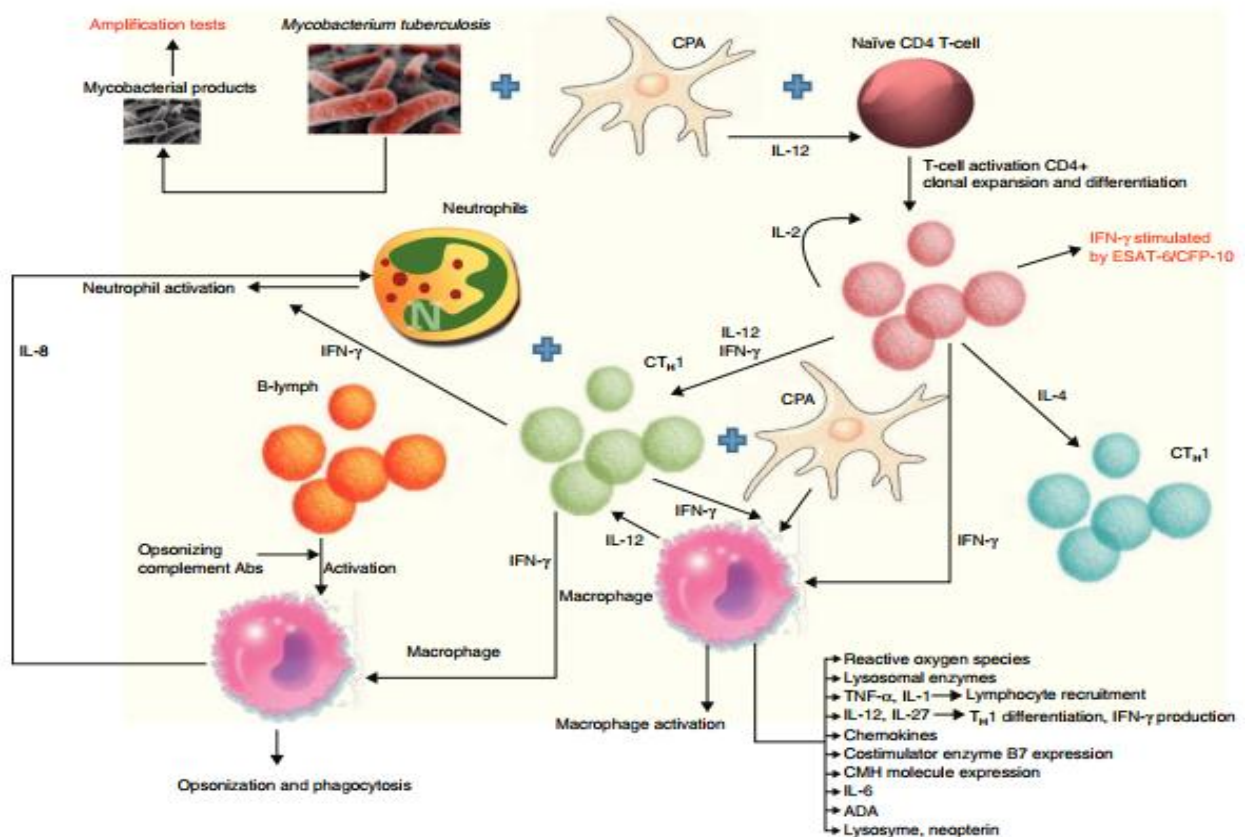
C-C chemokine còn được gọi là yếu tố hoạt hóa monocyte 1 (monocyte chemotactic protein – MCP) có lượng lớn trong dịch màng phổi lao. C-C chemokine là một trong ba thành phần của hóa ứng động cytokine,

bao gồm: C-X-C chemokine, C-C chemokine và C chemokine. Tế bào màng phổi giải phóng ra IL-8 là một phần của C-X-C chemokine. Nồng độ IL-8 rất cao trong dịch màng phổi, ức chế tế bào màng phổi tiết IL-8 sẽ ức chế hóa ứng động bạch cầu. Do vậy, IL-8 dường như là cytokine quan trọng trong các viêm màng phổi cấp. Ở các bệnh màng phổi mãn tính như lao màng phổi thì dịch màng phổi chứa chủ yếu các tế bào đơn nhân.

Protein viêm của đại thực bào (macrophage inflammatory protein – MIP1a) cũng được tìm thấy trong dịch màng phổi lao. Ở những bệnh nhân lao/HIV (+), nồng độ bạch cầu đơn nhân và hai chemokine trên đều thấp hơn ở bệnh nhân lao/ HIV (-).

Tế bào trung biểu mô màng phổi là tế bào có chức năng động, mặt đỉnh tế bào có rất nhiều vi nhung mao. Tế bào màng phổi có khả năng thực bào silic, hạt nhựa, vi khuẩn lao và các vi khuẩn khác, đồng thời giải phóng oxy tham gia vào quá trình oxy hóa. Khi quá trình viêm màng phổi xảy ra, đầu tiên là phản ứng của biểu mô màng phổi sau đó là sự tập trung của các tế bào viêm dưới tác dụng của các cytokine do tế bào biểu mô màng phổi tiết ra, kết quả là tăng tính thấm mao mạch, hấp dẫn các tế bào thực bào từ máu ngoại vi đến ổ viêm.

Tăng tính thấm của màng phổi với protein xảy ra khi tế bào màng phổi tiếp xúc với các kháng nguyên của vi khuẩn (lipopolysaccharid). Tác động qua lại giữa tế bào màng phổi và kháng nguyên giải phóng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF). Yếu tố này là một chất gây tăng tính thấm mao mạch, tăng tính thấm màng phổi với protein.



Hình 1.2. Các dấu ấn sinh hóa và con đường liên quan đến đáp ứng miễn dịch trong tràn dịch màng phổi do lao.

Nguồn: Lucia Ferreiro (2014) [75]

1.2.7. Lâm sàng [2],[15],[17],[49],[75]

1.2.7.1. Tuổi

Nhìn chung TDMP do lao có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng ở trẻ em hay gặp nhất là từ 10 – 15 tuổi và người lớn từ 20 – 40 tuổi. Hiện nay các công trình nghiên cứu khác đều nhận thấy xu hướng TDMP do lao ở lứa tuổi trên 40 chiếm đa số.

1.2.7.2. Giới

Nam thường bị TDMP do lao cao hơn nữ. Theo Trần Văn Sáu tỷ lệ nam mắc bệnh là 63,2%, Lê Hồng Vân là 65%.

1.2.7.3. Các yếu tố thuận lợi

- Trẻ em chưa được tiêm phòng BCG.
- Trẻ em bị lao sơ nhiễm nhưng phát hiện muộn và điều trị chưa đúng.
- Tiếp xúc thường xuyên và trực tiếp với người bệnh lao phổi mạn tính, AFB dương tính.
- Già yếu, suy dinh dưỡng, phẫu thuật, các bệnh mạn tính (đái tháo đường, suy thận, suy tim), thai kỳ.

1.2.7.4. Khởi phát

Menon NK và cs (1964) đã chia diễn biến lao màng phổi thành ba giai đoạn: giai đoạn cấp tính ≤ 28 ngày, giai đoạn bán cấp 28 – 56 ngày và giai đoạn mạn tính hơn 56 ngày. TDMP do lao thường khởi phát cấp tính trong 2/3 trường hợp.

- Cấp tính: bệnh nhân đột ngột đau ngực, sốt cao, khó thở.
- Khởi phát từ từ: bệnh nhân đau ngực âm ỉ trước vài tuần rồi sốt nhẹ về chiều, mệt mỏi, ớn lạnh, khó thở tăng dần.

1.2.7.5. Triệu chứng cơ năng

- Đau ngực: đau nhói hoặc đau âm ỉ ở đáy phổi bên tràn dịch, đau tăng lên khi ho, khi cử động mạnh, khi hít sâu (đau ngực kiểu màng phổi). Đau thường không dai dẳng và giảm đi khi có nhiều dịch trong khoang màng phổi.
- Ho: ho khan từng cơn khi thay đổi tư thế.
- Khó thở: mức độ khó thở nặng nhẹ tùy thuộc số lượng dịch, thường ở mức vừa phải, có khi chỉ có cảm giác mệt mỏi.
- Sốt: bệnh nhân thường sốt từ 38 - 39⁰C nhưng cũng có thể chỉ sốt nhẹ và cảm giác ớn lạnh về chiều.
- Triệu chứng toàn thân: cảm giác mệt mỏi, biếng ăn, sụt cân.

1.2.7.6. Triệu chứng thực thể

- Vẻ mặt bệnh nhân xanh xao hốc hác nhưng lưỡi sạch.
- Sờ mạch nhanh, đếm thấy tần số hô hấp tăng.
- Có thể thấy bên lồng ngực đau giảm hoạt động và có vẻ căng phồng.
- Hội chứng 3 giảm ở đáy phổi

Tùy theo số lượng dịch mà khám thấy giới hạn của hội chứng 3 giảm ở cao hay thấp, thời gian tái hấp thu dịch thay đổi từ 4 – 8 tuần khi chưa điều trị kháng lao và từ 2 – 6 tuần khi có điều trị.

- Tiếng cọ màng phổi

1.2.7.7. Tiến triển tự nhiên của TDMP do lao

TDMP do lao nếu không được điều trị thường tự giới hạn và trở thành lao hoạt động sau này. Patiala J (1954) là người đầu tiên công bố các nghiên cứu về diễn biến tự nhiên của TDMP do lao. Các tác giả theo dõi trên 2816 bệnh nhân TDMP do lao từ 1939 đến 1945, các kết quả cho thấy: 43% người mắc lao trong thời gian theo dõi, thậm chí ngay trong năm đầu tiên đã có khoảng 5% mắc lao hoạt động. Roper WH (1955) theo dõi trong 4 năm 141 bệnh nhân mắc lao tiên phát có TDMP và phản ứng lao tổ da dương tính nhận thấy: hầu hết các trường hợp dịch màng phổi tự hấp thu trong thời gian từ 2 đến 4 tháng và bệnh nhân không còn triệu chứng nhưng 65% trường hợp sau đó xuất hiện tổn thương lao hoạt động. Tỷ lệ mắc lao sau này chiếm 60% ở những bệnh nhân TDMP cấy trực khuẩn lao âm tính và 65% ở những bệnh nhân TDMP cấy trực khuẩn lao dương tính [17],[63]. Sự xuất hiện lao hoạt động sau đó không phụ thuộc vào mức độ tràn dịch cũng như các dấu hiệu tồn dư của TDMP.

Điều trị kháng lao làm giảm tỉ lệ mắc lao tái hoạt động sau TDMP do lao, vì vậy rất cần chẩn đoán sớm và điều trị kháng lao thích hợp cho những bệnh nhân này.

1.2.8. Cận lâm sàng

1.2.8.1. Phản ứng lao tổ da TST (Tuberculin Skin Test)

TST (+) gợi ý mạnh mẽ đến chẩn đoán lao ở những vùng có tần suất nhiễm lao cao nhưng lại có giá trị không cao ở những vùng có tần suất mắc bệnh thấp. Mặc khác, TST (-) cũng không loại trừ chẩn đoán TDMP do lao. TST (-) trong 30% trường hợp TDMP do lao và (-) đến 59% bệnh nhân HIV(+) [11],[43].

1.2.8.2. Tốc độ máu lắng (VS): là một xét nghiệm không đặc hiệu của lao. Trong TDMP do lao, VS thường tăng ở mức vừa phải [3],[50],[76].

1.2.8.3. X-Quang ngực

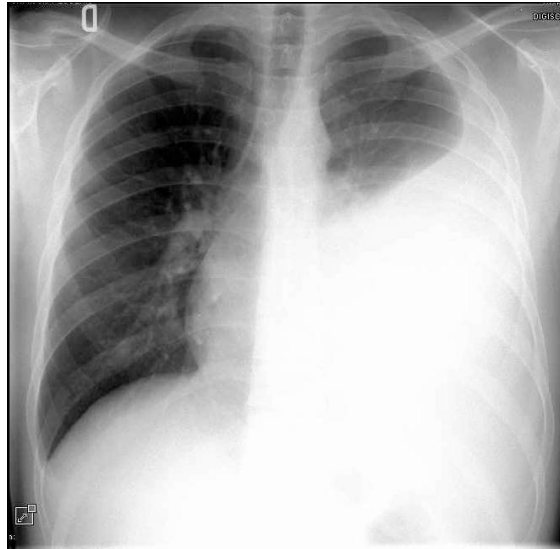
+ Hình ảnh kinh điển của TDMP do lao: mờ đồng nhất, toàn diện, giới hạn trên là đường cong Damoiseau thấp cao tùy lượng dịch.

+ TDMP khu trú: đặc biệt ở vùng liên thùy cho hình ảnh mờ đồng nhất vùng giữa phổi và trên phim nghiêng cho hình ảnh con thoi nằm ngang.

+ Tổn thương nhu mô phổi cộng với tràn dịch có thể phát hiện trên X - quang trong khoảng 1/3 bệnh nhân.

+ Mức độ TDMP: phần lớn ở mức độ trung bình từ 1/3–1/2 phế trường.

Tác giả Trần Văn Sáu qua 92 trường hợp TDMP lao có 50% TDMP phải và 50% TDMP trái [18]. Theo Đặng Thị Hương [7] qua 356 ca lao màng phổi ghi nhận: TDMP phải chiếm 50%, TDMP trái chiếm 46%, TDMP hai bên chiếm 4%. Âu Thanh Tùng khảo sát 31 ca TDMP lao có 61,3% TDMP phải, 38,7% TDMP trái; 9,7% tràn dịch lượng ít, 87,1% trung bình và 3,2% lượng nhiều [25].



Hình 1.3: Xquang phổi của bệnh nhân nam, 18 tuổi, TDMP trái lượng nhiều, không phát hiện tổn thương nhu mô phổi. Chẩn đoán xác định TDMP trái dựa trên sinh thiết màng phổi cho kết quả là mô viêm lao màng phổi.

Nguồn: Richard W. Light (2010)

1.2.8.4. Chọc dịch màng phổi

Chọc dịch màng phổi chẩn đoán cần được thực hiện gần như trên tất cả bệnh nhân có TDMP tự do và bề dày lớp dịch trên 10mm trên X- quang qui ước. Nếu bệnh nhân có bằng chứng suy tim sung huyết, có thể trì hoãn chọc dịch màng phổi sau khi điều trị suy tim. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có TDMP đóng kén hoặc đau ngực kiểu màng phổi hoặc TDMP không đều hai bên thì không nên trì hoãn mà nên chọc dịch màng phổi ngay. Dịch màng phổi được phân tích làm các xét nghiệm sinh hóa, vi sinh.

Dịch tiết [73]: Có lớn hơn hoặc bằng một trong ba đặc điểm sau được chẩn đoán là dịch tiết:

- Protein DMP / Protein máu > 0,5
- LDH DMP /LDH máu > 0,6
- LDH DMP > 2/3 giới hạn trên bình thường của LDH máu.

Đặc điểm của dịch màng phổi trong lao

Màu sắc: Diễn hình màu vàng chanh hơi dính, có trường hợp dịch mới rút ra để một lúc đông lại (có nhiều sợi tơ huyết), cũng có trường hợp màu hồng ($HC > 10.000/mm^3$). Theo Đặng Thị Hương [7]: vàng chanh 88%, đục 4,5%, hồng 7,5%. Theo Nguyễn Ngọc Hùng [6] qua 276 bệnh nhân lao màng phổi thấy màu vàng chanh 81,5%, đục 15,5%, hồng 3%. Âu Thanh Tùng [25] qua 31 ca lao màng phổi có 93,5% dịch vàng chanh, 0% đục, 6,5% hồng.

Tế bào dịch màng phổi

Tổng số bạch cầu trong dịch màng phổi lao thường thấp hơn $5000/\mu l$. Hầu hết bệnh nhân TDMP lao có tỉ lệ tế bào lympho lớn hơn 50% và rất nhiều trường hợp có trên 90% tế bào lympho. Chỉ có 6,7% trong một nghiên cứu gồm 254 bệnh nhân có tỉ lệ tế bào lympho nhỏ hơn 50% [97]. Ở những trường hợp khởi phát dưới hai tuần đầu, tế bào học có thể thấy chủ yếu là bạch cầu đa nhân. Nếu bạch cầu ái toan trong dịch màng phổi $> 10\%$ thì ít nghĩ đến TDMP lao trừ khi bệnh nhân có tràn khí màng phổi hoặc đã chọc dịch màng phổi trước đó. Tỉ lệ tế bào trung mô cũng hiếm khi $> 5\%$ trong TDMP lao [41]. Tế bào học dịch màng phổi chỉ mới chẩn đoán được nguyên nhân lao hoặc ung thư trong khoảng 30% - 46,7% [6],[39],[45].

Xét nghiệm về mặt sinh hoá

- **Protein** [29],[63],[78]: TDMP do lao luôn luôn là dịch tiết với đậm độ protein cao. Trên thực tế, mức độ protein dịch màng phổi thường vượt quá 5g/dL, tỉ lệ protein trong dịch màng phổi/ protein máu $> 0,5$.
- **Glucose:** thường thấp được ghi nhận từ 30 – 100 mg%, thường < 60 mg% [17],[49],[88]. Glucose thấp thường gặp trong lao nhưng không chuyên biệt vì còn gặp trong ung thư, viêm [46],[49],[73].

- **Lactate dehydrogenase (LDH) [73],[88]:** LDH dịch màng phổi dùng để phân biệt dịch thấm và dịch tiết. Hầu hết bệnh nhân thỏa tiêu chí TDMP dịch tiết bằng LDH hơn là protein thường có nguyên nhân TDMP do viêm hoặc do bệnh lý ác tính. LDH dịch màng phổi là chỉ số đáng tin cậy phản ánh mức độ viêm của màng phổi, LDH càng cao, màng phổi bị viêm càng nhiều. Nếu theo dõi LDH dịch màng phổi ngày càng tăng cao, tình trạng viêm màng phổi càng nhiều, cần tiến hành các thủ thuật xâm lấn hơn để chẩn đoán nguyên nhân TDMP. LDH có thể tăng trong dịch màng phổi máu vì hồng cầu chứa một lượng lớn LDH. Mặc dù LDH toàn phần trong dịch màng phổi không mấy hữu ích phân biệt nguyên nhân TDMP dịch tiết nhưng một số nghiên cứu cho thấy LDH isoenzyme có thể giúp phân biệt được. LDH-4 và LDH-5 tăng cao trong TDMP ác tính, tuy nhiên một số nghiên cứu khác cho thấy một phần ba các TDMP ác tính tăng LDH-2 (>35%) và LDH-4, LDH-5 thấp. Hiện nay, LDH isoenzyme chỉ được phân tích trong trường hợp có máu trong dịch màng phổi và lâm sàng nghi ngờ là TDMP dịch thấm. Nếu LDH trong giới hạn của dịch tiết mà protein trong giới hạn của dịch thấm thì đo LDH-1 tăng giúp chỉ ra rằng LDH tăng này là do có máu trong dịch màng phổi.
- **Amylase [3],[17],[73]:** Amylase dịch màng phổi tăng thứ phát sau vỡ thực quản, viêm tụy hay bệnh lý ác tính, không có ý nghĩa trong chẩn đoán lao màng phổi. Nhưng Amylase không được xét nghiệm thường quy vì viêm tụy hay vỡ thực quản chỉ chiếm tỉ lệ khá nhỏ.
- **pH và PCO₂ dịch màng phổi [78],[80],[88]:**

 - pH dịch màng phổi thường trên 7,30 nhưng cũng có thể giảm, 20% trường hợp pH < 7,3. Khi pH dịch màng phổi < 7,2 và PCO₂ tăng cao ở người trẻ thì nghĩ đến nguyên nhân do lao; nếu pH bình thường hoặc kiềm và pCO₂ bình thường có thể loại bỏ nguyên nhân lao.

- pH dịch màng phổi giảm thấp hơn 7,2 trong khoảng 10 trường hợp sau: (1) biến chứng TDMP cận viêm, (2) vỡ thực quản, (3) viêm khớp dạng thấp, (4) viêm màng phổi lao, (5) bệnh màng phổi ác tính, (6) tràn khí màng phổi, (7) toan chuyển hóa, (8) paragonimiasis, (9) viêm màng phổi lupus, (10) urinothorax [88].

- Sự giảm pH dịch màng phổi là do sự tích tụ của acid lactic và carbon dioxide trong dịch màng phổi. pH dịch màng phổi hữu ích nhất giúp chỉ định đặt ống dẫn lưu màng phổi ở bệnh nhân TDMP do viêm. pH giảm chứng tỏ có tình trạng viêm rất cao trong dịch màng phổi. Nhìn chung, pH thấp thường đi kèm glucose thấp. Nếu kết quả pH thấp mà glucose và LDH bình thường thì hầu như chắc chắn kết quả pH là không đúng. Đo pH nên đo trong ống yếm khí có tráng heparin và đo bằng máy đo khí máu động mạch trong vòng một giờ sau lấy mẫu. pH có thể tăng cao giả tạo nếu có khí trong ống nghiệm vì làm mất nhanh carbon dioxide. pH dịch màng phổi có thể thay đổi đáng kể khi có khí cận hay lidocaine trong ống tiêm, trong khi glucose thì không thay đổi.

- Lý do duy nhất đo pCO₂ là để kiểm tra pH dịch màng phổi vì pH thấp thường đi kèm với pCO₂ cao. pCO₂ dịch màng phổi không có giá trị chẩn đoán.

- **Adenosin deaminase (ADA) trong dịch màng phổi:**

ADA là một enzym chiếm ưu thế của lympho T, xúc tác quá trình chuyển đổi của adenosine và deoxyadenosine thành inosine và deoxyinosine. Khi ADA dịch màng phổi trên 47 U/L thì có độ nhạy cao chẩn đoán viêm màng phổi lao [3],[17],[55],[56],[75]. Theo Winterbauer R.H, khi ADA DMP > 70 U/L thì độ nhạy là 98% và độ đặc hiệu là 96% chẩn đoán TDMP do lao [103]. ADA là xét nghiệm nhanh, có độ nhạy cao và rẻ tiền. Mặc dù vậy, người ta cho rằng ADA chỉ có ích lợi trong chẩn đoán phân biệt nguyên nhân

do lao và ung thư mà không có giá trị phân biệt nhiễm lao với các nhiễm khuẩn khác như trong TDMP mũ hay viêm [92],[95].

- **Gamma interferon (INF- γ) [63],[65],[80],[90],[96]:**

INF- γ là một lymphokin được tạo ra bởi lympho T do đáp ứng với kích thích của kháng nguyên. Nhiều nghiên cứu cho thấy định lượng INF- γ trong dịch màng phổi là xét nghiệm giúp chẩn đoán TDMP do lao với độ nhạy cao từ 78 – 100% và độ đặc hiệu từ 95% - 100%.

- **Gamma interferon release assays (IGRA) [3],[59],[88],[106]:**

Thử nghiệm Gamma interferon release assays (IGRA) dựa trên đo lường nồng độ INF- γ được phóng thích từ tế bào T nhạy cảm vào máu ngoại vi hoặc dịch màng phổi đáp ứng cao với các kháng nguyên chuyên biệt của *Mycobacterium* như ESAT-6 và CFP-10. Hiện có hai IGRA là QuantiFERON-TB gold và T-SPOT.TB. Các xét nghiệm này tốt giúp xác định bệnh nhân bị nhiễm lao. Tuy nhiên, các xét nghiệm này ít có giá trị trong việc xác định lao màng phổi. Một nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ INF- γ dịch màng phổi có giá trị ưu việt hơn các IGRA về cả độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán lao màng phổi. IGRA không được khuyến khích cả trong máu hoặc dịch màng phổi để xác định chẩn đoán lao màng phổi.

- **Định lượng protein phản ứng C (C-reactive protein - CRP)[3],[48],[52]:**

CRP là một protein được sử dụng rộng rãi như một dấu ấn của phản ứng viêm và tổn thương tổ chức. Nồng độ CRP được phát hiện trong dịch màng phổi của bệnh nhân TDMP do lao và TDMP cận viêm cao hơn các trường hợp TDMP khác. Theo nghiên cứu của Eduardo và cộng sự đối với bệnh nhân TDMP ưu thế lympho bào thì nồng độ CRP trên 30 mg/l cho hiệu quả chẩn đoán lao với độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 74%, còn khi CRP trên 50 mg/l thì độ nhạy là 45% và độ đặc hiệu là 95% [48].

- **Nồng độ kháng nguyên và kháng thể [3],[17],[59],[75],[88]:**

Đo nồng độ kháng nguyên trực khuẩn lao và kháng thể chuyên biệt kháng protein của trực khuẩn lao trong dịch màng phổi hiện còn đang nghiên cứu. Hai nghiên cứu cho thấy mặc dù nồng độ kháng nguyên cao trong dịch màng phổi lao hơn các dịch màng phổi khác nhưng có quá nhiều chông lấp mà xét nghiệm này hiện nay rất ít sử dụng. Tám nghiên cứu khác cho thấy nồng độ kháng thể kháng protein của trực khuẩn lao trong dịch màng phổi lao cao hơn các dịch màng phổi dịch tiết khác, tuy nhiên nguồn gốc kháng thể có vẻ được sản xuất từ huyết thanh hơn là từ khoang màng phổi trong hầu hết các trường hợp, chỉ có 1 nghiên cứu cho thấy nồng độ kháng thể IgM kháng kháng nguyên trực khuẩn lao A60 trong dịch màng phổi cao hơn trong huyết thanh và cao ở bệnh nhân TDMP lao hơn là TDMP không lao [59]. Nếu khẳng định được kết quả này đo nồng độ kháng thể sẽ hữu ích trong chẩn đoán lao màng phổi.

- **Xét nghiệm vi trùng:**

- *Soi trực tiếp AFB dịch màng phổi:* thường âm tính, theo các tài liệu nước ngoài tỉ lệ soi dương tính < 10% [50],[63],[97]. Theo C.Boutin và J.R Viallat (1986) soi trực tiếp dương tính từ 5-10%. H.L.Phát và cộng sự (1978) tỉ lệ soi dương tính là 5,5%, của Lưu Thị Nhẫn và cộng sự (1984) là 7,5%.

- *PCR lao dịch màng phổi:* là phản ứng chuỗi trùng hợp DNA (deoxyribonucleic acid) nhân tạo của trực khuẩn lao dựa trên cơ sở sự bắt cặp đặc hiệu của hai sợi đơn nucleotic (gọi là mỗi primer) được thiết kế theo nguyên lý bổ sung với đoạn gen đặc hiệu cần phân tích. Nguyên lý của phản ứng là dùng nhiệt độ để tách 2 sợi DNA ra, sau đó cho các nucleotic cùng với sự có mặt của men polymerase đặc hiệu rồi hạ nhiệt xuống, các sợi DNA sẽ nhân lên theo khuôn của sợi DNA gốc. Kết quả tạo ra hàng triệu bản sao từ một DNA rất nhỏ ban đầu [16],[17],[25],[41].

Đối với trực khuẩn lao, kỹ thuật sinh học phân tử được sử dụng rộng rãi nhất là phản ứng PCR khuếch đại gen đích IS 6110. Đoạn IS 6110 là một đoạn DNA chức năng chưa được rõ nhưng người ta phát hiện rằng chỉ thấy IS 6110 ở *Mycobacteria tuberculosis complex* (*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum* và *M.microsti*) còn các loại *Mycobacteria* khác không có đoạn IS 6110 (thường ít gây bệnh ở người). *M.bovis* chỉ có một đoạn IS 6110, còn *M.tuberculosis* thường có nhiều đoạn gen này. Do vậy, đoạn IS 6110 được sử dụng hầu như đặc hiệu để phát hiện *M.tuberculosis* gây bệnh ở người.

Tuy nhiên gần đây một số nghiên cứu phát hiện ra có chủng trực khuẩn lao khuyết IS 6110, nhất là các chủng phân lập ở khu vực Đông Nam Á, Ấn Độ. Những trường hợp này xét nghiệm PCR đơn môi với IS 6110 cho kết quả âm tính giả. Các tác giả gợi ý sử dụng các gen đích khác cho PCR chẩn đoán lao như IS 1081, 23S rDNA.

Ưu điểm của kỹ thuật polymerase đa môi: chỉ cần một lượng nhỏ vi khuẩn (1-3 vi khuẩn/1mm³ bệnh phẩm) đã cho kết quả dương tính và độ đặc hiệu cao; phân biệt được *M.tuberculosis* với các *Mycobacteria* khác; cho kết quả chẩn đoán nhanh (sau 4 - 48 giờ); định hướng được khả năng kháng thuốc một cách nhanh chóng; có thể tiến hành trên nhiều loại bệnh phẩm; giúp tăng cường chẩn đoán lao; tránh bỏ sót chẩn đoán lao; giảm được công việc, thời gian, giá thành cũng như việc tạp nhiễm so với PCR đơn môi.

Hạn chế của kỹ thuật polymerase đa môi: không cho biết vi khuẩn còn sống hay đã chết; rất dễ có dương tính giả khi bị nhiễm lại sản phẩm PCR nếu không tuân thủ chặt chẽ các qui trình kỹ thuật; có thể có âm tính giả do sản phẩm sau khuếch đại có nhiều chất ức chế phản ứng; đòi hỏi cần có phòng xét nghiệm chuyên biệt. Ngoài ra, độ nhạy của kỹ thuật còn phụ thuộc số lượng vi khuẩn, sự phân bố đồng nhất trong bệnh phẩm, sự có mặt của chất ức chế khuếch đại, loại môi, đoạn gen khuếch đại... [17]

PCR có độ nhạy trong khoảng 72 – 92,3% và độ đặc hiệu trong khoảng 70,9 – 100%. Theo Hồ Minh Lý và cs, PCR có độ nhạy 72% và độ đặc hiệu là 100% [12]. Theo Âu Thanh Tùng thì PCR có độ nhạy 35,5% và độ đặc hiệu 65,2% [25]. Theo Quang Văn Trí thì PCR có độ nhạy 5,1% và độ đặc hiệu 97,6% [22].

- *Cấy lao MGIT [17], [88]:*

Quá trình sinh trưởng của trực khuẩn Mycobacteria sẽ tiêu thụ oxy và thải CO₂, người ta sử dụng bộ phận nhận cảm có phát quang để có thể nhận biết được CO₂ do trực khuẩn lao thải ra môi trường (chuyển môi trường từ màu xanh lục sang màu vàng). Sử dụng môi trường lỏng Middlebrook 7H9 đựng trong ống thủy tinh đáy tròn làm môi trường nuôi cấy trực khuẩn lao MGIT (mycobacteria – growth – indicator – tube). Khí oxy hòa tan trong môi trường cấy ảnh hưởng đến sự phát quang của chất huỳnh quang nằm ở đáy ống MGIT. Ống MGIT được cho thêm OADC (oleic acid, albumin, dextrose, catalase) để giúp sự tăng sinh của vi khuẩn Mycobacteria và PANTA (polymycin B, amphotericin B, nalidixic acid, trimethoprim, azlocillin) nhằm giảm sự phát triển của vi khuẩn khác. Thử kháng sinh đồ bằng phương pháp MGIT dựa vào nguyên lý đo độ phát quang của ống nghiệm có chứa các kháng sinh rồi so sánh với độ phát quang của ống chứng để xác định độ nhạy cảm của trực khuẩn lao đối với các loại kháng sinh. Ống MGIT sẽ được đưa vào máy tự động quá trình nuôi cấy, mẫu dương tính hay âm tính sẽ được thông báo nhờ các loại tín hiệu đèn hoặc âm thanh.

Ưu điểm của kỹ thuật nuôi cấy bằng MGIT: cho kết quả chính xác, kết quả dương tính chỉ khi trực khuẩn lao còn sống, cho kết quả ngay cả khi bệnh phẩm có ít vi khuẩn, làm được kháng sinh đồ, thời gian nuôi cấy ngắn hơn nuôi cấy thông thường (2 tuần so với 4-8 tuần), kỹ thuật đơn giản.

Nhược điểm của kỹ thuật nuôi cấy MGIT: kết quả chưa phân biệt được chủng *Mycobacteria* gây bệnh, nhiều công trình nghiên cứu đã nuôi cấy trực khuẩn lao trong dịch màng phổi đều kết luận kết quả dương tính thấp.

Tùy theo tác giả cấy dương tính chỉ khoảng 10 -35% [17],[47],[75]. Theo C.Boutin và J.R Viallat (1986) cấy dương tính 25% [52]. Cấy đàm dương tính 30 – 50% bệnh nhân có cả lao phổi – màng phổi [88]. Cấy mảnh mô màng phổi dương tính khoảng 39 – 65 % [50],[96]. Lưu Thị Nhân và cộng sự (1984) tỉ lệ cấy (+) là 13%.

1.2.8.5. Các xét nghiệm xâm lấn trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi dịch tiết chưa rõ nguyên nhân

Sinh thiết màng phổi mù

Khi lâm sàng và phân tích DMP không thể chẩn đoán được nguyên nhân, cần chỉ định sinh thiết màng phổi bằng kim xuyên da. Kỹ thuật này có ích nhất trong chẩn đoán xác định LMP, ngoài ra còn có thể chẩn đoán được các nguyên nhân khác như: KMP, sarcoidosis, nhiễm nấm, Echinococcosis màng phổi.

Tổn thương lao màng phổi là những nang lao ở trong vùng ngay dưới trung biểu mô. Kết quả sinh thiết thấy nang lao là 50-80% [1],[5],[19],[39],[49],[84],[97]. Ở Việt Nam Bùi Xuân Tám (1980-1986) dùng kim Castelain cho kết quả dương tính là 46% [19] (các bệnh nhân được làm sinh thiết từ một đến hai lần). Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Thị Ngọc Bích [21] (1992) STMP bằng kim Castelain trên 31 bệnh nhân TDMP lượng nhiều, tỉ lệ dương tính của ung thư màng phổi 32,2%, lao màng phổi là 22,5%, vậy tỉ lệ STMP kín dương tính là 55,7%. Lê Khắc Bảo (2005) STMP mù 3 lần giúp tăng tỉ lệ chẩn đoán (+) lao màng phổi từ 47,5% (lần 1) lên 60% (lần 2) và 62,5% (lần 3) [1].

Cấy mẫu sinh thiết màng phổi trên môi trường Loweinstein cho kết quả dương tính là 55 -80%. Nếu cấy mẫu sinh thiết màng phổi trên ba mẫu tỉ lệ dương tính >80% [50].



Hình 1.4. Sinh thiết màng phổi mù bằng kim Abram

Nguồn: Lê Hồng Vân (2009)[26]

Chải màng phổi: là một kỹ thuật giúp chẩn đoán tế bào học, được áp dụng chủ yếu để chẩn đoán KMP, hiệu quả chẩn đoán ung thư đạt từ 87% đến 97% [30],[32],[45].

Sinh thiết dưới hướng dẫn hình ảnh (Image-Guided Pleural Biopsy [30],[50],[63],[88]

Ở bệnh nhân TDMP hướng ác tính, sinh thiết dưới hướng dẫn CT có thể thay thế sinh thiết màng phổi mù xuyên thành ngực. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 50 bệnh nhân tràn TDMP hướng ác tính mà tế bào học âm tính, tỉ lệ xác định chẩn đoán qua sinh thiết dưới hướng dẫn CT (độ nhạy 87%) cao hơn sinh thiết màng phổi mù (độ nhạy 47%). Trường hợp TDMP lượng ít hay khu trú hay chỉ có dày màng phổi thì sinh thiết dưới hướng dẫn CT là lựa chọn tốt hơn cả. PET CT có thể giúp gia tăng chẩn đoán bằng cách giúp gợi ý vị trí tổn thương nghi ác tính và chọn lựa mô đích để sinh thiết.

Sinh thiết màng phổi qua soi lồng ngực [3],[17],[30],[50],[63]: cho phép quan sát trực tiếp và sinh thiết đúng vị trí tổn thương màng phổi, áp dụng chủ yếu để chẩn đoán KMP, có hiệu quả chẩn đoán đến 95%. Tuy nhiên,

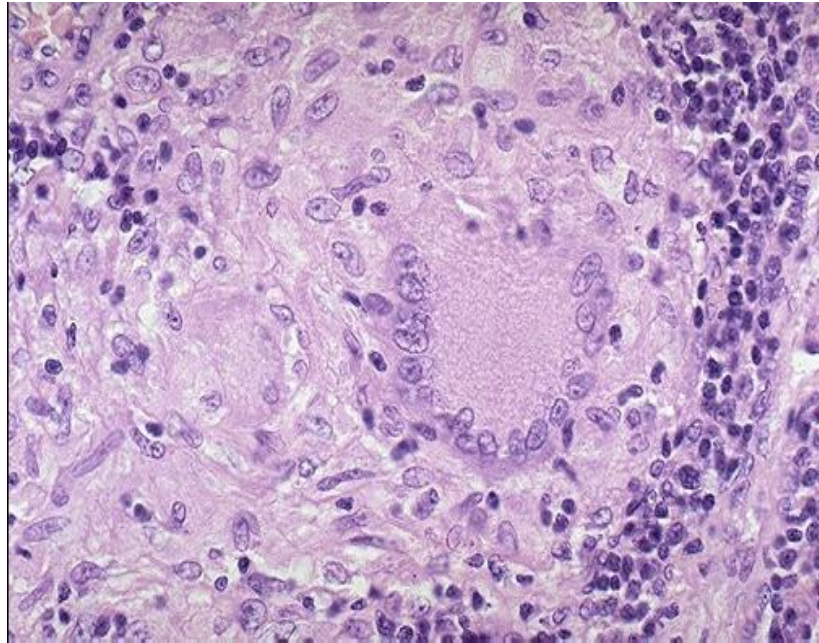
nhược điểm của phương pháp này chính là độ xâm lấn lớn và giá thành xét nghiệm cao. Sinh thiết màng phổi qua nội soi lồng ngực giúp tăng tỉ lệ cấy *M.tuberculosis* lên 76% so với cấy mảnh mô màng phổi qua sinh thiết bằng kim Abram là 48%.

Sinh thiết màng phổi mở [17],[63],[88],[96]

Sinh thiết màng phổi trực tiếp qua mở lồng ngực giúp nhìn thấy tổn thương màng phổi rõ ràng nhất và mẫu mô màng phổi được lấy tốt nhất. Ngày nay, nội soi lồng ngực là phương pháp ít xâm lấn hơn đã dần thay thế mở lồng ngực. Chỉ định chính để sinh thiết màng phổi mở là TDMP chưa rõ nguyên nhân còn đang diễn tiến mà không thể tiếp cận hay không tìm được nguyên nhân dù đã nội soi lồng ngực. Trong quá khứ, sinh thiết màng phổi mở được dùng để chẩn đoán u trung biểu mô ác tính của màng phổi (mesothelioma), nhưng hiện nay, hầu hết các trường hợp này đều được chẩn đoán bằng nội soi lồng ngực.

Nội soi màng phổi hay phẫu thuật lồng ngực nội soi có video (Video-assisted Thorascopic Surgery – VATs) [3],[17],[88]

Nội soi màng phổi giúp chẩn đoán nguyên nhân TDMP sau khi đã phân tích dịch màng phổi và sinh thiết màng phổi mà vẫn không ra chẩn đoán. Trong nhiều trường hợp, đặc biệt ung thư xâm lấn màng phổi, nội soi màng phổi ưu thế và có thể thay thế sinh thiết màng phổi vì khả năng chẩn đoán cao hơn và có thể xơ hóa màng phổi cùng lúc. Nội soi màng phổi có thể thực hiện bởi bác sĩ nội khoa hô hấp với gây tê tại chỗ và tiền mê tĩnh mạch để có thể nhìn trực tiếp vào khoang màng phổi, lấy mảnh mô màng phổi và bơm xơ hóa màng phổi. Nội soi màng phổi thực hiện bởi nhà ngoại khoa lồng ngực thường dùng VATs dưới gây mê toàn thân, thông khí phổi một bên bằng nội khí quản hai nòng và cho phép thực hiện thủ thuật hay phẫu thuật phổi – màng phổi lớn hơn.



Hình 1.5. Hình ảnh nang lao với hoại tử bã đậu, sự hiện diện của tế bào biểu mô và đại bào Langhans

Nguồn: Luna JAC (2004) [76]

1.3. NGUỒN GỐC, ĐẶC ĐIỂM, VAI TRÒ, TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC CỦA PHOSPHATASE KIỀM, LYSOZYME, ADENOSINE DEAMINASE VÀ INTERFERON GAMMA

1.3.1. Phosphatase kiềm (ALP) và ALP DMP/HT

1.3.1.1. Nguồn gốc và đặc điểm phân bố

Phosphatase kiềm là một nhóm các enzyme chủ yếu tìm thấy ở gan (isoenzyme ALP-1) và xương (isoenzyme ALP-2). Ngoài ra còn có một lượng nhỏ sản xuất bởi các tế bào niêm mạc ruột (isoenzyme ALP-3), nhau thai, và thận (trong ống thận gần) [36]. Lượng ALP máu là tổng lượng phosphatase kiềm được giải phóng từ các mô vào máu. Như tên của nó, enzym này hoạt động tốt nhất ở độ pH kiềm (pH 10), và do đó các enzym tự nó không hoạt động trong máu. Phosphatase kiềm hoạt động bằng cách chia tách ra phospho (một khoáng chất axit) tạo ra một độ pH kiềm [74],[91].

1.3.1.2. Các tình trạng làm tăng /giảm ALP [36]:

Phosphatase kiềm huyết thanh tăng có thể là do:

+ Gan tắc nghẽn / ứ huyết:

- Thuốc ngừa thai dạng uống
- Tắc nghẽn tụy
- Viêm gan/ mononucleosis/ CMV
- Suy tim
- Ký sinh trùng
- Bệnh ác tính liên quan đến gan

+ Bệnh sụn / xương:

- Bệnh Paget's
- Herpes zoster (Shingles)
- Cường giáp
- Tăng hoạt động tuyến cận giáp (hyperparathyroidism nguyên phát, hyperparathyroidism thứ phát do bệnh thận, nhuyễn xương, kém hấp thu)
- Còi xương - thiếu hụt vitamin D
- Chữa bệnh gãy xương, xương tăng trưởng nhanh chóng sau một gãy xương, ung thư xương như sarcoma sụn, nhuyễn xương và bệnh Paget.

- Điều trị loãng xương

- Tăng năng vỏ thượng thận (Adrenal cortical hyperfunction)

+ Tình trạng không phải bệnh xương và gan:

- Là một phần bình thường cuối thai kỳ vì nhau thai sản xuất ALP (gấp 2 lần bình thường)
- Amyloidosis
- Mô hạt (granulation tissue)
- Viêm tiêu hóa (bệnh viêm ruột: viêm đại tràng, Crohn, loét)

- Nhiễm trùng huyết
- Sarcoidosis.
- Viêm khớp dạng thấp.
- Một số ung thư như Hodgkin's lymphoma, ung thư sản phụ khoa.
- Tổn thương mô cấp tính tim hay phổi (nhồi máu cơ tim hoặc nhồi máu phổi).

Phosphatase kiềm cao hầu như luôn đòi hỏi thêm xét nghiệm khác để xác định nguyên nhân. Ví dụ, xét nghiệm men gan để kiểm tra tính toàn vẹn của gan, chụp X-quang hoặc hình ảnh xương xem có bất thường xương. Hoặc xét nghiệm ALP-1 và ALP-2 xem phosphatase kiềm tăng do gan hay xương, hoặc ở nơi khác.

Phosphatase kiềm huyết thanh giảm có thể là do:

- Kẽm thiếu hụt.
- Suy giáp hypothyroidism.
- Thiếu hụt Vitamin C/ Bệnh hoại huyết.
- Thiếu axit folic.
- Thừa Vitamin D.
- Giảm phospho (hypophosphatasia)
- Bệnh celiac.
- Suy dinh dưỡng với đồng hóa protein thấp (bao gồm acid dạ dày thấp/ giảm chlor hypochlorhydria).
- Thiếu năng tuyến cận giáp.
- Thiếu máu ác tính
- Thiếu Vitamin B6

Phosphatase kiềm cũng là một trong các dấu ấn sinh hóa được tìm thấy trong dịch màng phổi. ALP là enzyme có nguồn gốc từ màng tương bào và có chức năng sinh lý không rõ.

Bình thường: 50-75 mg/dl

1.3.1.3. Nghiên cứu ALP trong và ngoài nước

- **Ngoài nước**

- Salimuddin Aziz và cộng sự - Pakistan, 1992 – nghiên cứu trên 60 bệnh nhân nhận thấy tỉ số ALP DMP/HT cao hơn (0.43) trong dịch màng phổi ác tính (0.20) hay dịch màng phổi do xơ gan (0.25).

- Lone Mushtag A và cộng sự (2003) [74] nghiên cứu 101 bệnh nhân TDMP trong 2 năm nhận thấy với ALP > 75 mg/dL gặp trong TDMP dịch tiết trong khi ALP < 75 mg/dL gặp trong TDMP dịch thấm, tuy nhiên ALP không giúp phân biệt TDMP do lao với các nguyên nhân TDMP dịch tiết khác.

- Ashish Anantrao Jadhav và cộng sự năm 2009 [60], ở Ấn Độ - quốc gia đứng thứ 1/22 quốc gia có chỉ số lao cao nhất thế giới, trong đó có Việt Nam đứng ở vị trí 12/22 – nghiên cứu trên 60 bệnh nhân tràn dịch màng phổi nằm viện, nhận thấy rằng ALP DMP và tỉ số ALP DMP/HT có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP không lao. Với điểm cắt ALP DMP là 71 UI/L thì độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 80%, với điểm cắt tỉ số ALP DMP/HT là 0.51 thì độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 86.66%.

- Bansal P và cs (2010) [83], Ấn Độ, nghiên cứu trên 250 bệnh nhân TDMP lao thấy 90% các trường hợp gia tăng ALP.

- Irene Tsilioni và cộng sự (Hy Lạp – 2011) [58] nghiên cứu trên 60 bệnh nhân nhận thấy ALP và ADA tăng cao có ý nghĩa thống kê trong dịch màng phổi cận viêm và dịch màng phổi lao so với dịch màng phổi ác tính. Độ nhạy lần lượt là 54,7%, 98.1% và độ đặc hiệu là 83.3%, 84%.

- Mahmoud và cộng sự (Ai Cập - 2014) [77] nghiên cứu D-Dimer và ALP trong dịch màng phổi trên 100 bệnh nhân TDMP cả dịch thấm và dịch tiết, nhận thấy rằng ALP DMP tăng cao có ý nghĩa thống kê trong TDMP dịch

tiết ($p < 0.001$) và tăng cao trong TDMP do lao hơn tràn dịch không do lao (130.14 ± 41.12 vs 66.77 ± 22.24 , $p < 0.001$).

- **Trong nước**

Hiện chưa có nghiên cứu nào về Phosphatase kiềm trong dịch màng phổi ở Việt Nam.

1.3.2. Lysozyme và Lys DMP/HT

1.3.2.1. Nguồn gốc, đặc điểm cấu tạo và phân bố

Lysozyme được Alexander Fleming phát hiện năm 1922. Gọi là lysozyme vì lyso có nghĩa là khả năng ly giải và zyme có nghĩa là 1 enzyme [37],[42].

. *Cấu tạo và phân bố*: lysozyme người (human lysozyme) là 1 protein được mã hóa bởi 1 gen trên chromosome 12. Lysozyme là một protein gây ly giải vi khuẩn, có trọng lượng phân tử thấp, protein này hiện diện với nồng độ cao và được phân bố rộng rãi ở nhiều mô và dịch khác nhau bao gồm: gan, sụn khớp, nước bọt, nước mắt [51]... Klockars và cs phát hiện lysozyme tích tụ trong các tế bào như bạch cầu hạt (granulocyte), bạch cầu đơn nhân (monocyte), đại thực bào (macrophage) và tủy xương [67].

. *Nguồn gốc và vai trò của lysozyme*: [51],[68] lysozyme liên quan đến hầu hết các tình trạng viêm gọi là đáp ứng viêm chung. Nhận thấy trong lao màng phổi, cả trên in vivo và in vitro đều có sự chuyển bạch cầu đơn nhân thành đại thực bào và tế bào biểu mô cùng với sự gia tăng tương ứng lượng lysozyme, nhưng lysozyme không được phát hiện trong bất kỳ tế bào lympho - tế bào ưu thế trong lao màng phổi - nào. Khả năng diệt vi sinh vật của những tế bào này gia tăng nhanh chóng, hoạt hóa đại thực bào và các tế bào biểu mô trưởng thành có khả năng diệt trực khuẩn lao. Vì vậy, lysozyme có vai trò là đồng yếu tố (cofactor) ức chế sự phát triển của trực khuẩn lao.

1.3.2.2. Các tình trạng làm tăng/giảm Lysozyme và Lys DMP/ HT

Ngoài gia tăng trong dịch màng phổi lao, lysozyme cũng có nồng độ cao trong các TDMP do viêm nhiễm khác như: mũ màng phổi, TDMP cận viêm. Điều này làm giảm độ đặc hiệu của lysozyme trong chẩn đoán lao màng phổi [70],[85]. Lysozyme không đặc hiệu cho nhiễm trùng và có thể gia tăng trong một số TDMP ác tính [79].

Tỉ số Lysozyme DMP/ HT gợi ý có sự sản xuất lysozyme tại chỗ trong khoang màng phổi, tỉ số Lysozyme DMP/HT cao thể hiện lysozyme được sản xuất gia tăng trong dịch màng phổi [88]. Nhiều nghiên cứu đã khảo sát vai trò tỉ số này có giá trị trong chẩn đoán lao màng phổi.

1.3.2.3. Các nghiên cứu Lysozyme và Lys DMP/HT trong và ngoài nước

- **Ngoài nước**

Klockars và cs (1976) [67] lần đầu tiên mô tả rằng nồng độ lysozyme trong dịch màng phổi cao đáng kể ở những bệnh nhân lao màng phổi so với những bệnh nhân ung thư phổi hay ung thư di căn phổi. Họ cũng chỉ ra rằng tỉ số Lys DMP/ HT cao đáng kể so với TDMP do những nguyên nhân khác. Trong một nghiên cứu của Klockars và cs [85] Lysozyme DMP > 18.0 mg/l, tỉ số Lys DMP/ HT >1.5 gợi ý đến chẩn đoán lao màng phổi.

Yuji Moriwaki và cs [79] nghiên cứu trên 51 bệnh nhân nhận thấy với giá trị ngưỡng là 12 mg/L thì Lysozyme DMP có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 83%, giá trị tiên đoán dương 88%.

Asseo và cs [37] chỉ ra rằng lượng Lysozyme trong dịch màng phổi lao cao đáng kể và có ý nghĩa thống kê so với dịch màng phổi ác tính, tất cả bệnh nhân lao màng phổi đều có tỉ số Lys DMP/ HT > 1.0.

Verea Hernando và cs [99] nghiên cứu trên 141 bệnh nhân xác lập tỉ số Lys DMP/ HT > 1.2 hữu ích trong phân biệt nguyên nhân TDMP, với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 94,9%, giá trị tiên đoán dương là 94,7%, giá trị tiên đoán âm là 100%, độ chính xác (accuracy) 97,3%.

Valdes và cs [96] nghiên cứu trên 405 bệnh TDMP nhận thấy tỉ số Lys DMP/HT tăng có ý nghĩa trong lao màng phổi, với giá trị ngưỡng Lys DMP/HT = 1,1 thì độ nhạy là 67,3%, độ đặc hiệu là 90,3%.

Mishra và cs [44] nghiên cứu trên 71 bệnh nhân TDMP nhận thấy với giá trị ngưỡng Lys DMP/HT = 1,1 thì độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 33,3%.

Với giá trị ngưỡng Lys DMP/HT = 1,7, Villena [102] nghiên cứu trên 228 bệnh nhân thì Lys DMP/HT có độ nhạy 72%, độ đặc hiệu là 92%.

- **Trong nước**

Báo cáo của Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ và cs [8] tại Hội thảo khoa học Hội Nội khoa Việt Nam khu vực phía nam ngày 12 tháng 11 năm 2005 về vai trò của Lysozyme trong chẩn đoán TDMP do lao. Nghiên cứu trên 165 bệnh nhân TDMP với 56 ca lao màng phổi cho thấy tỉ số Lysozyme DMP/ HT > 1.2 có độ nhạy 85,71% và độ đặc hiệu 61,47%, giá trị tiên đoán dương là 50%, giá trị tiên đoán âm là 90,77% cho chẩn đoán lao, và khi chọn giá trị ngưỡng Lys DMP/HT = 1,7 thì tác giả này ghi nhận độ nhạy là 69,6%, độ đặc hiệu là 76,5% [9]. Lys DMP không được báo cáo trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu của Cao Xuân Thục [24] năm 2007 về vai trò của Lysozyme và Interferon gamma trong dịch màng phổi cho thấy Lysozyme có độ nhạy là 55,10%, độ đặc hiệu là 93,75%, giá trị tiên đoán dương là 87,10%, giá trị tiên đoán âm là 73,17%; INF- γ có độ nhạy 93,88%, độ đặc hiệu 100,00%, giá trị tiên đoán dương là 100,00 %, giá trị tiên đoán âm là 95,52%.

1.3.2. Adenosine deaminase

1.3.3.1. Nguồn gốc và đặc điểm phân bố

Adenosine deaminase (ADA), một enzyme chiếm ưu thế trong tế bào lympho T, xúc tác quá trình chuyển đổi của adenosine và deoxyadenosine thành inosine và deoxyinosine. ADA có hai hình thức phân tử, ADA1 và ADA2. ADA1 được tìm thấy trong tất cả các tế bào và nó hoạt động mạnh nhất trong tế bào lympho và bạch cầu đơn nhân trong khi ADA2 chỉ được tìm thấy trong bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Hầu hết các ADA trong dịch màng phổi lao là ADA2 mà dường như nghịch lý là ADA1 xuất phát từ tế bào lympho và tế bào lympho lại chiếm ưu thế trong dịch màng phổi lao. Điều này cho thấy rằng ADA dịch màng phổi có nguồn gốc từ mô màng phổi hơn là từ các tế bào trong dịch màng phổi. ADA2 chiếm ưu thế trong lao màng phổi, tỉ lệ lên đến 88% tổng số ADA hoạt động, trong khi đó ADA1 tăng cao ở bệnh nhân mũ màng phổi, tỉ lệ lên đến 70% tổng số ADA hoạt động. Do vậy, ADA2 hiệu quả hơn trong chẩn đoán lao màng phổi [17],[75],[103],[104],[108],[109].

Mặc dù tỉ lệ của ADA1/ADA2 dưới 0.42 gia tăng nhẹ độ nhạy và độ đặc hiệu của việc đo lường nồng độ ADA trong chẩn đoán viêm màng phổi lao, việc đo lường các isoenzymes của ADA là không cần thiết trong phần lớn các trường hợp [66].

1.3.3.2. Các tình trạng làm tăng/giảm Adenosine deaminase [95]

Men ADA được tìm thấy trong hầu hết các tế bào, nhưng vai trò của nó liên quan đến sự tăng trưởng và phân bào của tế bào lympho (đặc biệt là tế bào lympho T), vì vậy ADA được coi là một chất chỉ điểm miễn dịch tế bào (bao gồm phản ứng quá mẫn muộn).

Định lượng ADA trong dịch màng phổi là phương pháp dễ dàng và ít tốn kém để xác định chẩn đoán lao màng phổi. Một nghiên cứu cộng gộp từ

63 nghiên cứu với 2796 bệnh nhân bị viêm màng phổi lao và 5297 TDMP không lao cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của ADA trong chẩn đoán lao màng phổi là 92% và 90% với positive likelihood ratio là 9,03, negative likelihood ratio là 0,10, và odd ratio là 110.08 [47]. Nồng độ ADA cũng gia tăng trong dịch màng phổi lao ở bệnh nhân HIV ngay cả với số lượng tế bào CD4 rất thấp. Giá trị ngưỡng của ADA dịch màng phổi được chấp nhận rộng rãi là 40 và 45U/L [54],[59],[71],[110]. Nồng độ ADA càng cao, khả năng chẩn đoán lao màng phổi càng chính xác và ngược lại nồng độ ADA càng thấp thì càng ít nghĩ đến lao màng phổi [87].

Một bệnh phổi khác cũng làm gia tăng nồng độ ADA dịch màng phổi là viêm mủ màng phổi [17],[47],[49]. Khoảng 1/3 TDMP cận viêm và 2/3 mủ màng phổi có nồng độ ADA vượt quá 40 U/L. Tuy nhiên, TDMP do lao và TDMP cận viêm có thể dễ dàng phân biệt trên lâm sàng và TDMP cận viêm gia tăng chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính thay vì gia tăng lympho bào trong dịch màng phổi lao. Nếu kết hợp với tỉ số bạch cầu lympho và neutrophil trong dịch màng phổi > 0.75 thì càng gia tăng độ đặc hiệu của ADA trong chẩn đoán lao màng phổi [78],[93]. Nồng độ ADA còn tăng cao nhưng ít gặp hơn trong dịch màng phổi do ung thư (đặc biệt là u lympho, ung thư biểu mô phế quản, u trung biểu mô màng phổi mesothelioma), bệnh truyền nhiễm (ví dụ như mycoplasma và viêm phổi do chlamydia, nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân, bệnh brucella, sốt Q, paragonimiasis, histoplasmosis) và các bệnh mô liên kết như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống. Light RW [88] đã đề xuất khả năng chẩn đoán TDMP do lao cao khi bệnh nhân có lâm sàng nghi ngờ lao và nồng độ ADA dịch màng phổi trên 70 UI/L. Để giảm dương tính giả, nhiều nghiên cứu cho thấy isoenzyme ADA2 làm tăng độ đặc hiệu từ 91% lên 96% [109], tuy nhiên xét nghiệm này

đắt tiền và không được khuyến cáo dùng thường qui [48]. Cách tiếp cận khác là phối hợp ADA với các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng khác.

Nồng độ ADA dịch màng phổi trong lao màng phổi ở người Châu Á thấp hơn so với Châu Âu; vì vậy, có thể loại trừ lao màng phổi nếu nồng độ ADA dịch màng phổi < 40 UI/L ở bệnh nhân không bị suy giảm miễn dịch và không phải là người Châu Á [17],[89].

Nồng độ ADA dịch màng phổi có thể được dùng để loại trừ chẩn đoán lao màng phổi ở bệnh nhân TDMP chưa rõ nguyên nhân. Ferrer và cộng sự theo dõi 40 bệnh nhân bị TDMP chưa rõ chẩn đoán có nồng độ ADA dịch màng phổi dưới 43U/L trong 5 năm và không trường hợp nào phát triển bệnh lao [49]. TDMP ưu thế lympho bào không do lao thường có nồng độ ADA dịch màng phổi dưới 40U/L. Castro và cộng sự đo nồng độ ADA trên 410 trường hợp TDMP không do lao ưu thế lympho bào và thấy rằng chỉ có 7 trường hợp (1,7%) ADA trên 40 UI/L [47].

Nồng độ ADA dịch màng phổi sẽ vẫn ổn định trong quá trình vận chuyển nếu thêm chất bảo quản vào dịch màng phổi. Miller và cộng sự chỉ ra rằng chỉ cần thêm 0.10 ml hỗn hợp gồm 50% glycerol và 50% ethylene glycol vào ống nghiệm 1ml giúp duy trì nồng độ ADA trong dịch màng phổi ổn định. Nồng độ ADA vẫn không thay đổi cho dù mẫu được gửi bằng đường hàng không trong nước đá khô hoặc mẫu được gửi qua đường bưu điện. Nếu dịch màng phổi được duy trì ở nhiệt độ môi trường xung quanh mà không cần chất bảo quản, nồng độ ADA sẽ giảm tuyến tính. Nồng độ ADA ổn định trong thời gian dài nếu bảo quản dịch màng phổi đông lạnh ở -70 °C [17].

1.3.3.3. Nghiên cứu Adenosine deaminase trong và ngoài nước

- **Ngoài nước**

Nghiên cứu vai trò của ADA trong chẩn đoán TDMP lao lần đầu tiên được Piras và cộng sự thực hiện năm 1978 trên 54 bệnh nhân, cho kết quả độ

nhạy và độ đặc hiệu là 100%, với giá trị ngưỡng của ADA là 39 U/l, giá trị trung bình của bệnh nhân là $83,04 \pm 25,51$ U/l.

Aoki Y và cộng sự [34] (1994) nghiên cứu trên 39 bệnh nhân thấy với ADA ≥ 45 U/l thì độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu 75%.

Năm 2001, Sharma và cộng sự [92] khảo sát trên 75 bệnh nhân, sử dụng giá trị ngưỡng 35U/l, độ nhạy là 67% và độ đặc hiệu 83%, nhưng nếu nâng giá trị ngưỡng lên 100 U/l thì độ đặc hiệu tăng lên 100%, trong khi độ nhạy chỉ còn 40%.

Năm 2003, Lima và cộng sự [41] thực hiện nghiên cứu trên 45 bệnh nhân, cho kết quả độ nhạy 68% và độ đặc hiệu 72% với giá trị ngưỡng 40 U/l.

Một phân tích tổng hợp (meta analysis) của 40 bài nghiên cứu, được thực hiện bởi Goto và cộng sự [53] năm 2003, cho thấy độ đặc hiệu của ADA thay đổi từ 47 đến 100%, và độ nhạy thay đổi từ 50 đến 100%.

Nghiên cứu cộng gộp khác của Liang QL và cs (2008) [71] của 63 bài nghiên cứu, trên 8036 bệnh nhân, cỡ mẫu trung bình là 138 (từ 28 – 600), nhận thấy ngưỡng trung bình ADA > 40 U/L có độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình lần lượt là 92% (dao động từ 47 đến 100%) và 90% (dao động từ 41 đến 100%).

Thuc X. Cao, William M. Vollmer và cs [94] (2014) nghiên cứu trên 187 bệnh nhân TDMP lao nhận thấy ADA có độ nhạy 93,4% và độ đặc hiệu 76,4%.

Nghiên cứu cộng gộp của Gui X và cs [55] (2014) từ 110 nghiên cứu gồm 865 TDMP lao và 1379 TDMP không lao nhận thấy ADA có độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 88%.

Amir Suleman và cs [29] (2016) nghiên cứu trên 160 bệnh nhân cho thấy ADA có độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 77%.

Nhiều nghiên cứu còn so sánh giá trị của ADA với sinh thiết màng phổi, PCR lao DMP, và nhiều xét nghiệm sinh hóa khác, đặc biệt là IFN- γ .

- **Trong nước**

Báo cáo của Lê Hồng Vân (2009) [26] nghiên cứu ADA và IFN- γ trên 100 bệnh nhân tại khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy với giá trị ngưỡng ADA là 34 U/L thì ADA DMP có độ nhạy 93,9%, độ đặc hiệu 97%, giá trị tiên đoán dương 93,9%, giá trị tiên đoán âm là 97%.

Năm 2012, Nguyễn Năng Viện [27] đã nghiên cứu giá trị chẩn đoán của ADA trong LMP nhận thấy với ngưỡng chẩn đoán ADA DMP $\geq 31,1$ UI/L thì độ nhạy là 87%, độ đặc hiệu 100%.

1.3.3. Interferon gamma DMP

1.3.3.1. Nguồn gốc và đặc điểm phân bố

Interferons (INFs) là một cytokine được Alick Issacs và Six Jean Lindemann phát hiện vào năm 1975 trong một nghiên cứu về virus. INFs là một protein được sản xuất bởi các tế bào khi bị nhiễm virus, ở trạng thái này các tế bào có tình trạng đề kháng không chỉ với virus đó mà còn với các virus khác. INFs không chứa acid nucleic, do đó không bị men DNase và RNase phân hủy; tuy nhiên, INF bị mất hoạt tính bởi các men phân hủy protein [28].

Phân loại:

INFs chia làm 3 lớp là: INF- α , INF- β , INF- γ và 2 type là: INF type 1 (gồm INF- α và β) và INF type 2 (gồm INF- γ).

INF type I gồm 2 dạng chính là INF- α và INF- β , được sản xuất bởi hầu hết các tế bào khi bị nhiễm virus, vi khuẩn hay các nguyên sinh động vật. INF- α và β khác nhau hoàn toàn về mặt kháng nguyên và bền vững ở môi trường acid. INF type I được mã hóa bởi những đoạn gen nằm trên nhiễm sắc thể số 9. INF- α được tổng hợp bởi các tế bào đơn nhân, trong khi INF- β được

các nguyên bào sợi biểu bì và nội bì sản xuất. INF type I làm tăng sự tiêu diệt tế bào bị nhiễm virus qua cơ chế gây độc tế bào của lympho CD8+, đồng thời còn có tác dụng làm ngưng sự tăng trưởng nhưng không làm chết một số tế bào ác tính.

INF- γ thuộc type II, là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 20 hoặc 25 kDa tùy thuộc vào giai đoạn glycosyl hóa; được sản xuất bởi tế bào lympho TCD4 hỗ trợ type 1 (Th1), lympho T độc tế bào (T cytotoxic) và tế bào diệt tự nhiên (natural kill cell - NKC). INF- γ có cấu trúc hoàn toàn khác, gắn vào thụ thể khác, dễ bị phân hủy bởi acid và được mã hóa nhiễm sắc thể số 12, khác với INF type I.

INF- γ có đặc tính kháng virus, điều hòa miễn dịch và chống khối u. INF- γ làm thay đổi sự giải mã của gần 30 gen, và do đó gây ra nhiều tác dụng về mặt sinh lý và tế bào.

Cơ chế:

INF- γ chuyển đại thực bào từ trạng thái nghỉ sang trạng thái hoạt động, gây ra sự tổng hợp một chuỗi các điểm tiếp nhận (receptors) gắn kết tác nhân gây bệnh với tế bào nội mô, thoái hóa các men (enzyme) và cytokines liên quan đến sự bảo vệ của ký chủ. Hoạt động điều hòa miễn dịch này cho phép INF- γ đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát bệnh gây ra bởi vi khuẩn nội bào (như *Listeria*, *Mycobacterium*, ký sinh trùng (*Leishmania*, *Toxoplasma*), nấm (*Cryptococcus*)

Một vài vai trò điều hòa miễn dịch của INF- γ đã được biết [90]:

- Gia tăng trình diện kháng nguyên.
- Tăng tiêu diệt tác nhân gây bệnh nội bào, tăng tổng hợp enzyme trong thực bào liên quan đến điều hòa phản ứng oxi hóa (superoxide, hydrogen peroxide, and nitric oxide), diệt nhiễm trùng nội và ngoại bào.

- Tăng khả năng diệt vi sinh vật.
- Tăng chiều mộ bạch cầu, tăng hoạt động đại thực bào, tăng nồng độ kháng vi sinh (antimicrobial) nội bào.

Interferon gamma làm tăng khả năng hoạt động của đại thực bào chống lại vi khuẩn lao. Nhiều nghiên cứu cho thấy định lượng mức interferon trong dịch màng phổi là xét nghiệm giúp chẩn đoán TDMP do lao với độ nhạy cao từ 78 – 100% và độ đặc hiệu từ 95% - 100% [33],[40],[57],[62],[72],[108].

Nồng độ INF- γ rất hiệu quả trong việc phân biệt TDMP do lao và không lao. Nghiên cứu cộng gộp của Jiang J và cs (2007) [62] từ 22 nghiên cứu gồm 782 bệnh nhân TDMP do lao và 1319 bệnh nhân bị TDMP không lao cho thấy độ nhạy trung bình của INF- γ là 89%, độ đặc hiệu 97%, và độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 95%. Không thể thiết lập một giá trị ngưỡng chung vì đơn vị sử dụng và phương pháp đo lường khác nhau giữa các nghiên cứu.

Khan F Y và cs [69] (2013) nghiên cứu 72 bệnh nhân TDMP lao và 31 TDMP không lao nhận thấy INF- γ có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100%.

Một nghiên cứu cộng gộp trước đây từ 13 nghiên cứu về INF- γ và 31 nghiên cứu về ADA, bao gồm 1189 bệnh nhân đã kết luận rằng cả ADA và INF- γ đều chính xác trong chẩn đoán lao màng phổi [59].

Các nghiên cứu sau này độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu cho ADA là 93% và cho INF- γ là 96%. Cũng giống như ADA, INF- γ đôi khi tăng cao trong TDMP ác tính do bệnh lý về máu và mũ màng phổi. Tóm lại, ADA được ưa chuộng hơn vì tính hiệu quả và thực tế là nó đơn giản và ít tốn kém hơn INF- γ .

1.3.3.2. Các tình trạng làm tăng/giảm Interferon gamma

Vài yếu tố ảnh hưởng đến độ nhạy của INF- γ như [90],[107]

- Loại kháng nguyên và phức hợp đã sử dụng.

- Dạng test
- Độ nặng của bệnh lao
- Tình trạng điều trị của bệnh nhân
- Tuổi
- Tình trạng dinh dưỡng
- Suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV...)

và những tình trạng liên quan bệnh tật khác....

1.3.3.3. Các nghiên cứu Interferon gamma trong và ngoài nước

❖ Ngoài nước

Villegas và cs [100] nghiên cứu vai trò chẩn đoán phân biệt của ADA, INF- γ , và PCR trong dân số có tần suất nhiễm lao cao cho thấy độ nhạy của INF- γ là 85,7% và độ đặc hiệu là 97,1%.

Ogawa và cs [82] (1997) thống kê cho thấy INF- γ có nồng độ cao trong TDMP lao so với TDMP ác tính và cận viêm.

Chen và cs [40] (2001) nghiên cứu nồng độ INF- γ đo bằng phương pháp ELISA ở bệnh nhân TDMP lao (>12 pg/ml) cao đáng kể so với bệnh nhân TDMP ác tính.

Kim và cs (2001), Sharma và cs (2005) thống kê cho thấy nồng độ cao INF- γ trong TDMP lao [64], [92].

Kim và cs cũng báo cáo INF- γ cao đáng kể ở bệnh nhân màng phổi dày >10mm sau 6 đến 9 tháng theo dõi, cho thấy vai trò quan trọng của INF- γ trong đáp ứng miễn dịch tại chỗ [65].

Yamada và cs [107] (2001) báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu INF- γ trong dịch màng phổi là 91% và 100% khi khảo sát trên 70 bệnh nhân với 21 bệnh nhân TDMP lao.

Villena và cs [101] (2003) nghiên cứu trên 388 bệnh nhân TDMP, có 73 ca TDMP lao, trong số đó có 9 ca TDMP lao kèm HIV. Thống kê cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nồng độ INF- γ trong dịch màng phổi giữa bệnh nhân HIV dương tính và bệnh nhân HIV âm tính.

Baris Poyraz và cs [38] (2004) nghiên cứu trên 45 bệnh nhân TDMP, trong đó 15 bệnh nhân TDMP lao, 20 bệnh nhân TDMP ác tính, 10 bệnh nhân TDMP dịch thấm cho thấy giá trị ngưỡng của nồng độ INF- γ trong dịch màng phổi (đo bằng ELISA kit với độ nhạy của kit là 11,9pg/ml) trên 12 pg/ml. Ở những bệnh nhân tràn dịch dịch tiết, độ nhạy của INF- γ là 87%, độ đặc hiệu 95%, âm tính giả 13%, dương giả 0,5%, GTTĐ (+) 93%, GTTĐ (-) 90%.

Aoe Keisuke và cs [33] nghiên cứu ADA, INF- γ , IAP (immunosuppressive acidic protein), IL-2 (interleukin 2) trên 46 bệnh nhân trong đó 10 bệnh nhân TDMP lao, 19 bệnh nhân TDMP ác tính, 17 bệnh nhân TDMP do nguyên nhân khác lao và ung thư. Nồng độ INF- γ bệnh nhân TDMP lao trung bình là 137 ± 230 UI/mL cao hơn rất nhiều so với các nguyên nhân TDMP khác và INF- γ là dấu ấn sinh hóa có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất trong số 4 dấu ấn sinh hóa trên.

Nariman A.Helmy và cs (2012) [81] nghiên cứu 40 bệnh nhân (20 TDMP ác tính, 20 TDMP lao) nhận thấy INF- γ (đo bằng phương pháp ELISA) tăng cao có ý nghĩa trong TDMP lao và có độ nhạy 84,2%, độ đặc hiệu là 57,1%.

Thuc X. Cao, William M. Vollmer và cs [94] (2014) nghiên cứu trên 187 bệnh nhân TDMP lao nhận thấy INF- γ (đo bằng kỹ thuật nano biochip) có độ nhạy 97,7% và độ đặc hiệu 91%.

Lira Hakani và cs [72] (2017) nghiên cứu 130 bệnh nhân (40 TDMP ác tính, 48 TDMP lao, 42 TDMP cận viêm) nhận thấy INF- γ (đo bằng phương

pháp Elisa) tăng cao có ý nghĩa thống kê trong TDMP lao và có độ đặc hiệu là 71%.

❖ Trong nước

Nghiên cứu của Cao Xuân Thục [24] (2007) cho thấy INF- γ có độ nhạy 93,9%, độ đặc hiệu 100,0%, GTTĐ (+) là 100,0%, GTTĐ (-) là 95,52%.

Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ và cs [9] (2008) trên 84 bệnh nhân TDMP do lao, do ung thư và cận viêm cho thấy INF- γ ở điểm cắt 33pg/ml có độ nhạy 94,4%, đặc hiệu 89,6%.

Báo cáo của Lê Hồng Vân [26] (2009) nghiên cứu ADA và INF- γ trên 100 bệnh nhân tại khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy với giá trị ngưỡng INF- γ là 58pg/ml, độ nhạy của DMP là 94% và độ đặc hiệu là 97%, GTTĐ (+) 94%, GTTĐ (-) là 97%.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Ngọc [14] (2010) trên 38 TDMP lao và 26 TDMP do ung thư, định lượng INF- γ với kỹ thuật flow cytometry-assisted immunoassay, cho thấy với điểm cắt là 149 pg/ml IFN-có độ nhạy 84,21%, độ đặc hiệu 96,15%.

Tuy ở Việt Nam đã có vài nghiên cứu lẻ tẻ về Lysozyme, ADA và INF- γ nhưng đều nghiên cứu trên số lượng nhỏ bệnh nhân và chỉ nghiên cứu trên TDMP dịch tiết ưu thể lympho bào là TDMP lao và ung thư màng phổi.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Dân số mục tiêu

Tất cả các bệnh nhân TDMP nhập khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh.

2.1.2. Dân số chọn mẫu

Từ dân số mục tiêu, chọn bệnh nhân tràn dịch màng phổi do mọi nguyên nhân nhập khoa Hô Hấp – Bệnh Viện Chợ Rẫy và có kết quả chẩn đoán cuối cùng trong thời gian từ tháng 01/2009 đến tháng 12/ 2012.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu:

Tràn dịch màng phổi được xác định dựa trên:

- Lâm sàng: hội chứng 3 giảm:
 - Sờ: rung thanh giảm
 - Gõ: đục
 - Nghe: âm phế bào giảm hoặc mất
- Cận lâm sàng:
 - X-quang: mờ đồng nhất toàn diện, giới hạn trên là đường cong Damoiseau cao thấp tùy lượng dịch.
 - Siêu âm: xác định có dịch trong khoang màng phổi

2.1.4. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu:

(1) Bệnh nhân có chống chỉ định sinh thiết màng phổi (khi đúc khối tế bào hoặc vi trùng học không xác định được chẩn đoán)

- Rối loạn đông máu chưa điều chỉnh

. Tiểu cầu máu $< 100.000/\text{mm}^3$

. INR $> 1,3$ hoặc TQ $< 50\%$ so với chứng

(2) Bệnh nhân từ chối sinh thiết màng phổi lần một (khi vi trùng học hoặc đúc khối tế bào không xác định được chẩn đoán), nhưng không loại bệnh nhân từ chối sinh thiết lần 2,3.

2.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định nguyên nhân TDMP:

2.1.5.1. TDMP do lao (lao màng phổi) ^[15]: khi có một trong các tiêu chuẩn:

❖ Mô học có bằng chứng lao:

- GPB mô sinh thiết màng phổi có bằng chứng viêm u hạt – nang lao.
- GPB mô sinh thiết phế quản, sinh thiết hạch có bằng chứng lao.

❖ Phân lập được vi trùng lao từ dịch màng phổi hay mô màng phổi:

- Cây trực khuẩn lao dương tính trong dịch màng phổi hoặc từ mảnh sinh thiết màng phổi.
- Soi tìm AFB trong dịch màng phổi dương tính.
- Soi AFB hoặc cây vi trùng lao dương tính từ bệnh phẩm đàm hay dịch rửa phế quản và dịch màng phổi hấp thu sau 2 tháng điều trị kháng lao.
- Phản ứng chuỗi polymerase của trực khuẩn lao trong dịch màng phổi (PCR lao DMP) dương tính và dịch màng phổi hấp thu sau 2 tháng điều trị kháng lao.

2.1.5.2. Chẩn đoán các nguyên nhân TDMP không lao:

❖ **TDMP do ung thư (K màng phổi) ^[67]:** dựa vào kết quả dương tính của:

- GPB mô sinh thiết màng phổi: carcinoma di căn màng phổi.
- Tế bào học đúc khối tế bào DMP: carcinoma phát tán trong DMP

❖ **TDMP dịch thấm:** đủ 3 tiêu chuẩn Light's ^[67]:

- Protein DMP/protein máu < 0,5
- LDH DMP/ LDH máu < 0,6
- LDH DMP < 2/3 giới hạn trên bình thường của LDH máu.

❖ **TDMP cận viêm/ mũ MP** ^{[15], [80]}:

Tràn dịch màng phổi thứ phát sau viêm phổi/ apxe phổi với:

- Neutrophil ưu thế và đáp ứng với điều trị kháng sinh hoặc
- Nhuộm - soi - cấy vi trùng: dương tính hoặc
- Mủ đại thể và đáp ứng với điều trị kháng sinh.

❖ **Các tiêu chuẩn chẩn đoán TDMP khác:**

• *TDMP do siêu vi:*

- . Bệnh sử nhiễm siêu vi với sốt và viêm long, và
- . Khởi bệnh tự nhiên không điều trị đặc hiệu

• *TDMP do nhiễm ký sinh trùng:* có đủ 3 tiêu chuẩn:

- . Eosinophil DMP tăng > 10% và
- . Huyết thanh chẩn đoán hoặc soi phân tìm ký sinh trùng dương tính và
- . Đáp ứng với thuốc điều trị ký sinh trùng

• *TDMP do viêm tụy:*

- . Có tiền sử hoặc bệnh sử viêm tụy cấp/mãn, và
- . Amylase DMP tăng cao

• *TDMP do lupus:*

- . Bệnh sử lupus và
- . Không có bằng chứng TDMP do các nguyên nhân khác và
- . Đáp ứng với điều trị lupus

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả phân tích

2.2.2. Cỡ mẫu

Do nghiên cứu bốn giá trị của ALP, Lysozyme, ADA và INF- α nên cỡ mẫu nghiên cứu được tính toán cho từng xét nghiệm với công thức tính cỡ mẫu để ước lượng độ đặc hiệu như sau [84]:

$$n \geq \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \text{Spec} (1 - \text{Spec})}{d^2 (1 - \text{Prev})}$$

Trong đó:

1- α là mức độ tin cậy của khoảng ước lượng thường được xác định bằng 95% và α là xác suất sai lầm loại 1 = 0,05.

d: sai số ước đoán

Spec (estimated specificity): độ đặc hiệu ước đoán

Prev (prevalence of disease): tỉ lệ dự đoán của bệnh = 0.4

1. Cỡ mẫu cho ALP và Lysozyme với $\alpha = 0,05$, spec = 0,90, d= 0,05, p = 0.4, cỡ mẫu cần tối thiểu 139 ca không bệnh và 93 ca bệnh với tổng N = 232.
2. Cỡ mẫu cho ADA và INF- γ với $\alpha = 0,05$, spec = 0,95, d= 0,05, p = 0.4, cỡ mẫu cần tối thiểu 73 ca không bệnh và 49 ca bệnh với tổng N = 122.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu liên tục

2.2.4. Thời gian thu thập số liệu

Từ tháng 01/2009 đến tháng 12/2012

2.2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Dựa vào bảng thu thập số liệu

2.2.6. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy

2.2.7. Tiến trình nghiên cứu

Các đối tượng nghiên cứu được tiến hành hỏi bệnh sử, tiền căn, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm.

2.2.7.1. Các xét nghiệm thực hiện trước khi chọc dò và STMP

- Xét nghiệm thực hiện trên tất cả bệnh nhân:

- CTM.
- Đông máu toàn bộ.
- Xquang lồng ngực thẳng – nghiêng.

- Xét nghiệm thực hiện trên một số bệnh nhân:

- AFB đàm 3 lần nếu lâm sàng nghi nhiều đến lao.
- AFB dịch dạ dày nếu bệnh nhân không khạc được đàm.
- Siêu âm lồng ngực được thực hiện khi có 1 trong 3 điều kiện:

. Xquang lồng ngực thấy TDMP ít hơn 3 khoang gian sườn trên phim thẳng hoặc TDMP khu trú trên phim thẳng và nghiêng.

. Lâm sàng nghi ngờ ung thư phế quản, siêu âm để đánh giá di căn ổ bụng đồng thời kết hợp khảo sát luôn TDMP.

. Siêu âm giúp định vị thật chính xác vị trí tổn thương khu trú dày – u màng phổi để hướng dẫn STMP.

- Sinh thiết hạch khi khám thấy hạch trên lâm sàng.

- Nội soi phế quản: rửa phế quản – phế nang tìm AFB, tế bào lạ, sinh thiết khi có tổn thương.

- Xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân cần thiết khác thực hiện theo chỉ dẫn lâm sàng (Amylase máu, nước tiểu, ANA, yếu tố thấp, Cholesterol, Triglyceride, CT scan ngực...)

2.2.7.2. Phân tích dịch màng phổi:

- Sinh hóa:
 - Protein DMP.
 - LDH DMP.
 - Glucose DMP.
 - pH DMP.
 - Định lượng ALP, Lys, ADA và Interferon gamma DMP.
- Tế bào học:
 - Phết tế bào DMP tìm:
 - . Hồng cầu, Bạch cầu.
 - . Lymphocyte, Neutrophil, Eosinophile.
 - . Tế bào liên võng nội bì.
 - . Tế bào thoái hóa.
 - . Tế bào ác tính.
 - Đúc khối tế bào DMP.
- Vi trùng:
 - Cây vi trùng thường.
 - AFB DMP.
 - PCR lao DMP.
 - Cây lao MGIT khi lâm sàng nghi ngờ lao.

2.2.8. Kỹ thuật định lượng ALP, Lysozyme, ADA và INF- γ trong DMP

❖ Phosphatase kiềm

+ *Nguyên lý*: ALP hoạt động ở pH thích hợp 9,2 - 9,6, có tác dụng thủy phân các monoester của acid pyrophosphoric

ALP

P Nitro. phenyl phosphate -----> P. Nitro-phenol + phosphate

Sản phẩm tạo ra trong quá trình phản ứng sẽ làm độ đục tăng dần. Có nghĩa là tốc độ phản ứng tăng tỷ lệ thuận với hoạt độ của enzym ALP trong huyết thanh và được xác định ở bước sóng 405nm với nhiều điểm đo theo phương pháp động học enzym (Enzymatic kinetic).

+ *Bệnh phẩm:*

Huyết thanh hoặc huyết tương, dịch màng phổi (chống đông bằng heparin) không vỡ hồng cầu.

+ *Nội kiểm:* mỗi ngày

+ *Trị số ALP ở người bình thường*

Nam: 80 -306 U/L

Nữ: 64 – 306 U/L

❖ **Lysozyme:** thực hiện theo phương pháp đo độ đục của huyền dịch (turbidimetric) bằng máy Map Lab plus với bộ kit của FAR srl (Ý).

+ *Nguyên lý:* Lysozyme xúc tác sự thủy phân của β glucosidic trong polysaccharide của thành tế bào vi khuẩn. Độ đục huyền dịch của *Micrococcus lysodeikticus* tỉ lệ với hoạt động của men Lysozyme và nó tương quan với nồng độ Lysozyme theo đường cong chuẩn.

+ *Bệnh phẩm:*

2 ml máu đông hoặc 2 ml DMP

Máu và dịch có thể lưu giữ trong 2 tuần lễ ở nhiệt độ - 20°C

+ *Quá trình thực hiện:*

Lấy 25 μ l DMP pha với 1500 μ l huyền dịch thuốc thử, lắc đều nhẹ nhàng, ủ ở 25°C, sau 30 giây đọc được giá trị A1, sau 2 phút đọc được giá trị A2

Tính ΔA (sau 2 phút) = A1 – A2

+ *Kết quả:*

Δ A Lysozyme tính được so sánh với đường cong Lysozyme chuẩn.

+ *Đường cong Lysozyme chuẩn:*

Pha loãng Lysozyme chuẩn (1 x 1 ml) với nước cất để tạo dung dịch hòa tan có nồng độ từ 2 – 20 mg/L bằng 2 cách:

Cách 1: Pha 0,4 ml Lysozyme chuẩn nồng độ 500mg/L với 3,6 ml nước cất để đạt lysozyme chuẩn nồng độ 20mg/L, lắc nhẹ nhàng.

Cách 2: Pha lysozyme chuẩn theo bảng, lắc nhẹ nhàng trước khi sử dụng

Bảng 2.1: Phương pháp pha loãng Lysozyme chuẩn

50mg/L Lysozyme chuẩn	+	Nước cất	=	Nồng độ lysozyme cuối cùng
0,4 ml	+	0,6 ml	=	20 mg/L
0,2 ml	+	0,8 ml	=	10 mg/L
0,1 ml	+	0,9 ml	=	5 mg/L
0,1 ml	+	2,4 ml	=	2 mg/L

Dùng những nồng độ Lysozyme chuẩn pha được ở trên để vẽ thành đường cong Lysozyme chuẩn

+ *Nội kiểm:* mỗi ngày

+ *Giá trị bình thường:*

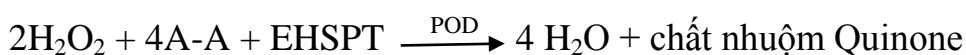
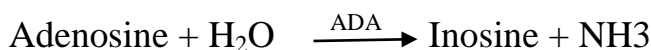
Lysozyme trong máu bình thường: 2,5 – 8,0 mg/L

❖ **Adenosine deaminase:**

+ *Nguyên lý:* Adenosine deaminase trong dịch màng phổi được định lượng men động bằng phương pháp đo màu (colorimetric assay) với bước

sóng 550nm, thực hiện trên máy HITACHI, sử dụng bộ kit Adenosine Deaminase Assay Kit của BioQuant.

- Toàn bộ quá trình phản ứng sẽ diễn ra theo trình tự sau:



(bước sóng tối đa là 556nm)

Một đơn vị ADA được định nghĩa là lượng ADA cần thiết để tạo ra một μmol inosine từ adenosine trong một phút ở nhiệt độ 37°C .

+ *Bệnh phẩm:*

. Huyết thanh hoặc huyết tương, dịch màng phổi

+ *Quá trình thực hiện:*

. Trộn hỗn hợp 180 μL thuốc thử R1 vào 5 μL dịch màng phổi.

. Ủ hỗn hợp ở 37°C trong 1,5 đến 3 phút.

. Cho thêm 90 μL thuốc thử R2 vào ủ trong 5 phút, sau đó đo sự hấp thụ ở bước sóng 550nm trong 3 phút.

. Khoảng giá trị ADA của máy đo được: 0 - 200 U/L.

. Nếu mẫu thử có nồng độ ADA > 200 thì cần pha loãng với nước muối trước khi đo. Sau đó kết quả được nhân lên với số lần pha loãng.

Thuốc thử có thể bảo quản một năm khi được lưu giữ ở nhiệt độ 2 – 8°C . ADA trong dịch màng phổi ổn định 1 tuần khi bảo quản ở nhiệt độ 4°C .

+ *Nội kiểm:* trước mỗi lần xét nghiệm

+ *Trị số bình thường*

. Giá trị dương tính của ADA do hãng bào chế đề nghị là 24 U/L.

❖ **Interferon gamma:**

- INF- γ được định lượng bằng máy Evidence®, hãng Randox laboratories Ltd, được trang bị lần đầu tiên trên cả nước tại Bệnh viện Chợ Rẫy vào tháng 6 – 2005. Đây là máy phân tích vi lượng sinh học (biochip) phát hóa quang hoàn toàn tự động, có thể thực hiện nhiều xét nghiệm (bộ xét nghiệm) cùng một lúc. Ưu điểm của kỹ thuật là: 1/ Nhiều xét nghiệm được thực hiện cùng một lúc, hỗ trợ rất tốt cho chẩn đoán bệnh. 2/ Sử dụng mẫu xét nghiệm với thể tích rất nhỏ (07 – 100 μ l). 3/ Độ chính xác cao. 4/ Giảm phiền hà cho bệnh nhân. 5/ Giảm chi phí xét nghiệm.

- Trong công nghệ dàn trải biochip protein (protein biochip array technology), biochip thay thế vị trí đĩa ELISA (ELISA plate) hoặc cốc đọc (cuvette) cho nơi xảy ra phản ứng. Sự khác biệt với các quy trình xét nghiệm miễn dịch cổ điển là các chất gắn kết được gắn kết đồng hóa trị lên bề mặt của biochip theo cách xếp hàng định sẵn hơn là so với trong dung dịch như cách cổ điển, do vậy độ chính xác và độ tin cậy cao hơn [4].

+ *Nguyên lý quy trình xét nghiệm INF- γ* : là quy trình xét nghiệm miễn dịch dạng “kẹp chấu” (sandwich assays) với kháng thể gắn kết enzyme, dạng cạnh tranh với kháng nguyên gắn kết enzyme. Khi có sự gắn kết kháng nguyên – kháng thể, một phản ứng hóa quang (chemiluminescence) sẽ tạo ra ánh sáng. Ánh sáng được thu nhận bởi máy chụp có thiết bị bắt năng lượng (a charge – couple device (CCD) camera). Máy chụp CCD là một máy cảm ứng phân giải cao - rất nhạy có thể phát hiện chính xác và định lượng các ánh sáng có mức độ rất thấp. Vùng xét nghiệm trên mặt biochip được xác định bằng cách phân hàng (grid pattern) và tín hiệu hóa - quang được phân tích bởi một phần mềm xử lý hình ảnh nhanh chóng và cho kết quả định lượng của từng chất xét nghiệm.

+ *Quá trình thực hiện:*

Lấy 2ml DMP cho vào ống nghiệm, ủ ở 37°C, để vào khay đựng mẫu quay ly tâm 3000 vòng/ phút trong 10 phút.

Bỏ phần cặn lắng ở đáy, lấy 250µl dịch trong cho vào lọ nhỏ và để vào khay mẫu trong máy (máy gồm 2 khay mẫu, mỗi khay có thể đựng được 90 lọ mẫu nghĩa là mỗi lần chạy máy có thể làm được 180 mẫu bệnh phẩm).

Thời gian để máy xử lý và cho kết quả của mẫu bệnh phẩm đầu tiên là 180 phút, cứ mỗi 5 phút cho kết quả một mẫu tiếp theo.

+ *Nội kiểm:* trước mỗi lần xét nghiệm

+ *Ngoại kiểm:* mỗi năm

+ *Giá trị bình thường:* < 5 pg/ml

2.2.9. Định nghĩa các biến số

- **Giới tính:** là sự khác biệt về mặt sinh học giữa nam giới và nữ giới. Là biến nhị phân, được chia làm hai nhóm nam và nữ.

- **Tuổi:** Là biến định lượng liên tục và tính tròn năm. Tuổi được tính từ năm nghiên cứu trừ cho năm sinh theo giấy khai sinh, sổ hộ khẩu hay chứng minh nhân dân được bệnh nhân hoặc thân nhân cung cấp.

- **Các triệu chứng lâm sàng như ho, sốt, đau ngực, khó thở:** là biến nhị phân, được chia thành hai nhóm có và không có triệu chứng

- **Các biến xét nghiệm sinh hóa như LDH, Protein, Photphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma:** là biến định lượng rời rạc cho biết lượng LDH, Protein, Photphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma trong dịch màng phổi.

- **Các biến xét nghiệm vi sinh như AFB đàm hoặc dịch màng phổi, PCR lao DMP:** là sự có hay không hiện diện trực khuẩn lao trong dịch màng phổi. Là biến nhị phân được chia thành hai nhóm có và không.

- **Nguyên nhân tràn dịch màng phổi (kết quả chẩn đoán cuối cùng):** là biến nhị phân, được phân thành hai nhóm TDMP lao và TDMP không lao. Trong nhóm TDMP không lao được chia thành bốn nhóm nhỏ là TDMP do ung thư (KMP), viêm/mủ màng phổi, TDMP dịch thấm và nhóm TDMP do các nguyên nhân khác.

Phương pháp xử lý số liệu:

- Quản lý dữ liệu bằng phần mềm Epidata 3.0.
- Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm EndNote X5.
- Kiểm tra từng phiếu thu thập số liệu, những phiếu ghi chép không đầy đủ thông tin sẽ tiến hành thu thập bổ sung. Số liệu sau khi thu thập được rà soát, loại bỏ các dữ liệu trùng lặp, sau đó mã hóa, xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Stata 13.0.
- Biến số định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm. Biến số định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn. Các biến định lượng không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị: Q1 – Q3). Kiểm định sự khác biệt giữa hai biến định lượng có phân phối chuẩn bằng phép kiểm t-test, giữa hai biến định lượng không có phân phối chuẩn bằng phép kiểm Mann Whitney. Dùng đường cong ROC để đánh giá năng lực chẩn đoán của một phép thử hoặc một xét nghiệm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95% không chứa 1.

2.2.10. Vấn đề y đức

- Đề tài đã được Hội đồng Y đức trong Nghiên cứu Y sinh – Bệnh viện Chợ Rẫy chấp thuận nghiên cứu.
- Đây là nghiên cứu tuy nằm trong qui trình thực hiện thường qui để chẩn đoán nguyên nhân TDMP nhưng có tính chất xâm lấn (xét nghiệm máu,

chọc dò và/ hoặc STMP). Trước khi thực hiện thủ thuật, bệnh nhân và/hoặc thân nhân đã được giải thích mục đích và cách thức thực hiện nghiên cứu và được sự đồng ý qua bản đồng thuận nghiên cứu bằng văn bản.

- Các xét nghiệm được thực hiện phù hợp với tình trạng bệnh lý và theo phác đồ điều trị của Bệnh viện Chợ Rẫy đã được Hội đồng Khoa học kỹ thuật chấp thuận.

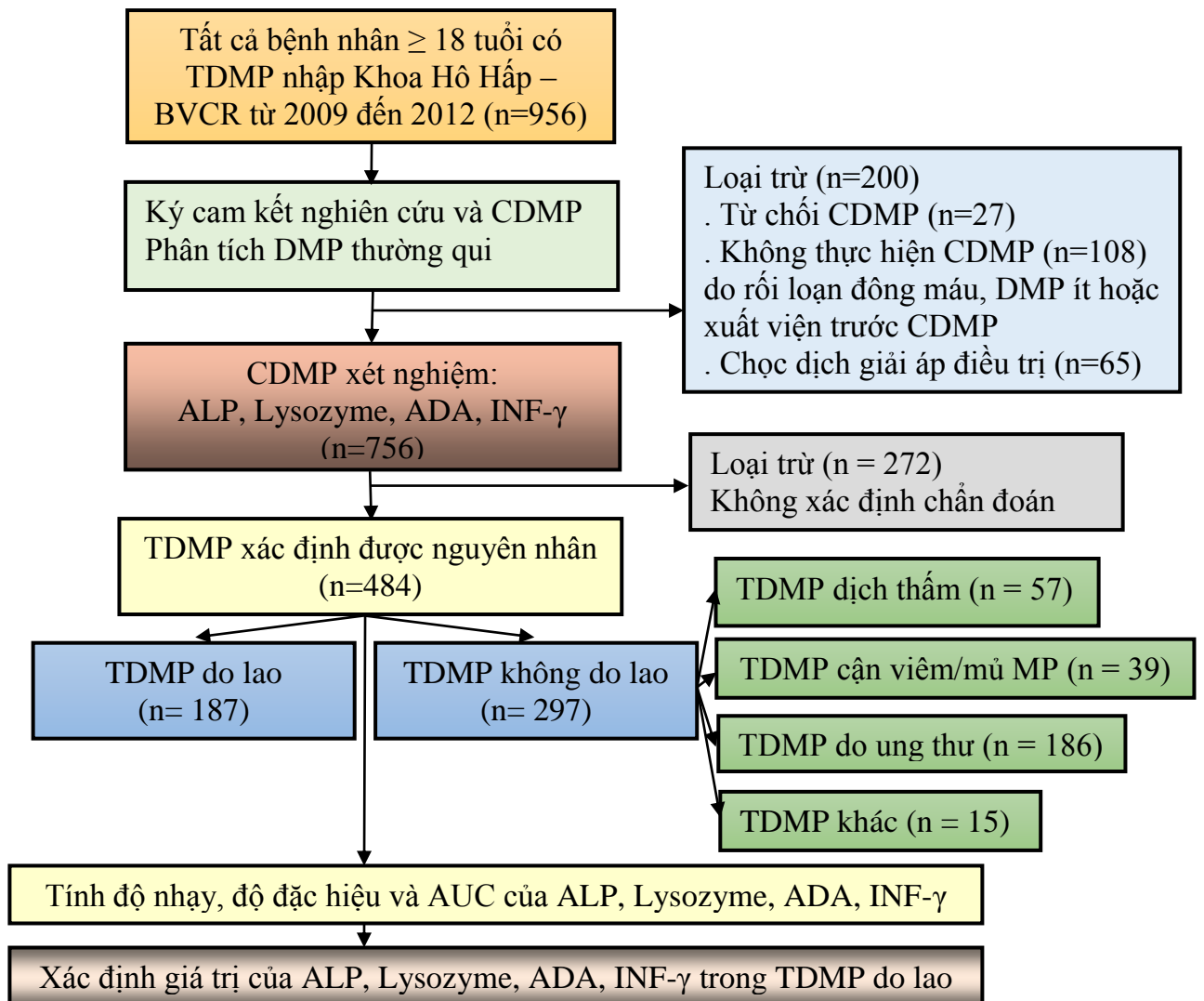
- Số liệu chỉ phục vụ nghiên cứu khoa học, không vì mục đích khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2012, chúng tôi đã chọn và nghiên cứu được 484 bệnh nhân tại khoa Hô Hấp, BVCR. Tất cả bệnh nhân này đều được chọc dịch màng phổi làm một trong các xét nghiệm Phosphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma, đúc khối tế bào dịch màng phổi, và sinh thiết màng phổi nếu đúc khối tế bào âm tính.

Tất cả bệnh nhân này đều có chẩn đoán xác định nguyên nhân TDMP.

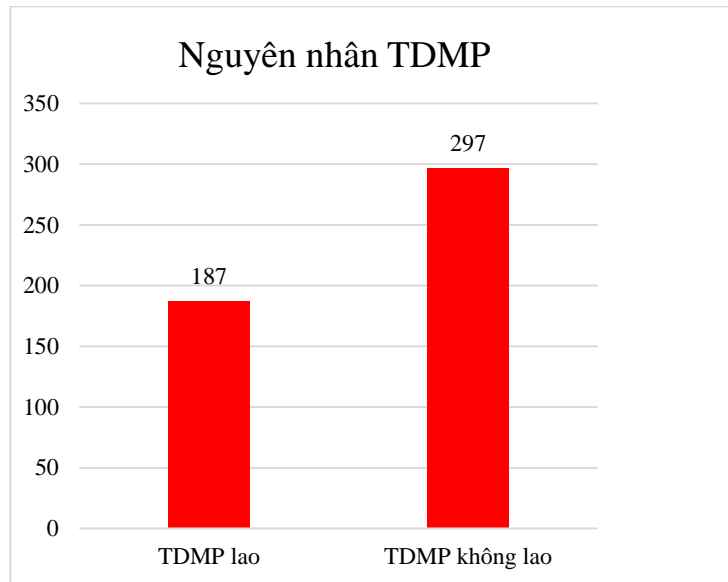


Sơ đồ 3.1: Lưu đồ nghiên cứu

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN CUỐI CÙNG LÀ TDMP LAO

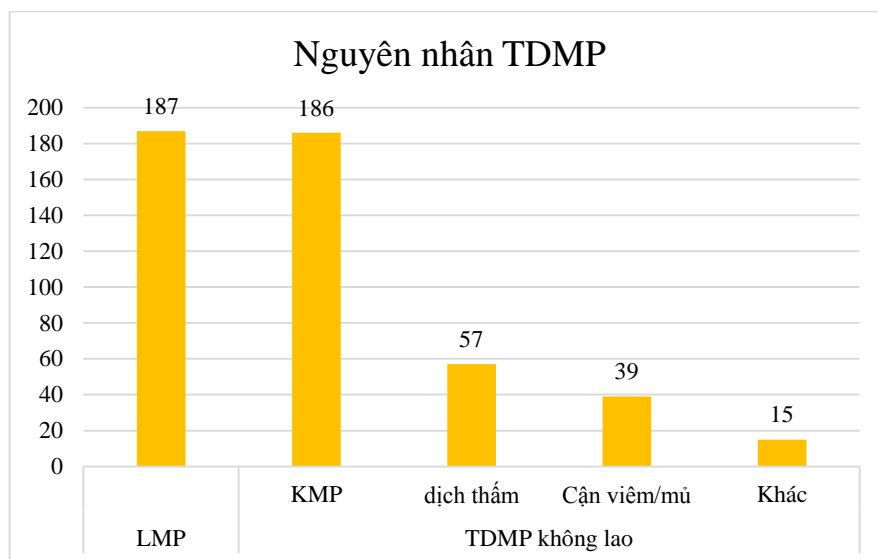
3.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu:

3.1.1.1 Kết quả chẩn đoán nguyên nhân TDMP:



Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân tràn dịch màng phổi

Trong 484 bệnh nhân TDMP xác định được nguyên nhân có 187 (37,9%) bệnh nhân TDMP lao (hay lao màng phổi – LMP) và 297 (62,1%) bệnh nhân TDMP không do lao.



Biểu đồ 3.2. Phân nhóm nguyên nhân tràn dịch màng phổi

- Trong 297 TDMP không lao có 186 (62,6%) TDMP do ung thư (KMP); 57 (19,2%) TDMP dịch thấm; 39 (12,1%) TDMP cận viêm và mũ màng phổi; 15 (5,1%) TDMP do các nguyên nhân khác gồm: 3 viêm tụy cấp, 2 nhiễm ký sinh trùng, 8 nhiễm siêu vi và 2 lupus đỏ hệ thống.

3.1.1.2. Dân số tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố dân số theo tuổi và giới

	TDMP lao (n=187)	TDMP không lao (n=297)	p
Nam (%)	63,1	53,9	0,046
Tuổi (năm)	48,6 (45,6, 51,7)	60,6 (58,6, 62,5)	< 0,0001

- Tỷ lệ nam cao có ý nghĩa ở nhóm TDMP lao so với TDMP không lao.

- Tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân TDMP lao trẻ hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TDMP không lao.

Bảng 3.2. Phân bố tuổi và giới theo phân nhóm nguyên nhân TDMP.

	TDMP lao		TDMP không lao			
	n % (n=187)	n % (n=297)	KMP (n=186)	Dịch thấm (n=57)	Viêm/mủ (n=39)	Khác* (n=15)
Nam	118 63,1	160 53,9	116 62,4	25 43,9	14 35,9	5 33,3
Tuổi ¹	48,6 ± 21	60,6 ± 17	61,9 ± 15,9	62,2 ± 17,5	59,1 ± 20,1	41,5 ± 16,5

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung bình (mean) ± độ lệch chuẩn.

*: gồm viêm tụy cấp, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm siêu vi và lupus đỏ hệ thống.

- Tỷ lệ nam ở nhóm bệnh nhân TDMP lao (63,1%) tương đương nhóm bệnh nhân KMP (62,4%) và cao hơn trong các phân nhóm khác.

- Tuổi trung bình trong nhóm TDMP lao trẻ hơn so với nhóm KMP, TDMP dịch thấm và TDMP do viêm/mủ, nhưng lại lớn tuổi hơn so với nhóm TDMP do các nguyên nhân khác gồm viêm tụy cấp, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm siêu vi và lupus đỏ hệ thống.

3.1.1.3. Các xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định TDMP lao:

Bảng 3.3. Xét nghiệm chẩn đoán xác định TDMP lao

Xét nghiệm	Số lượng	%
Sinh thiết màng phổi	114	53,52
Sinh thiết màng phổi và PCR (+)	2	0,94
AFB trong DMP (+)	2	0,94
PCR lao DMP ¹	36	16,91
AFB đàm hoặc dịch dạ dày (+)	22	10,32
AFB DRPQ (+)	6	2,82
PCR lao DRPQ (+) ¹	9	4,23
AFB DRPQ + PCR lao DRPQ (+)	6	2,82
Sinh thiết hạch	2	0,94
Cấy lao MGIT DMP/ Mô MP/ DRPQ	14	6,56
Tổng cộng	213 bệnh phẩm/ 187 TDMP lao	
¹ : kết hợp với đáp ứng điều trị kháng lao		

- Trong 187 bệnh nhân được chẩn đoán TDMP lao từ 213 mẫu bệnh phẩm dương tính với lao (một bệnh nhân có thể có hơn một bệnh phẩm dương tính với lao) có 116 (53,52%) bệnh nhân chẩn đoán dựa trên mô học sinh thiết màng phổi thấy mô viêm lao; 36 (16,91%) chẩn đoán dựa trên AFB (+) trong các mẫu bệnh phẩm như đàm, dịch dạ dày, DMP và DRPQ; 14 (6,56%) chẩn đoán xác định khi cấy lao MGIT DMP hoặc DRPQ hoặc mô sinh thiết màng phổi (+); 38 (17,84%) chẩn đoán dựa trên PCR lao (+) trong DMP và đáp ứng với điều trị kháng lao.

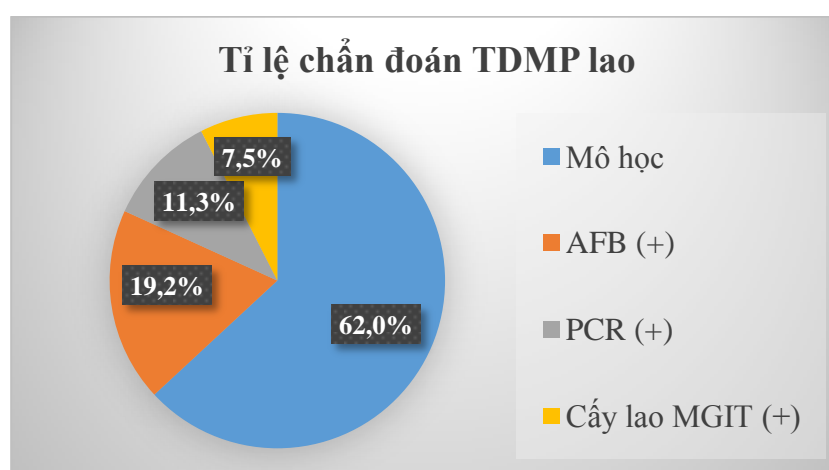
- Không có trường hợp TDMP không lao nào có các kết quả xét nghiệm chẩn đoán lao kể trên dương tính.

Bảng 3.4. Độ nhạy của các xét nghiệm xác định TDMP lao

Tiêu chuẩn chẩn đoán TDMP lao	Số lượng	%
Giải phẫu bệnh sinh thiết MP	116/187	62,0
AFB DMP (+)	2/132	1,5
AFB đàm/DRPQ/dịch dạ dày (+)	34/163	20,9
Cấy lao MGIT DMP/ Mô MP/ DRPQ	14/45	31,1
PCR lao DMP ¹	38/149	25,5

¹: kết hợp với đáp ứng điều trị kháng lao

- Giải phẫu bệnh STMP chẩn đoán lao thực hiện trên tất cả 187 trường hợp lao có 116 trường hợp dương tính và có độ nhạy là 62,0%.
- 2 (1,5%) trường hợp soi tươi AFB DMP (+).
- 34/163 trường hợp thực hiện AFB trong đàm hoặc trong DRPQ hoặc dịch dạ dày (+) với độ nhạy là 20,9%.
- 38/149 trường hợp thực hiện PCR lao trong DMP (+), độ nhạy 25,5%.
- 14/45 cấy lao MGIT DMP/ DRPQ/ mô màng phổi (+), độ nhạy 31,1%.



Biểu đồ 3.3. Tỉ lệ chẩn đoán TDMP lao

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu

Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng của 484 bệnh nhân nghiên cứu

	TDMP lao (n=187)	TDMP không lao (n=297)	p*
	%		
Tiền căn lao	9,1	7,7	0,33
Tiền căn ung thư	2,7	10,1	0,015
Sốt	80,2	35,7	0,003
Ho	70,0	73,1	0,11
Đau ngực	72,7	66,7	0,10
Khó thở	47,0	71,2	0,04
Vị trí TDMP			< 0,0001
Trái	37,4	32,7	
Phải	52,7	43,1	
Hai bên	5,9	23,2	
* Phép kiểm χ^2			

- Không có sự khác biệt về tiền căn lao cũng như các triệu chứng lâm sàng ho, đau ngực giữa bệnh nhân TDMP lao và TDMP không lao.

- Tiền căn ung thư trong nhóm TDMP không lao cao hơn so với TDMP lao có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ sốt ở nhóm TDMP lao cao hơn TDMP không lao có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ khó thở ở nhóm TDMP lao thấp hơn so với TDMP không lao có ý nghĩa thống kê.

- TDMP không lao có tỷ lệ TDMP hai bên cao hơn so với TDMP lao có tỷ lệ TDMP một bên cao hơn.

- TDMP bên phải có ưu thế hơn TDMP trái trong nhóm TDMP lao.

3.1.2.2. Đặc điểm lâm sàng theo phân nhóm bệnh nhân:

Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng theo phân nhóm bệnh nhân TDMP

	TDMP lao	TDMP không lao				
	(n =187)	Tổng (n = 297)	Dịch thấm (n=57)	Dịch tiết (n = 240)		
				KMP (n =186)	Viêm/Mủ (n=39)	Khác (n=15)
%						
Tiền căn lao	9,1	7,7	12,8	7,0	7,7	0,0
Tiền căn ung thư	2,7	10,1	1,8	15,6	0,0	0,0
Sốt	80,2	35,7	28,1	24,2	87,3	60,0
Ho	70,0	73,1	68,4	74,2	84,6	43,7
Đau ngực	72,7	66,7	29,8	71,0	92,3	93,3
Khó thở	47,0	71,2	89,5	68,3	89,7	33,3
Vị trí TDMP						
Trái	37,4	32,7	7,0	38,2	35,9	53,3
Phải	52,7	43,1	38,6	44,6	48,7	26,7
Hai bên	5,9	23,2	52,6	16,7	12,8	20,0

- Tỷ lệ có tiền căn lao trong nhóm TDMP lao cao hơn các nhóm không lao. Tuy nhiên TDMP dịch thấm lại có tiền căn lao cao hơn nhóm TDMP lao.

- Tiền căn ung thư trong nhóm TDMP lao thấp hơn 6 lần so với nhóm KMP nhưng tương đương ba nhóm còn lại.

- Tỷ lệ sốt cao có ý nghĩa thống kê trong nhóm TDMP lao so với không lao. Tỷ lệ sốt trong nhóm TDMP lao cao tương đương nhóm TDMP do viêm/mủ màng phổi, cao hơn nhóm khác một ít nhưng cao gấp ba lần so với TDMP dịch thấm và KMP.

- Đau ngực trong TDMP lao tương đương KMP, thấp hơn so với TDMP do viêm/mủ MP và TDMP khác, cao hơn 2,5 lần TDMP dịch thấm.

- TDMP lao thường gặp TDMP một bên và ưu thế bên phải trong khi TDMP hai bên gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân TDMP không lao, đặc biệt là TDMP dịch thấm.

3.1.3. Đặc điểm dịch màng phổi

3.1.3.1. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP

Bảng 3.7. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP

	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	Trung vị	(Q1-Q3)	Trung vị	(Q1-Q3)	
Nồng độ protein DMP(g/dl)	5,3	(4,7 – 5,9)	4,3	(3,1 – 5,0)	< 0,0001
Nồng độ LDH DMP (IU/L)	755	(459 - 1163)	608	(293 – 1373)	0,0304
Tế bào Lympho DMP (%)	90	(78 - 95)	59	(24 - 80)	< 0,0001

*Định nghĩa viết tắt: TDMP: tràn dịch màng phổi; LDH: Lactate Dehydrogenase.
Q1, Q3: quantile 25%, quantile 75% - khoảng tứ phân vị thứ nhất và thứ 3 (25% và 75%)
Mann – Whitney ranksum test

- Nồng độ protein, LDH và tỉ lệ tế bào lympho đều tăng cao trong TDMP lao so với TDMP không lao.

- Khác biệt có ý nghĩa thống kê về lượng protein và tỉ lệ tế bào Lympho trong DMP lao ($p < 0,0001$), khác biệt LDH trong DMP lao và không lao ($p = 0,0304$).

3.1.3.2. Giá trị chẩn đoán của protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP:

Bảng 3.8. Giá trị chẩn đoán protein, LDH và tế bào Lympho trong DMP

	Protein DMP (g/dl)	LDH DMP (IU/L)	Lympho DMP(%)
Ngưỡng	5,2	770	81
Độ nhạy (%)	59,0	50,0	70,9
Độ đặc hiệu (%)	80,1	60,0	75,2
LR (+)	2,96	1,21	2,86
LR (-)	0,51	0,86	0,39
AUC	0,7492	0,5606	0,8036

- Với ngưỡng protein DMP = 5,2 g/dl, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 59,0%; đặc hiệu 80,1%; tỉ số khả dĩ dương 2,96; tỉ số khả dĩ âm 0,51.

- Với ngưỡng LDH DMP = 770 U/L, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 50,0%; đặc hiệu 60,0%; tỉ số khả dĩ dương 1,21; tỉ số khả dĩ âm 0,86.

- Với ngưỡng lympho DMP = 81%, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 70,9%; đặc hiệu 75,2%; tỉ số khả dĩ dương 2,86; tỉ số khả dĩ âm 0,39.

3.1.3.3. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong phân nhóm TDMP

- Protein DMP tăng cao có ý nghĩa thống kê trong TDMP lao và TDMP không lao cũng như so với TDMP dịch thấm, dịch tiết và KMP (với p đều < 0,0001) nhưng không có ý nghĩa so với TDMP do các nguyên nhân khác.

- LDH trong nhóm TDMP lao tương đương TDMP do các nguyên nhân khác (p = 0,54) và tương đương KMP (p = 0,88); thấp hơn 7 lần so với TDMP do viêm hoặc mũ màng phổi (p < 0,0001) nhưng cao hơn nhóm TDMP dịch thấm 4 lần, có ý nghĩa thống kê với p < 0,0001.

- Tế bào Lympho trong DMP lao tăng cao hơn nhiều so với các phân nhóm của TDMP không lao và đều có ý nghĩa thống kê với p đều < 0,0001.

Bảng 3.9. Đặc điểm protein, LDH và tế bào Lympho trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao	TDMP không lao				
	(n = 187)	Tổng (n = 297)	Dịch thấm (n=57)	Dịch tiết (n = 240)		
				KMP (n = 186)	Viêm/Mủ (n=39)	Khác (n=15)
Protein DMP ¹ (g/dl)	5,3 (4,7 – 5,9)	4,3 (3,1 – 5,0)	2,1 (1,6 – 2,7)	4,6 (3,8 – 5,1)	4,5 (3,4 – 5,2)	5,2 (4,7 – 5,9)
P*		< 0,0001	< 0,0001	< 0.0001		
				< 0.0001	0,0003	0,86
LDH DMP ¹ (IU/L)	755 (459 - 1163)	608 (293 – 1373)	198 (112 - 251)	856 (398 - 1398)	4127 (765 - 5294)	812 (526 - 1086)
P*		0,0304	< 0,0001	0,19		
				0,88	< 0.0001	0,54
Lympho DMP ¹ (%)	90 (78 - 95)	59 (24 - 80)	72 (51 – 84)	65 (38,5 – 82)	7,0 (2 – 20)	26 (24 – 34)
P*		< 0,0001	< 0,0001	< 0.0001		
				< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1-Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)

3.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỪNG XÉT NGHIỆM

3.2.1. Phosphatase kiềm

3.2.1.1. Phosphatase kiềm DMP

Bảng 3.10. Phosphatase kiềm trong DMP

	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị (Q1 – Q3)	n	Trung vị (Q1 – Q3)	
ALP DMP(U/L) ¹	147	109 (89 - 136)	166	95 (62 - 171)	0,27

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Có 147/187 bệnh nhân TDMP lao và 166/297 bệnh nhân TDMP không lao có định lượng ALP DMP.

- Lượng ALP trung bình trong dịch màng phổi lao là 109 U/L, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 95 U/L trong TDMP không lao (p= 0,27).

Bảng 3.11. Đặc điểm ALP DMP trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao (n =147)	TDMP không lao				
		Tổng (n = 166)	Dịch thấm (n=30)	Dịch tiết (n = 136)		
				KMP (n =116)	Viêm/Mủ (n= 14)	Khác (n=6)
ALP DMP ¹ (U/L)	109 (89 - 254)	95 (62 - 171)	89 (37 – 121)	102 (73 – 171)	85 (36 – 170)	105 (89 - 156)
p*		0,27	0,09	0,53		
				0,82	0,25	0,85

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Lượng ALP DMP trung bình trong lao tương đương với trong KMP (p = 0,82) và TDMP khác, cao hơn trong TDMP dịch thấm và viêm/mủ màng phổi nhưng không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,09 và 0,25.

- Lượng ALP DMP trung bình trong TDMP lao khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch tiết ($p = 0,53$).

3.2.1.2. Tỷ số Phosphatase kiềm dịch màng phổi/huyết thanh

Bảng 3.12. Tỷ số Phosphatase kiềm DMP/HT

	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị (Q1 – Q3)	n	Trung vị (Q1 – Q3)	
ALP DMP/HT ¹	147	0,43 (0,31 – 0,51)	156	0,36 (0,18 – 0,50)	0,11

¹dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Có 147/187 bệnh nhân TDMP lao và 156/297 bệnh nhân TDMP không lao có thực hiện ALP trong DMP và máu.

- Tỷ số ALP DMP/HT trung bình trong TDMP lao là 0,43 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 0,36 trong TDMP không lao ($p = 0,11$).

Bảng 3.13. Tỷ số ALP DMP/HT trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao	TDMP không lao				
	(n =147)	Tổng (n = 156)	Dịch thấm (n=42)	Dịch tiết (n = 193)		
				KMP (n =80)	Viêm/Mủ (n=28)	Khác (n=6)
ALP DMP/HT ¹	0,43 (0,31 – 0,51)	0,36 (0,18 – 0,50)	0,2 (0,1 – 0,5)	0,43 (0,34 – 0,53)	0,13 (0,05 - 0,38)	0,48 (0,3- 0,5)
p*		0,11	0,048	0,30		
				0,79	0,007	0,78

¹dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- ALP DMP/HT trong DMP lao là 0,43 cao hơn trong TDMP dịch thấm và trong viêm/mủ MP, tương đương KMP và TDMP khác.

- Sự khác biệt ALP DMP/HT trong DMP lao không có ý nghĩa thống kê với TDMP dịch tiết ($p = 0,30$) và KMP ($p = 0,79$) nhưng lại có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm ($p = 0,048$) và viêm/mủ màng phổi ($p = 0,007$).

3.2.2. Lysozyme

3.2.2.1. Lysozyme trong DMP

❖ *Lượng Lysozyme trong DMP*

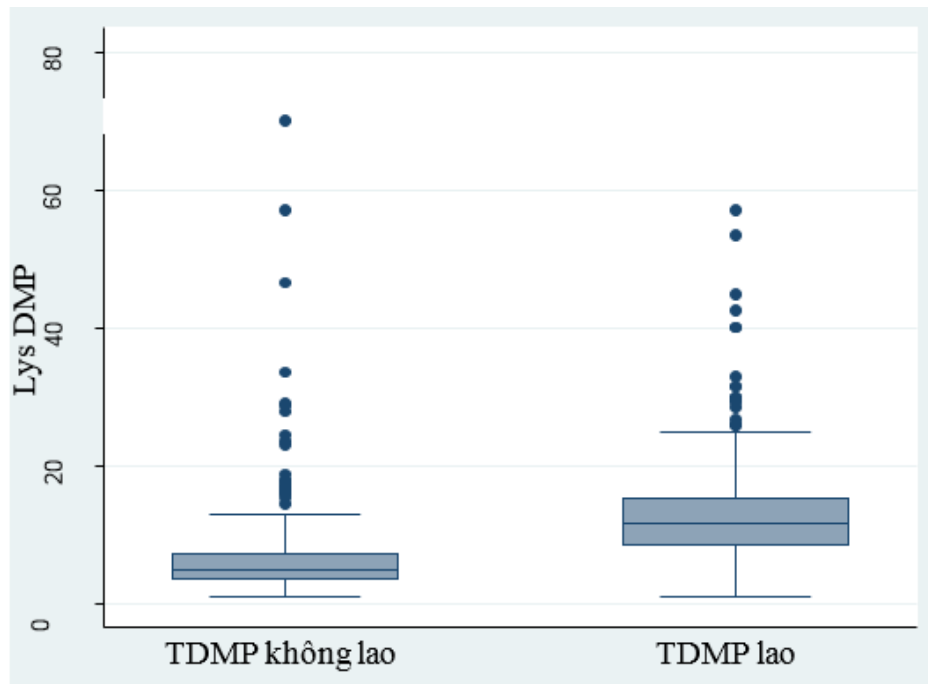
Bảng 3.14. Lượng Lysozyme trong DMP

	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị (Q1 – Q3)	n	Trung vị (Q1 – Q3)	
Lysozyme DMP ¹ (mg/L)	163	11,8 (8,6 – 15,4)	249	5,0 (3,6 – 7,4)	<0,0001

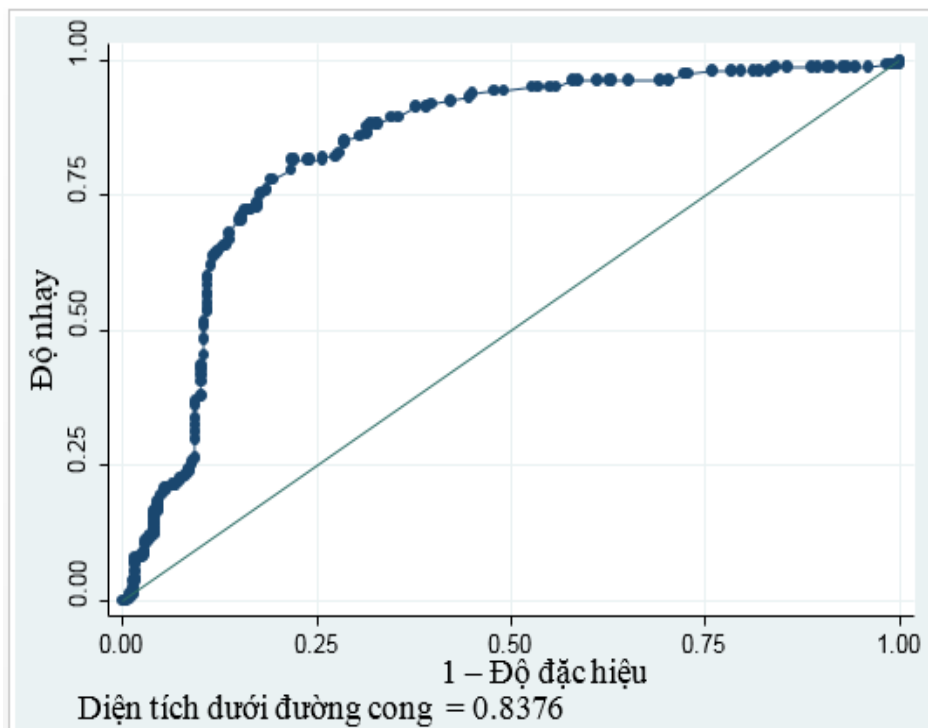
¹dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Có 163/187 bệnh nhân TDMP lao và 249/297 bệnh nhân TDMP không lao có thực hiện Lysozyme trong DMP.

- Lượng lysozyme trung bình trong TDMP lao là 11,8 mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 5,0 trong TDMP không lao ($p < 0,0001$).



Biểu đồ 3.4. Phân bố Lysozyme DMP



Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC của Lysozyme DMP

❖ **Giá trị chẩn đoán của Lysozyme DMP:**

Bảng 3.15. Giá trị chẩn đoán của Lysozyme DMP

Lysozyme DMP		
Ngưỡng (mg/L)	11	13
Độ nhạy (%)	60,5	38
Độ đặc hiệu (%)	89,2	90,0
LR(+)	5,49	3,79
LR (-)	0,45	0,69
AUC	0,8376	

- Diện tích dưới đường cong là 0.8376. Với đường cong này, ngưỡng được chọn Lys DMP = 11 mg/L có độ nhạy 60,5%, độ đặc hiệu là 89,2%, tỉ số khả dĩ dương là 5,49; tỉ số khả dĩ âm là 0,45. Với ngưỡng 13 mg/L thì Lys DMP có độ nhạy 38%, độ đặc hiệu là 90%,

❖ **Lượng Lysozyme trong phân nhóm TDMP:**

Bảng 3.16. Trung bình Lysozyme trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao (n = 163)	TDMP không lao				
		Tổng (n = 249)	Dịch thắm (n = 46)	Dịch tiết (n = 203)		
				KMP (n = 165)	Viêm/Mủ (n = 31)	Khác (n = 7)
Lymphocyte DMP (%)	90 (78 - 95)	59,0 (24 - 80)	72 (51 - 84)	65 (38,5 - 82)	7,0 (2 - 20)	26 (24 - 34)
Lys DMP ¹ (mg/L)	11,8 (8,6 - 15,4)	5,0 (3,6 - 7,4)	4,1 (2,8 - 5,2)	5,0 (3,6 - 6,7)	10,5 (7,6 - 17,8)	4,7 (4,0 - 5,6)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,88	< 0,0001

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Lượng Lys DMP trung bình trong lao 11,8 mg/L cao nhẹ so với trong viêm/mủ MP và cao hơn 2-3 lần trong TDMP dịch thấm, KMP và nhóm khác.

- Sự khác biệt Lys trong DMP lao có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm ($p < 0,0001$), KMP ($p < 0,0001$) và TDMP khác ($p < 0,0001$) nhưng không khác biệt với viêm/mủ màng phổi ($p = 0,88$).

- Các nhóm đều có tỉ lệ Lympho ưu thế $> 50\%$ ngoại trừ nhóm viêm/mủ màng phổi là 7% và nhóm TDMP khác là 26%. Nhóm viêm/mủ màng phổi có tỉ lệ Lympho thấp nhất 7% đi kèm với Lys DMP cao nhất trong nhóm TDMP không lao 10,5 mg/L.

3.2.2.2. Tỉ số Lysozyme DMP/HT:

❖ Trung bình tỉ số Lysozyme DMP/HT:

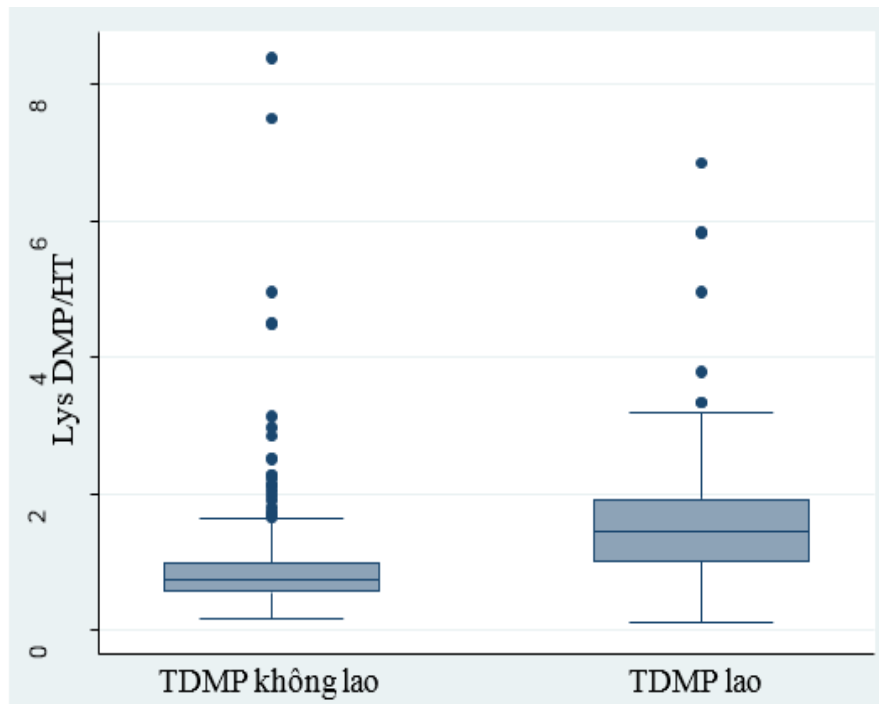
Bảng 3.17. Tỉ số Lysozyme DMP/HT

	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị (Q1 – Q3)	n	Trung vị (Q1 – Q3)	
Lys DMP/HT	154	1,45 (1,02 – 1,92)	235	0,75 (0,56– 1,00)	<0,0001

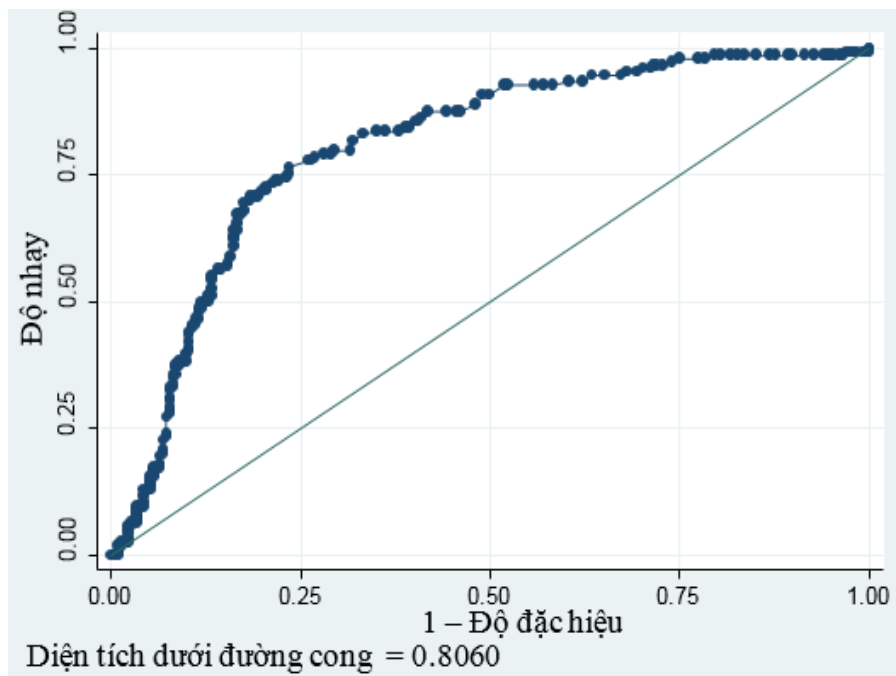
¹dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và (Q1 – Q3: khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- Có 154/187 bệnh nhân TDMP lao và 235/297 bệnh nhân TDMP không lao có định lượng Lysozyme DMP và máu.

- Tỉ số Lysozyme DMP/HT trung bình trong TDMP lao là 1,45 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 0,75 trong TDMP không lao ($p < 0,0001$).



Biểu đồ 3.6. Phân bố tỉ số Lysozyme DMP/HT



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của Lysozyme DMP/HT

❖ **Giá trị chẩn đoán của tỉ số Lysozyme DMP/HT:**

Bảng 3.18. Giá trị chẩn đoán của tỉ số Lysozyme DMP/HT

Lysozyme DMP/HT		
Ngưỡng	1,2	2,23
Độ nhạy (%)	70,1	15,6
Độ đặc hiệu (%)	81,7	95,0
LR (+)	3,8	3,05
LR (-)	0,37	0,89
AUC	0,8060	

- Diện tích dưới đường cong là 0,8060. Với đường cong này, ngưỡng được chọn Lys DMP/HT = 1,2 có độ nhạy 70,8%, độ đặc hiệu là 81,7%. Lys DMP/HT = 2,23 có độ nhạy 15,6%, độ đặc hiệu là 95%.

❖ **Trung bình tỉ số Lysozyme DMP/HT trong phân nhóm TDMP:**

Bảng 3.21. Tỉ số Lys DMP/HT trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao	TDMP không lao				
	(n = 154)	Tổng (n = 235)	Dịch thâm (n=42)	Dịch tiết (n = 193)		
				KMP (n = 159)	Viêm/Mủ (n=28)	Khác (n=6)
Lys DMP/HT ¹	1,45 (1,02 - 1,92)	0,75 (0,56-1,00)	0,62 (0,50-0,73)	0,78 (0,56 -1,00)	1,18 (0,80- 1,92)	1,36 (0,63-1,96)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,12	0,82

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)

*Mann – Whitney ranksum test

- Tỷ số Lys DMP/HT trung bình trong lao là 1,45; cao gấp 2 lần trong TDMP dịch thấm và trong KMP, thấp hơn so với viêm/mủ màng phổi (1,18) và TDMP do các nguyên nhân khác (1,36).

- Sự khác biệt Lys DMP/HT trong DMP lao có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm ($p < 0,0001$) và KMP ($p < 0,0001$).

3.2.3. Adenosine Deaminase trong DMP (ADA DMP)

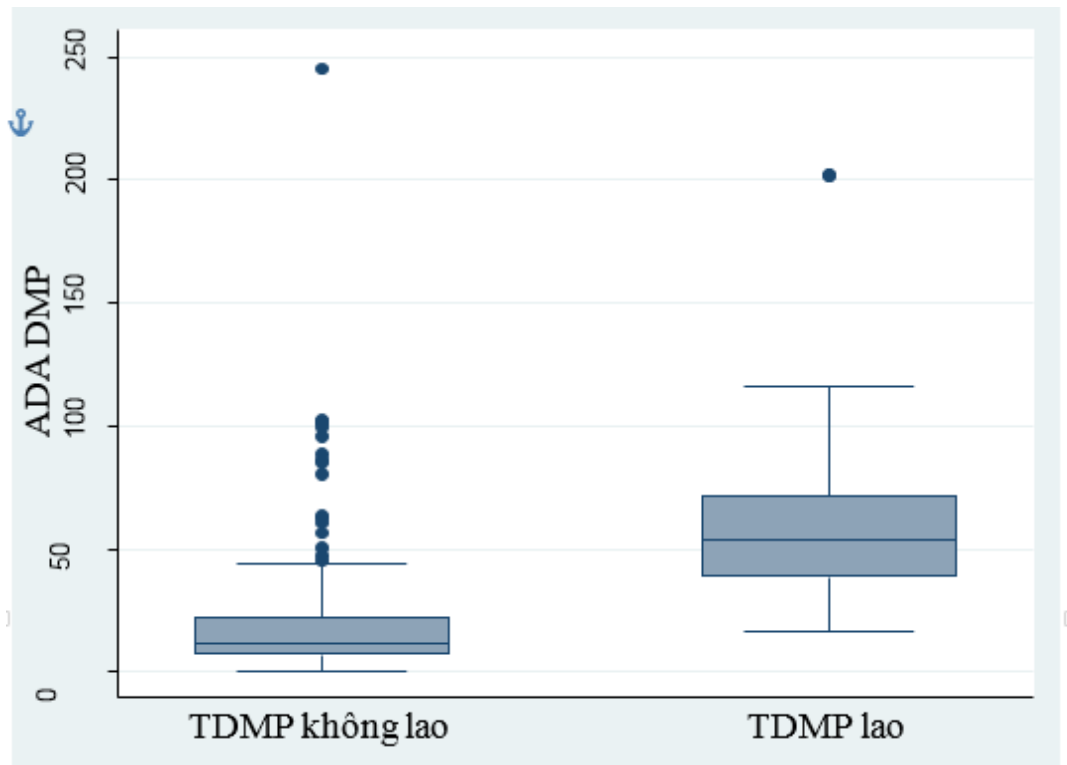
3.2.3.1. Adenosine deaminase trong DMP

Bảng 3.22. Adenosine deaminase trong DMP

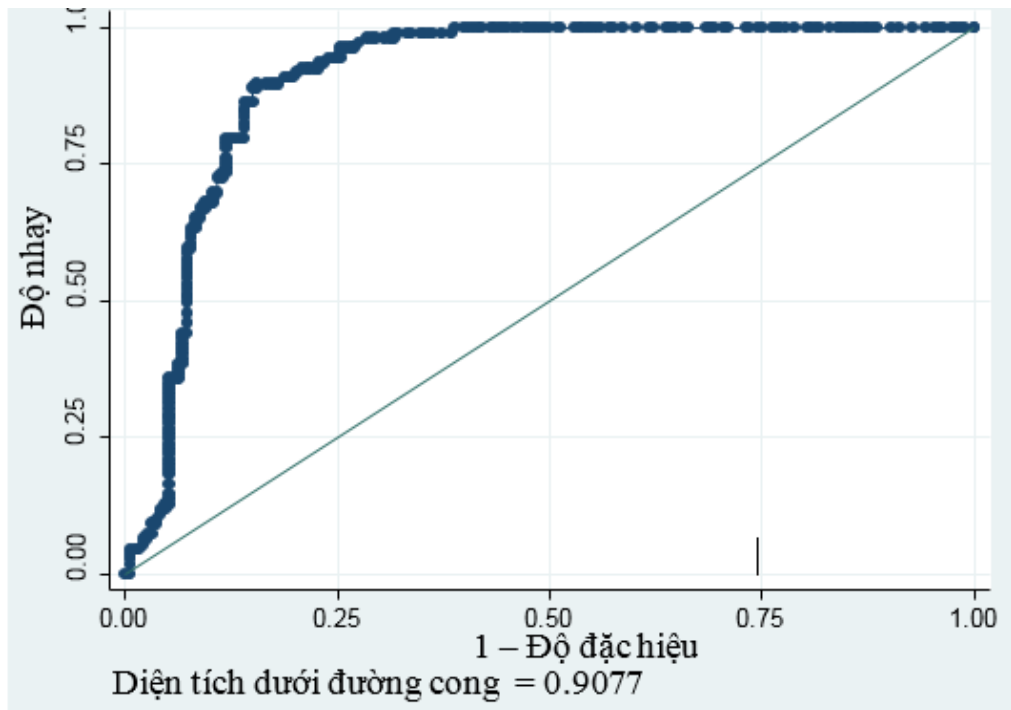
	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị Q1-Q3)	n	Trung vị (Q1-Q3)	
ADA DMP (U/L) ¹	109	53,9 (38,5 - 71,3)	193	11,5 (6,9 – 22,1)	< 0,0001
¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và(Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3) *Mann – Whitney ranksum test					

- Có 109/187 bệnh nhân TDMP lao và 193/297 bệnh nhân TDMP không lao có định lượng ADA DMP.

- ADA trung bình trong TDMP lao là 53,9 U/L cao hơn gấp 4,5 lần và có ý nghĩa thống kê so với 11,5 U/L trong TDMP không lao ($p < 0001$).



Biểu đồ 3.8. Phân bố ADA DMP



Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC của ADA DMP

3.2.3.2. Giá trị chẩn đoán của Adenosine deaminase trong DMP

Bảng 3.23. Giá trị chẩn đoán của ADA DMP

ADA DMP			
Ngưỡng (U/L)	30	41	70
Độ nhạy (%)	90,8	70	26,6
Độ đặc hiệu (%)	83,4	90	95,0
LR (+)	5,42	6,40	5,13
LR (-)	0,12	0,34	7,74
AUC	0.9077		

- Diện tích dưới đường cong là 0,9077. Với đường cong này, ngưỡng được chọn ADA = 30 U/L có độ nhạy 90,8%, độ đặc hiệu là 83,4%.

- Với ngưỡng chẩn đoán là 40 U/L, ADA có độ nhạy 72,5%, độ đặc hiệu là 89,1%.

- Với ngưỡng chẩn đoán là 70 U/L, ADA có độ nhạy 26,7%, độ đặc hiệu là 95%.

3.2.3.3. Adenosine deaminase trong phân nhóm TDMP:

Bảng 3.24. ADA trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao (n = 109)	TDMP không lao				
		Tổng (n = 193)	Dịch thấm (n=49)	Dịch tiết (n = 144)		
				KMP (n = 101)	Viêm/Mủ (n=29)	Khác (n=14)
ADA DMP ¹ (U/L)	53,9 (38,5 - 71,3)	11,5 (6,9 - 22,1)	6,5 (2,6 - 9,4)	11,7 (7,6 - 18,3)	30,8 (20,1-50,3)	55,7 (12,3-88,6)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,0009	0,87

¹dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và Q1 – Q3 (khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- ADA DMP trung bình trong lao tương đương với TDMP do nguyên nhân khác và tăng nhẹ trong viêm/mủ MP, cao gấp 5 lần so với KMP và gấp 8 lần TDMP dịch thấm.

- Sự khác biệt ADA trong DMP lao có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm ($p < 0,0001$), KMP ($p < 0,0001$) và viêm/mủ màng phổi ($p = 0,0009$) nhưng không có ý nghĩa trong và TDMP khác ($p = 0,87$).

3.2.4. Interferon gamma trong DMP (INF- γ DMP)

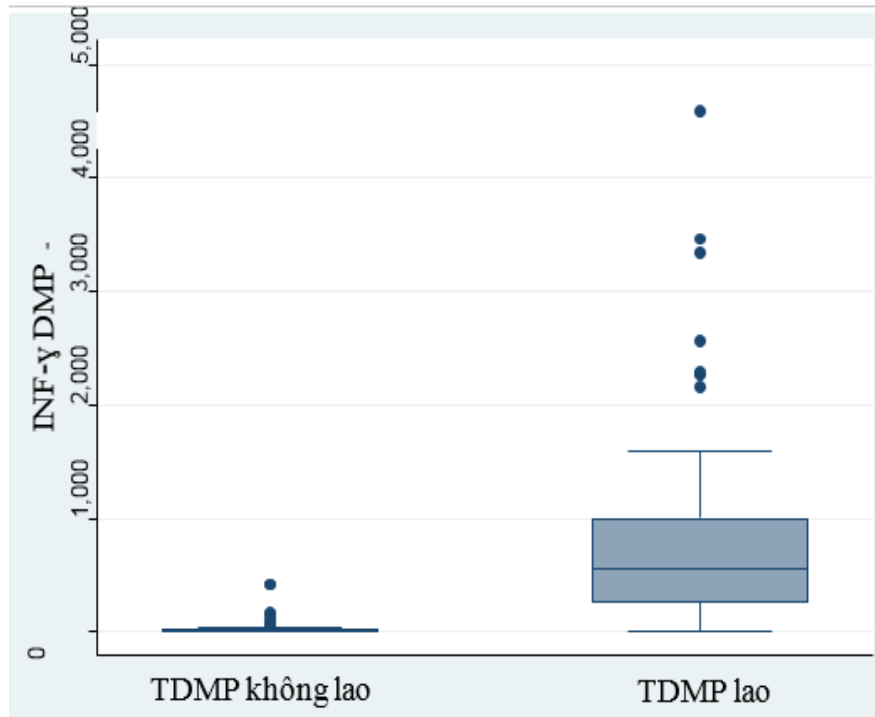
3.2.4.1. Interferon gamma trong DMP

Bảng 3.25. INF- γ trong DMP

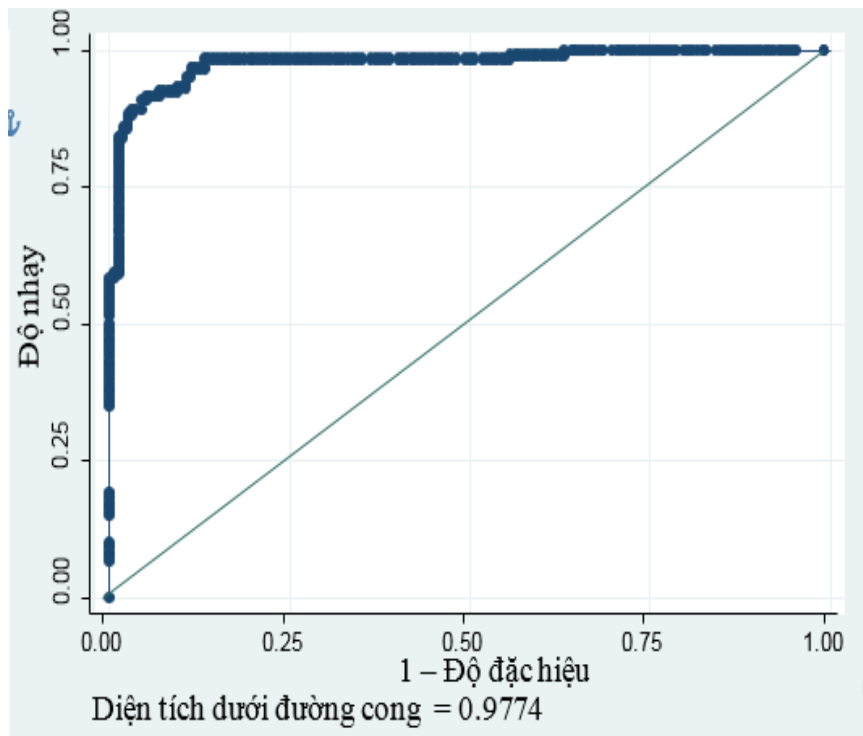
	TDMP lao		TDMP không lao		p*
	n	Trung vị (Q1-Q3)	n	Trung vị (Q1-Q3)	
INF- γ DMP (pg/ml) ¹	120	551,5 (259,3 - 1000)	160	10,6 (5,6 – 20,4)	< 0,0001
¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và (Q1 – Q3: khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)					
*Mann – Whitney ranksum test					

- Có 120/187 bệnh nhân LMP và 160/297 bệnh nhân TDMP không lao có định lượng INF- γ DMP.

- INF- γ trung bình trong dịch màng phổi do lao là 551,5 pg/ml cao hơn gấp 50 lần và có ý nghĩa thống kê so với 10,6 pg/ml trong TDMP không lao ($p < 0,0001$).



Biểu đồ 3.10. Phân bố INF- γ DMP



Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC của INF- γ

3.2.4.2. Giá trị chẩn đoán của Interferon gamma trong DMP

Bảng 3.26. Giá trị chẩn đoán của INF- γ DMP

Interferon gamma DMP			
Ngưỡng (pg/ml)	63	71	430
Độ nhạy (%)	91,7	91,0	58,3
Độ đặc hiệu (%)	95,0	95,6	100
LR (+)	16,3	20,7	
LR (-)	0,09	0,10	0,42
AUC	0,9774		

- Diện tích dưới đường cong là 0,9774. Với đường cong này, ngưỡng được chọn INF- γ = 63 pg/ml có độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu là 95,0%, tỉ số khả dĩ dương 16,3%, tỉ số khả dĩ âm 0,09.

- Với giá trị ngưỡng là 71 pg/ml, INF- γ có độ nhạy 91,0%, độ đặc hiệu là 95,6%, tỉ số khả dĩ âm 0,42. Với giá trị ngưỡng là 430 pg/ml, INF- γ có độ nhạy 58,3%, độ đặc hiệu là 100%, tỉ số khả dĩ âm 0,42.

3.2.4.3. INF- γ trong phân nhóm TDMP:

Bảng 3.27. INF- γ trong phân nhóm TDMP

	TDMP lao	TDMP không lao				
	(n =120)	Tổng	Dịch thối	Dịch tiết (n = 146)		
		(n = 160)	(n=14)	KMP	Viêm/Mủ	Khác
			(n =118)	(n=23)	(n=5)	
INF- γ DMP ¹ (pg/ml)	551,5 (259,3 - 1000)	10,6 (5,6 - 20,4)	16,9 (6,5 -39,7)	9,8 (5,1-18,4)	11,2 (6,0-19,9)	31,7 (8,7- 62,3)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và (Q1 – Q3: khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann – Whitney ranksum test

- INF- γ trung bình trong dịch màng phổi lao cao gấp 32 lần TDMP dịch thấm, gấp 55 lần KMP, gấp 50 lần viêm/mủ màng phổi và gấp 17 lần TDMP do các nguyên nhân khác. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với các phân nhóm TDMP không lao gồm TDMP dịch thấm, viêm/mủ màng phổi, KMP và TDMP khác với p đều < 0,0001.

3.3. SO SÁNH VÀ KẾT HỢP GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA CÁC ALP, LYSOZYME, ADA VÀ INF- γ TRONG TDMP LAO

3.3.1. So sánh các xét nghiệm

3.3.1.1. ALP, Lysozym, ADA, INF- γ trong TDMP lao và không lao

- INF- γ có nồng độ cao nhất trong TDMP lao gấp 50 lần so với TDMP không lao, kể đến là ADA tăng cao gần 5 lần, Lysozyme và Lys DMP/HT tăng gấp 2 lần và đều tăng cao có ý nghĩa thống kê với p đều < 0,0001 trong khi ALP DMP và tỉ số ALP DMP/HT lại tăng nhẹ trong nhóm TDMP không lao nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.2. ALP, Lysozym, ADA, INF- γ trong các phân nhóm TDMP

- ALP trong TDMP lao khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm (p = 0,60), viêm/mủ màng phổi (p = 0,77), KMP (p = 0,19) và TDMP khác.

- ALP DMP/HT trong TDMP lao khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao nhưng khác biệt có ý nghĩa so với trong viêm/mủ màng phổi (p = 0,007) và TDMP dịch thấm (p = 0,048).

- Lys DMP và Lys DMP/HT trong TDMP lao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao (p < 0,0001), TDMP dịch thấm (p < 0,0001), TDMP dịch tiết (p < 0,0001), tuy nhiên không khác biệt với viêm/mủ màng phổi (lần lượt p = 0,088 và 0,12).

Bảng 3.28. Trung bình của ALP, ALP DMP/HT, Lysozyme, Lysozyme DMP/HT, ADA và INF- γ TDMP lao và trong phân nhóm TDMP.

	TDMP lao	TDMP không lao				
		Tổng	Dịch thấm	Dịch tiết (n = 240)		
				KMP	Viêm/Mủ	Khác
ALP DMP ¹ (U/L)	109 (89 - 254)	95 (62 - 171)	89 (37 - 121)	102 (73 - 171)	85 (36 - 170)	105 (89 - 156)
p*		0,27	0,09	0,53		
				0,82	0,25	0,85
ALP DMP/HT ¹	0,43 (0,31 - 0,51)	0,36 (0,18 - 0,50)	0,2 (0,1 - 0,5)	0,43 (0,34 - 0,53)	0,13 (0,05 - 0,38)	0,48 (0,3 - 0,5)
p*		0,11	0,048	0,30		
				0,79	0,007	0,78
Lys DMP ¹ (mg/L)	11,8 (8,6 - 15,4)	5,0 (3,6 - 7,4)	4,1 (2,8 - 5,2)	5,0 (3,6 - 6,7)	10,5 (7,6 - 17,8)	4,7 (4,0 - 5,6)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,88	< 0,0001
Lys DMP/HT ¹	1,45 (1,02 - 1,92)	0,75 (0,56 - 1,00)	0,62 (0,50 - 0,73)	0,78 (0,56 - 1,00)	1,18 (0,80 - 1,92)	1,36 (0,63 - 1,96)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,12	0,82
ADA DMP ¹ (U/L)	53,9 (38,5 - 71,3)	11,5 (6,9 - 22,1)	6,5 (2,6 - 9,4)	11,7 (7,6 - 18,3)	30,8 (20,1 - 50,3)	55,7 (12,3 - 88,6)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	0,0009	0,87
INF- γ DMP ¹ (pg/ml)	551,5 (259,3 - 1000)	10,6 (5,6 - 20,4)	16,9 (6,5 - 39,7)	9,8 (5,1 - 18,4)	11,2 (6,0 - 19,9)	31,7 (8,7 - 62,3)
p*		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
				< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹ dữ liệu diễn đạt bằng trung vị (median) và (Q1 - Q3: khoảng tứ phân vị thứ 1 và thứ 3)
*Mann - Whitney ranksum test

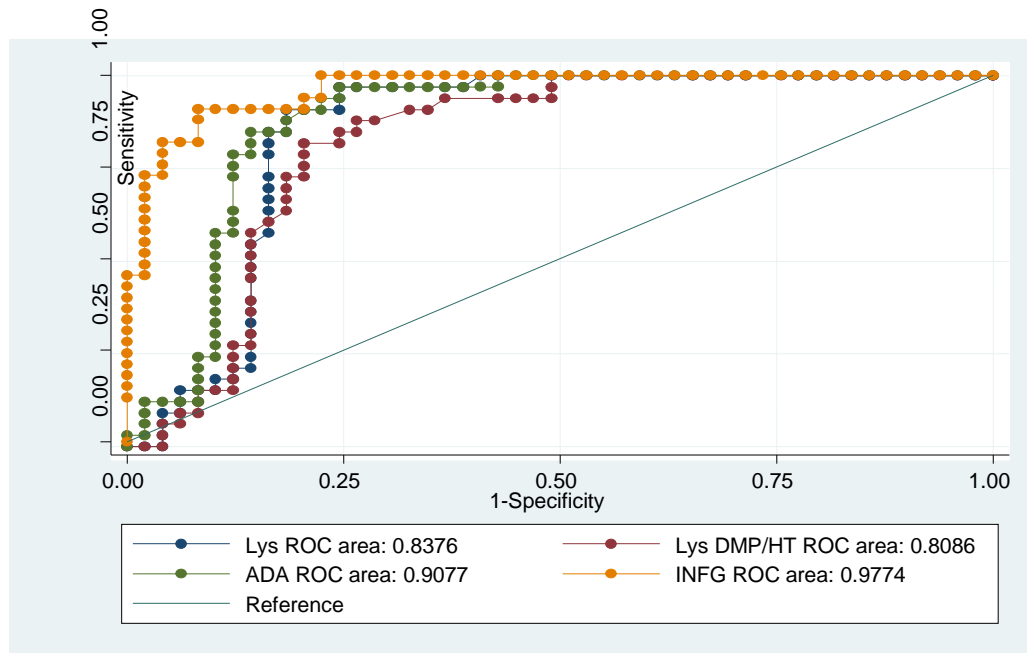
- ADA trong TDMP lao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao, dịch tiết, dịch thấm, KMP (p đều $< 0,0001$) và viêm/mủ màng phổi ($p = 0,009$).

- INF- γ trong TDMP lao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với tất cả các phân nhóm của TDMP không lao (tất cả đều $p < 0,0001$).

3.3.1.3. So sánh giá trị chẩn đoán các xét nghiệm

Bảng 3.29. Giá trị chẩn đoán của, Lys, LysDMP/HT, ADA và INF- γ .

	Lys DMP (mg/L)	Lys DMP/HT	ADA DMP (U/L)	INF- γ DMP (pg/ml)
Ngưỡng	11	1,2	30	63
Nhạy (%)	60,5	70,1	90,8	91,7
Đặc hiệu (%)	89,2	81,7	83,4	95,0
LR (+)	5,49	3,8	5,42	16,3
LR (-)	0,45	0,37	0,12	0,09
AUC	0,8376	0,8086	0,9077	0,9774



Biểu đồ 3.12. So sánh đường cong ROC của ALP, Lys, ADA và INF- γ

- Với độ nhạy, độ đặc hiệu cũng như diện tích dưới đường cong cao nhất nên INF- γ là xét nghiệm có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán LMP, kế đến là ADA, Lysozyme và tỉ số Lysozyme DMP/HT. ALP không có giá trị phân biệt TDMP lao và không lao nên không so sánh.

3.3.2. Kết hợp các xét nghiệm

3.3.2.1. Kết hợp xét nghiệm ALP DMP + Lys DMP, ADA và INF- γ

❖ **Kết hợp giữa ALP DMP (1) hoặc ALP DMP/HT (2) và Lys DMP (3)/ Lys DMP/HT (4)**

- Bản thân ALP DMP và ALP DMP/HT không khác biệt có ý nghĩa thống kê nên sự kết hợp ALP DMP hoặc ALP DMP/HT với Lys DMP hoặc Lys DMP/HT không làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm riêng lẻ.

❖ **Kết hợp tỉ lệ tế bào Lympho DMP và Lys DMP hoặc Lys DMP/HT**
Kết hợp Lymphocyte DMP và Lys DMP

Bằng phương pháp xây dựng phương trình hồi qui, có thể xác định qui tắc chẩn đoán TDMP lao khi kết hợp Lym DMP và Lys DMP như sau:

Ngưỡng xác suất $\geq 39\%$ \leftrightarrow ngưỡng Odds $\geq 0,64$

\leftrightarrow ngưỡng logit $\geq -0,45$

$\leftrightarrow 0,06 * \text{Lym DMP} + 0,19 * \log(\text{Lys DMP}) - 6,4 \geq -0,45$

$\leftrightarrow 6 * \text{Lym DMP} + 19 * \log(\text{Lys DMP}) \geq 595$

$\leftrightarrow \text{Lympho DMP} (\%) + 3,2 \log(\text{Lys DMP}) \geq 99$ (a)

Bảng 3.30. Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho DMP và Lys DMP

	(^a)	Lympho DMP	Lys DMP
Ngưỡng		81	11 mg/dL
Nhạy (%)	78,8	70,9	69,5
Đặc hiệu (%)	90,0	75,2	85,5
GTTĐ (+) (%)	84,4	65,2	75,5
GTTĐ (-) (%)	86,0	79,8	69,3

- Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho trong DMP và Lys DMP theo phương trình (^a) làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm riêng lẻ.

Kết hợp Lymphocyte DMP và Lys DMP/HT

Bằng phương pháp xây dựng phương trình hồi qui, ta có phương trình chẩn đoán TDMP lao khi kết hợp Lym DMP và Lys DMP/HT như sau:

Ngưỡng xác suất $\geq 39\%$ \leftrightarrow ngưỡng Odds $\geq 0,64$

\leftrightarrow ngưỡng logit $\geq -0,45$

$\leftrightarrow 0,05 * \text{Lym DMP} + 1,08 * \log (\text{Lys DMP/HT}) - 5,55 \geq -0,45$

$\leftrightarrow 5 * \text{Lym DMP} + 108 * \log (\text{Lys DMP/HT}) \geq 510$

$\leftrightarrow \text{Lympho DMP} (\%) + 22 \log (\text{Lys DMP/HT}) \geq 102$ (^b)

Bảng 3.31. Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho DMP và Lys DMP/HT

	(^b)	Lympho DMP	Lys DMP/HT
Ngưỡng		81	1,2
Nhạy (%)	75,0	70,9	70,8
Đặc hiệu (%)	85,0	75,2	81,7
GTTĐ (+) (%)	77,7	65,2	72,1
GTTĐ (-) (%)	82,9	79,8	69,6

- Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho trong DMP và Lys DMP/HT theo phương trình (^b) làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm riêng lẻ.

❖ **Kết hợp ALP và ADA (5) / INF- γ (6)**

- Bản thân ALP DMP không khác biệt có ý nghĩa thống kê nên sự kết hợp ALP với ADA DMP hoặc INF- γ DMP không làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm riêng lẻ.

❖ **Kết hợp tỉ lệ tế bào Lympho DMP và ADA (5) / INF- γ (6)**

Kết hợp tỉ lệ tế bào Lympho DMP và ADA

Bằng phương pháp xây dựng phương trình hồi qui, ta có phương trình chẩn đoán TDMP lao khi kết hợp Lym DMP và ADA DMP như sau:

Ngưỡng xác suất $\geq 39\%$ \leftrightarrow ngưỡng Odds $\geq 0,64$

\leftrightarrow ngưỡng logit $\geq -0,45$

$\leftrightarrow 0,075 * \text{Lym DMP (\%)} + 0,099 * \log(\text{ADA}) - 9,34 \geq -0,45$ (°)

$\leftrightarrow 75 * \text{Lym DMP (\%)} + 99 * \log(\text{ADA}) \geq 8890$

$\leftrightarrow \text{Lympho DMP (\%)} + 1,3 \log(\text{ADA}) \geq 119$ (°)

Bảng 3.32. Giá trị chẩn đoán kết hợp lympho DMP và ADA DMP

	(°)	Lympho DMP	ADA
Ngưỡng		81%	30 U/L
Nhạy (%)	80,6	70,9	90,8%
Đặc hiệu(%)	94,4	75,2	83,4%
GTTĐ (+) (%)	88,8	65,2	85,8%
GTTĐ (-) (%)	89,8	79,8	82,2%

- Kết hợp tỉ lệ tế bào lympho trong DMP và ADA DMP theo phương trình (°) làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm riêng lẻ.

3.3.2.2. Kết hợp Lys DMP (3)/ Lys DMP/HT (4) + ADA (5)/INF- γ (6)DMP

Bảng 3.33. Kết hợp Lys DMP/ Lys DMP/HT + ADA / INF- γ DMP

	3 + 5 ^(d) (p<0,0001)	3 + 6 (p<0,0001)	4 + 5 (p<0,0001)	4 + 6 (p<0,0001)	ADA	INF- γ
	%					
Nhạy	72,4	89,2	70,9	88,8	90,8%	91,7
Đặc hiệu	91,2	96,0	91,1	97,2	83,4%	95,0
GTTĐ (+)	82,9	94,3	82,3	95,7	85,8%	96,4
GTTĐ (-)	84,9	92,4	84,3	92,2	82,2%	91,8

- Kết hợp Lys DMP hoặc Lys DMP/HT với ADA DMP / INF- γ đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

- Kết hợp tỉ số Lys DMP/HT với ADA/ INF- γ có giá trị chẩn đoán thấp hơn kết hợp Lys DMP với ADA/ INF- γ .

- Bằng phương pháp xây dựng phương trình hồi qui, ta có phương trình chẩn đoán TDMP lao khi kết hợp Lys DMP và ADA DMP như sau:

$$\text{Ngưỡng xác suất} \geq 39\% \longleftrightarrow \text{ngưỡng Odds} \geq 0,64$$

$$\longleftrightarrow \text{ngưỡng logit} \geq - 0,45$$

$$\longleftrightarrow 0,075 * \text{ADA DMP} - 0,002 * \log (\text{Lys DMP}) - 2,99 \geq - 0,45$$

$$\longleftrightarrow 75 * \text{ADA DMP} - 2 * \log (\text{Lys DMP}) \geq 2540$$

$$\longleftrightarrow \text{ADA DMP} - 0,03 \log (\text{Lys DMP}) \geq 34 \text{ (}^d\text{)}$$

có độ nhạy 72%, độ đặc hiệu 91,2%, GTTĐ (+) 82,9%, GTTĐ (-) 84,9%.

- Kết hợp Lys DMP hoặc Lys DMP/HT với INF- γ làm giảm giá trị chẩn đoán của INF- γ .

3.3.2.3. Kết hợp xét nghiệm ADA DMP+ INF- γ DMP

Bảng 3.34. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp ADA DMP và INF- γ DMP

	ADA DMP	INF- γ DMP	ADA + INF- γ DMP
	%		
Độ nhạy	90,8	91,7	81,4
Độ đặc hiệu	80,3	95,4	95,2
GTTĐ (+)	80,7	96,1	92,1
GTTĐ (-)	82,2	91,8	88,1

- Kết hợp ADA và INF- γ làm tăng độ đặc hiệu nhưng giảm độ nhạy của ADA và giảm giá trị chẩn đoán so với một mình INF- γ .

3.3.2.4. Kết hợp xét nghiệm tỉ số Lys DMP/ Lys MP/HT + ADA DMP + INF- γ DMP

- Khi phân tích thống kê với 3 biến số độc lập là Lys DMP, ADA DMP và INF- γ DMP thì Lys DMP và ADA DMP không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,89 và 0,15 ($> 0,05$).

Bảng 3.34. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp Lys, ADA và INF- γ DMP

	Lys DMP	ADA DMP	INF- γ DMP	Lys + ADA + INF- γ DMP
	%			
Độ nhạy	72,4	90,8	91,7	80,1
Độ đặc hiệu	91,2	80,3	95,4	96,4
GTTĐ (+)	82,9	80,7	96,1	93,4
GTTĐ (-)	84,9	82,2	91,8	88,3

- Khi phân tích thống kê với 3 biến số độc lập là Lys DMP/HT, ADA DMP và INF- γ DMP thì Lys DMP/HT và ADA DMP không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,85 và 0,13 ($> 0,05$).

Bảng 3.35. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp Lys DMP/HT, ADA và INF- γ DMP

	Lys DMP/HT	ADA DMP	INF- γ DMP	Lys DMP/HT + ADA + INF- γ DMP
				%
Độ nhạy	70,8	90,8	91,7	79,0
Độ đặc hiệu	81,7	80,3	95,4	95,9
GTTĐ (+)	72,1	80,7	96,1	92,9
GTTĐ (-)	69,6	82,2	91,8	87,4

- Hiệu quả chẩn đoán khi kết hợp Lys DMP hoặc Lys DMP/HT làm giảm độ nhạy và không làm tăng độ đặc hiệu của INF- γ DMP.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU CÓ CHẨN ĐOÁN CUỐI CÙNG TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI LAO

4.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

4.1.1.1 Kết quả chẩn đoán nguyên nhân TDMP

Trong 484 bệnh nhân TDMP xác định được nguyên nhân có 187 bệnh nhân TDMP lao và 297 bệnh nhân TDMP không do lao gồm 186 TDMP do ung thư (KMP), 57 TDMP dịch thấm, 39 TDMP cận viêm và mũ màng phổi, 15 TDMP do các nguyên nhân khác gồm 3 viêm tụy cấp, 2 nhiễm ký sinh trùng, 8 nhiễm siêu vi, 2 lupus đỏ hệ thống.

Số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong các nghiên cứu của Lira Hakani [72] trên 130 bệnh nhân (48 TDMP lao, 40 TDMP do ung thư, 42 TDMP cận viêm), Nariman A. Helmy và cs [81] nghiên cứu 40 bệnh nhân (19 TDMP lao, 11 TDMP do ung thư, 5 TDMP cận viêm và 5 TDMP khác), Mahmoud M. El-Habashy [77] (2014) nghiên cứu 100 bệnh nhân (35 TDMP lao, 20 TDMP do ung thư, 10 TDMP cận viêm, 5 mũ màng phổi 5 TDMP do lupus và 25 TDMP dịch thấm), Valdes [98] (2010) nghiên cứu 218 bệnh nhân (165 TDMP lao, 11 TDMP do ung thư, 21 TDMP cận viêm, 3 TDMP nguyên phát, 16 TDMP không rõ nguyên nhân), Nguyễn Huy Dũng, Nguyễn Xuân Triều (2003) [5] nghiên cứu 57 bệnh nhân (18 TDMP lao và 39 TDMP do ung thư). Âu Thanh Tùng [25] nghiên cứu 37 TDMP lao, Quang Văn Trí [22] nghiên cứu 82 bệnh nhân (39 TDMP lao và 43 TDMP do ung thư), Lê Hồng Vân [26] nghiên cứu 100 bệnh nhân (33 TDMP lao, 67

TDMP do ung thư), Nguyễn Thị Bích Ngọc [13] (2010) nghiên cứu (38 TDMP lao và 26 TDMP do ung thư).

Các nghiên cứu trong nước chủ yếu thực hiện trên hai nhóm TDMP lao và ung thư, trong khi các nghiên cứu nước ngoài cũng chỉ thực hiện trên nhiều nhóm nguyên nhân TDMP dịch tiết nhưng với số lượng bệnh nhân khá nhỏ nên không đại diện cho tất cả các nhóm nguyên nhân TDMP và độ mạnh của nghiên cứu không cao.

4.1.1.2. Đặc điểm dân số tham gia nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi

Tuổi thường gặp của TDMP lao là từ 20-40 tuổi (theo Robertson, R.F); theo Phạm Long Trung tuổi của bệnh nhân lao màng phổi là 16-30 tuổi [23]. Đặc điểm về tuổi trong 187 bệnh nhân TDMP lao của chúng tôi khác biệt hơn so với các ghi nhận trong y văn: tuổi trung bình có lớn hơn một chút 48.6 (95% CI: 45.6, 51.7) tuổi. Tuy nhiên, theo Kan Zhai [63], ở vùng có dịch tể lao cao thì tuổi trung bình TDMP lao thường trẻ (34 tuổi) so với vùng có dịch tể lao thấp (49 tuổi). Theo Richard W. Light [88], ở những nước công nghiệp phát triển, tuổi trung bình bệnh nhân TDMP lao có khuynh hướng già hơn vì chủ yếu là do lao tái hoạt hóa. Một nghiên cứu ở Mỹ trên 14.000 bệnh nhân từ 1993 - 2003 cho thấy tuổi trung bình là 49,9 tuổi.

Tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân TDMP lao trong nghiên cứu chúng tôi trẻ hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TDMP không lao (60,6 tuổi), cao hơn so với nghiên cứu của Valdes L [97] là 34,1 tuổi. Tuy nhiên, tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Âu Thanh Tùng [25] là 48,7 tuổi và của Lê Hồng Vân [26] là 54,3 tuổi cùng thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy, thấp hơn trong nghiên cứu của Quang Văn Trí [22] là 60,4 tuổi. Lứa tuổi gặp trẻ hơn có thể do nghiên cứu này được thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tuyến cuối, những bệnh nhân trẻ tuổi tổng

trạng thường khá tốt đa số được điều trị ở những bệnh viện tuyến trước, những bệnh nhân lớn tuổi hơn bệnh thường khởi phát từ từ, diễn biến kéo dài, tổng trạng thường suy sụp đã được điều trị nhiều nơi sau khi có triệu chứng lâm sàng hoặc chẩn đoán khó khăn mới nhập Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đặc điểm về giới

Tỉ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn so với nữ. Tỉ lệ nam: nữ của chúng tôi là 1,7:1, tương đương nghiên cứu tại Tây Ban Nha của Valdés [96] là 1,8:1, thấp hơn trong nghiên cứu của Kan Zhai [63] là 2:1; cao hơn tỉ lệ nam: nữ của Đặng Thị Hương và cs [7] qua 356 ca lao màng phổi là 1.2:1, của Âu Thanh Tùng [25] là 1.4: 1; thấp hơn trong nghiên cứu của Quang Văn Trí [22] năm 2008 thực hiện tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch 3.3: 1.

4.1.1.3. Đặc điểm các xét nghiệm chẩn đoán xác định TDMP lao

Giải phẫu bệnh chẩn đoán lao thấy tổn thương lao màng phổi là những nang lao ở trong vùng ngay dưới trung biểu mô. Kết quả sinh thiết thấy nang lao theo y văn là 50-80% [1],[5],[19],[49],[97]. Giải phẫu bệnh chẩn đoán lao trong nghiên cứu chúng tôi có độ nhạy là 62%, cao hơn trong nghiên cứu của Bùi Xuân Tám [19] (1980-1986) dùng kim Castelain cho kết quả dương tính là 46% (các bệnh nhân được làm sinh thiết từ một đến hai lần) nhưng tương đương nghiên cứu cũng thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy của Lê Khắc Bảo (2005) [1]: sinh thiết màng phổi mù 3 lần giúp tăng tỉ lệ chẩn đoán (+) TDMP lao từ 47,5% (lần 1) lên 60% (lần 2) và 62,5% (lần 3), cao hơn. Valdes và cs [97] nghiên cứu trên 254 bệnh nhân TDMP lao có tỉ lệ nhìn thấy nang lao trong mô sinh thiết màng phổi là 79,8%.

AFB DMP:

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp AFB DMP dương tính, cho thấy độ nhạy rất thấp chỉ 1,5%. Điều này phù hợp y văn và với hầu hết các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Lê Hồng Vân [26] cũng phát hiện 2

trường hợp AFB DMP (+) với độ nhạy 6%, Đặng Thị Hương [7] 2,6%, Hồ Minh Lý [12] 5,5%, Âu Thanh Tùng [25] 0%, Valdes và cs [97] cho thấy AFB DMP có độ nhạy 5,5%. Theo y văn, để phát hiện được AFB trong DMP, cần phải có ít nhất 10.000 vi trùng trong 1 ml dịch màng phổi [47],[50],[88]. Hơn nữa, TDMP do lao thường là do phản ứng quá mẫn muộn, do đó, ít khi tìm thấy được AFB trong dịch màng phổi. Tỷ lệ soi tìm AFB DMP dương tính thường từ 0 – 10% [17],[19],[88].

AFB trong đàm hoặc trong DRPQ hoặc dịch dạ dày có độ nhạy là 20,9%, cao hơn trong nghiên cứu của Lê Hồng Vân [26] là 12% nhưng thấp hơn rất nhiều trong nghiên cứu kéo dài 8,5 năm của Valdes [97] trên 254 bệnh nhân TDMP lao tại bệnh viện đại học Tây Ban Nha, có 30/48 bệnh nhân AFB đàm dương tính với độ nhạy 62,5%, điều này có lẽ do số trường hợp thực hiện AFB của Valdes thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, Valdes chỉ thực hiện soi AFB trong 48 trường hợp trong tổng số 254 bệnh nhân TDMP lao trong khi chúng tôi thực hiện soi AFB cho 163 trường hợp trong tổng số 187 bệnh nhân TDMP lao. Thêm vào đó, chúng tôi không thực hiện AFB đàm/dịch dạ dày/ DRPQ trên tất cả bệnh nhân mà chỉ tập trung thực hiện trên bệnh nhân có ho khạc đàm và có tổn thương trên Xquang phổi nên đã bỏ sót những trường hợp chỉ TDMP trên Xquang. Theo Richard W. Light (2010) [88], nhuộm soi AFB đàm thường bị bỏ sót trong khi tỉ lệ AFB đàm dương tính lên đến 55% dù chỉ có TDMP trên Xquang.

Vì vậy, cần thực hiện soi AFB đàm trên tất cả bệnh nhân TDMP có dấu hiệu lâm sàng gợi ý đến lao như có hội chứng nhiễm lao chung: ho khan, sốt về chiều, ớn lạnh, ăn kém, sụt cân...

Kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase - PCR lao DMP

Có nhiều nghiên cứu PCR trong chẩn đoán lao màng phổi với độ nhạy thay đổi từ 72 – 92,3%, độ đặc hiệu thay đổi từ 70,9 – 100%

[12],[16],[25],[99]. Nghiên cứu chúng tôi có 53/149 trường hợp PCR lao thực hiện trong DMP hoặc DRPQ (+), độ nhạy 35,6%, độ đặc hiệu 100%. Giá trị chẩn đoán TDMP lao của PCR trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với Âu Thanh Tùng [25] có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 35,5% và 100%, Colares JK và Lima DM [40] nhạy 31%; cao hơn trong nghiên cứu của Lê Hồng Vân [26] 8% và 100%, Lê Khắc Bảo [1] 9,2% và 100%, Quang Văn Trí 5,1% và 97,6% [22]; thấp hơn trong nghiên cứu của Hoàng Thị Phương [16] có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 73,3% và 100%, Hồ Minh Lý [12] 72% và 100%, Villegas (Colombia) [100] nhạy 73,8%, đặc hiệu 90%.

Nguyên nhân của sự khác biệt về PCR trong nghiên cứu chúng tôi các nghiên cứu kể trên có lẽ do sự khác biệt về mặt kỹ thuật thực hiện PCR của từng phòng xét nghiệm, sự phân bố đồng nhất trong bệnh phẩm, đoạn DNA được chọn để khuếch đại và hóa chất sử dụng. Thêm vào đó, PCR âm tính giả có thể do có ít vi khuẩn lao trong khoang màng phổi hoặc có sự thiếu hụt đoạn gen IS 6110 ở vi khuẩn gây bệnh.

Ngoài ra, PCR DMP trong các nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy của Âu Thanh Tùng (1998), Cao Xuân Thục (2007), Lê Hồng Vân (2009) đều có độ đặc hiệu là 100% nên trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng PCR kết hợp với đáp ứng điều trị sau 2 tháng tấn công kháng lao như là một tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định TDMP lao.

Giá thành của xét nghiệm PCR còn cao, cần trang thiết bị đắt tiền, qui trình xét nghiệm đòi hỏi thực hiện trong điều kiện nghiêm ngặt, độ nhạy còn thấp, xét nghiệm chỉ được thực hiện ở các trung tâm chuyên khoa, do đó chúng tôi nhận thấy PCR lao trong DMP tại Việt Nam không thể là xét nghiệm thường qui để phát hiện lao màng phổi.

Cấy lao MGIT

Tỉ lệ cấy dương tính cao hơn soi AFB trực tiếp, tuy nhiên các kết quả công bố còn khác nhau, dao động từ 10 – 35% cấy DMP và 39 – 65% cấy mảnh mô màng phổi. Condo MB và cộng sự (2003) nhận thấy cấy đàm có vi trùng lao dương tính ở 89% bệnh nhân TDMP có tổn thương nhu mô phổi kèm theo. Nghiên cứu chúng tôi có 14/45 trường hợp cấy lao MGIT DMP hoặc đàm hoặc DRPQ (+) có độ nhạy là 31,1%, đặc hiệu 100%; tương đương với nghiên cứu của Valdes và cs [97] nghiên cứu trên 254 bệnh nhân TDMP lao thấy cấy DMP trên môi trường Lowenstein có độ nhạy 36,5%, cấy mô màng phổi nhạy 56,4%; cao hơn tỉ lệ nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính trong dịch màng phổi của các tác giả trong nước đã công bố như Lưu Thị Nhân 13%, Hoàng Thị Phượng [16] 16,7%, Hà Văn Như 20,8%, Lê Ngọc Vân 24,3%. Đỗ Quyết, Nguyễn Hiền Vân [17] (2005) nghiên cứu hiệu quả của kỹ thuật nuôi cấy MGIT chẩn đoán TDMP do lao thấy hiệu quả chẩn đoán không cao với độ nhạy 18,8%, độ đặc hiệu 100%. Nuôi cấy vi khuẩn lao từ các mảnh mô sinh thiết màng phổi cho kết quả dương tính cao hơn, khoảng 20%.

Tỉ lệ nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả trong nước là do 1/ chúng tôi thực hiện cấy bằng phương pháp MGIT trong môi trường lỏng Middlebrook 7H9 trong khi Lưu Thị Nhân, Hoàng Thị Phượng, Hà Văn Như nuôi cấy trên môi trường đặc Lowenstein-Jensen, 2/ chúng tôi thực hiện cấy trên những trường hợp có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ và có tổn thương Xquang nghi lao kèm theo, 3/ chúng tôi cấy cả đàm, dịch rửa phế quản và DMP chứ không chỉ cấy DMP.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân TDMP lao

- ***Tiền căn ung thư***

Một đặc điểm cần lưu ý là tiền căn ung thư trong nhóm TDMP không lao (10,1%) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn gấp 5 lần và có ý nghĩa

thống kê, đặc biệt trong KMP là 15,6% cao gấp 7 lần so với 2.7% trong nhóm TDMP lao ($p = 0,015$).

- **Các triệu chứng cơ năng:**

Theo RW Light [8], triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của TDMP lao là đau ngực, kế đến là ho và sốt. Trong nghiên cứu của chúng tôi sốt thường gặp nhất trong 80.2%, đau ngực gặp 72.7% bệnh nhân TDMP lao, tiếp đến là ho (70.0%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh với kết quả các nghiên cứu trong và ngoài nước như sau:

Bảng 4.1. So sánh triệu chứng lâm sàng với một số tác giả

Nghiên cứu	Đau ngực	Ho khan	Sốt	Khó thở
	%			
Poyraz B [86]	75	80		
Valdes [97]	76,4	63,6	88,5	37,6
Đặng Thị Hương và cs [7]	85,4		81	81,7
Nguyễn Thảo [20]	73,5	73,5	91,2	79,4
Âu Thanh Tùng [25]	74,2	74,2	67,6	22,5
Lê Hồng Vân [26]	96,9	81,8	60,6	
Chúng tôi	72,7	70,0	80,2	47,1

Hai triệu chứng thường gặp nhất trong TDMP lao là đau ngực và ho khan cũng như triệu chứng sốt theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả nêu trên.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân KMP cũng có tỉ lệ đau ngực và ho tương đương với TDMP lao. 80,2% bệnh nhân TDMP lao có triệu

chứng sốt cao hơn có ý nghĩa so với 35,7% trong nhóm TDMP không lao và trong 24,2% KMP, thấp hơn 92,3% trong nhóm TDMP do viêm và mũ màng phổi (là nhóm TDMP dịch tiết ưu thế bạch cầu đa nhân). Triệu chứng sốt giúp hướng đến chẩn đoán lao ban đầu đối với bệnh nhân TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào.

Số bệnh nhân có triệu chứng khó thở trong lô nghiên cứu của chúng tôi là 47,1%, có cao hơn trong nghiên cứu của Âu Thanh Tùng chút ít, trong khi đó tỉ lệ khó thở trong nghiên cứu của Đặng Thị Hương và Nguyễn Thảo lại rất cao 79,4 – 81,7%. Tuy nhiên, so sánh về triệu chứng khó thở gặp khó khăn vì đây là triệu chứng cơ năng, chủ quan của từng bệnh nhân, việc đánh giá triệu chứng này có thể thay đổi tùy tác giả. Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân vì đau ngực nên không dám thở mạnh và vì vậy họ thường khai là khó thở nhưng thực sự khi khám lâm sàng (bằng đo nhịp thở và độ bão hòa oxy máu mao mạch - SpO₂) rất nhiều ca chúng tôi không ghi nhận khó thở.

Các triệu chứng lâm sàng không có ý nghĩa nhiều trong chẩn đoán phân biệt TDMP lao hay không lao.

- ***Vị trí TDMP***

Theo Landa và Thompson, TDMP do lao thường xảy ra ở một bên phổi và xảy ra ở bên phải nhiều hơn bên trái. Đặng Thị Hương, Nguyễn Thảo, Âu Thanh Tùng, Lê Hồng Vân [7],[20],[25],[26] cũng cho nhận xét tương tự. Trong nghiên cứu của chúng tôi TDMP bên phải chiếm tỷ lệ 52,4%, bên trái 37,4%, TDMP 2 bên chiếm tỉ lệ nhỏ 5,9%. Ở nhóm bệnh nhân KMP và TDMP do viêm hay mũ màng phổi, TDMP phải cũng chiếm ưu thế, trong khi TDMP trái chiếm ưu thế ở nhóm TDMP do các nguyên nhân khác còn TDMP hai bên thường gặp trong nhóm TDMP dịch thấm. Qua phép kiểm χ^2 , sự khác biệt giữa vị trí tràn dịch trong các nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ngoại trừ TDMP 2 bên. Do đó, vị trí TDMP trên Xquang ngực thẳng không

giúp chẩn đoán phân biệt nguyên nhân TDMP, tuy nhiên cần lưu ý đến nguyên nhân TDMP dịch thấm nếu bệnh nhân có TDMP 2 bên.

4.1.3 Các đặc điểm cận lâm sàng

4.1.3.1 Các đặc điểm của dịch màng phổi trong TDMP lao

- **Protein**

Hầu hết các bệnh nhân tràn dịch màng phổi lao trong lô nghiên cứu của chúng tôi đều có lượng protein trong dịch màng phổi lớn hơn 3,0 g/dl (chiếm tỷ lệ 95,75%). Lượng protein trung bình trong TDMP lao là 5,3 g/dl cao hơn có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao là 4,3 g/dl.

Nhận xét thấy lượng protein trong dịch màng phổi của chúng tôi phù hợp với y văn: lượng protein dịch màng phổi hầu như luôn lớn hơn 3,0 g/dl và thường lớn hơn 4,0 g/dl (trong nghiên cứu chúng tôi protein > 4,0 g/dl chiếm tỷ lệ 72,58%) và các nghiên cứu của Lê Hồng Vân [26] 4,92 g/dl, Quang Văn Trí [22] 4,66 g/dl và Valdes [97] 5,1 g/dl. Theo nghiên cứu của Đặng Thị Hương [7] chỉ có 67,5% trường hợp lao màng phổi có lượng protein trong dịch màng phổi lớn hơn 3,0 g/dl.

Tuy nhiên lượng protein trong dịch màng phổi còn phụ thuộc vào lượng protein toàn phần của huyết thanh. Do vậy, các tác giả còn đưa ra tỉ lệ protein DMP /protein máu để đánh giá và giúp phân loại dịch thấm và dịch tiết. Đặc điểm protein > 4,0g/dl cũng không có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP không lao.

Với ngưỡng protein DMP = 5,2 g/dl, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 59%; đặc hiệu 80,1%. Giá trị chẩn đoán này không cao nên protein DMP không được xem là dấu ấn giúp chẩn đoán phân biệt TDMP lao.

- **LDH**

LDH lớn hơn 2/3 giới hạn trên bình thường của LDH máu (tức lớn hơn 200 UI/L theo phòng xét nghiệm sinh hóa Bệnh viện Chợ Rẫy) cũng là một tiêu chuẩn giúp phân biệt dịch thấm và dịch tiết. Tuy nhiên, theo Light.R.W [73], LDH thường tăng cao trong ung thư, nếu LDH tăng, protein dịch màng phổi không tăng ($< 30\text{g/l}$) thì nghĩ nhiều đến ung thư hơn là lao.

Nghiên cứu của chúng tôi LDH DMP có giá trị trung bình 755 UI/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao 608 UI/L ($p = 0,0304$), với tỷ lệ 97,9 % LDH DMP $> 200\text{UI/L}$.

Với ngưỡng LDH DMP = 770 U/L, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 50,0%; đặc hiệu 60,0%.

Chúng tôi nhận thấy rằng LDH DMP tăng chỉ có ý nghĩa giúp phân biệt dịch thấm và dịch viêm/ mủ màng phổi chứ không có ý nghĩa phân biệt chẩn đoán TDMP lao với KMP. Sự khác biệt về LDH giữa TDMP lao và không lao có ý nghĩa thống kê nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu không cao là do khác biệt với protein trong TDMP dịch thấm. Có lẽ vì vậy mà hầu hết các tài liệu nước ngoài cũng như trong nước khi nhận xét về đặc điểm sinh hóa dịch màng phổi lao, các tác giả ít khi đề cập đến LDH DMP.

- ***Bạch cầu Lympho DMP***

Theo y văn, tế bào lympho chiếm ưu thế và thường $> 70\%$ tổng số tế bào DMP trong tràn dịch màng phổi lao, hầu hết các trường hợp có > 1000 tế bào/ml dịch màng phổi. Trong vòng hai tuần đầu kể từ khi có triệu chứng lâm sàng, dịch màng phổi có thể có bạch cầu đa nhân trung tính ưu thế. Việc phân biệt tế bào lympho B hay T không giúp ích cho chẩn đoán. Theo Đặng Thị Hương [7] tỷ lệ tế bào lympho chiếm ưu thế ($> 50\%$) trong dịch màng phổi là 99%. Theo Trần Văn Sáu và Hoàng Minh [19] thì tỉ lệ lympho ưu thế

là 96,1%, tỉ lệ lympho ưu thế trong nghiên cứu của Âu Thanh Tùng [25] là 100%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ lympho ưu thế chiếm 88,0%, thấp nhẹ so với các nghiên cứu của các tác giả trong nước nêu trên vì các nghiên cứu này chỉ thực hiện trên hai nhóm nguyên nhân là TDMP lao và TDMP do ung thư là những nhóm nguyên nhân TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào.

Với ngưỡng tế bào lympho DMP = 90%, độ nhạy chẩn đoán TDMP lao là 70,9%; đặc hiệu 75,2%. Giá trị chẩn đoán này không cao nên tỉ lệ lympho DMP không được xem là dấu ấn giúp chẩn đoán TDMP lao.

4.2. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA TỪNG XÉT NGHIỆM

4.2.1. Phosphatase kiềm

4.2.1.1. Phosphatase kiềm DMP

ALP là xét nghiệm rẻ tiền và dễ thực hiện trên máy sinh hóa đơn giản, tuy các nghiên cứu ở phương Tây về các dấu ấn sinh hóa trong TDMP lao không thấy nghiên cứu về ALP, nhưng các nghiên cứu ở Ấn Độ và Hy Lạp – là hai nước đông dân, có tình hình nhiễm lao cao cũng như điều kiện kinh tế xã hội tương đồng Việt Nam – cho thấy ALP có giá trị trong chẩn đoán lao như nghiên cứu của Jadhav Ashish Anantrao và cs [60] năm 2009 trên 60 bệnh nhân TDMP nằm viện, nhận thấy rằng ALP DMP có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP không lao, với điểm cắt ALP DMP là 71 UI/L thì độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 80%; Irene Tsilioni và cs [57] (Hy Lạp – 2011) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân nhận thấy ALP và ADA tăng cao có ý nghĩa thống kê trong dịch màng phổi cận viêm và dịch màng phổi lao so với dịch màng phổi ác tính, độ nhạy lần lượt là 54,7%, 98,1% và độ đặc hiệu là 83,3%, 84%. Jadhav AA và cộng sự [61] (2012) nghiên cứu về ALP trong đàm của bệnh nhân lao phổi nhận thấy ALP đàm ở bệnh nhân lao phổi tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân ung thư phổi. Thêm vào đó,

Mahmoud M. El-Habashy [77] (2014 – Ai Cập) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân gồm 75 TDMP dịch tiết và 25 TDMP dịch thấm nhận thấy ALP DMP cao có ý nghĩa phân biệt TDMP dịch tiết ($100,47 \pm 43,17$) và dịch thấm ($54,4 \pm 10,8$) ($p < 0,001$) cũng như phân biệt TDMP lao ($130,14 \pm 41,12$) và không lao ($66,77 \pm 22,24$) ($p < 0,001$).

Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ALP DMP khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,27$) giữa TDMP lao và không lao. Điều này cũng tương tự với nghiên cứu của Lone MA và cs [74] (2003 - Ấn Độ) thực hiện trên 101 bệnh nhân kết luận rằng ALP > 75 mg/dl có giá trị phân biệt dịch tiết với dịch thấm nhưng không có ý nghĩa phân biệt TDMP lao với các TDMP dịch tiết khác. Thêm vào đó, ALP DMP cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tất cả các phân nhóm nguyên nhân TDMP.

Sự khác biệt về ALP DMP trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu nêu trên vì 1/ cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi cao gấp 4 đến 8 lần, 2/ dân số TDMP dịch thấm nhiều hơn, 3/ thực hiện trên nhiều nhóm nguyên nhân TDMP hơn.

4.2.1.2. Phosphatase kiềm DMP/HT

Tỉ số ALP DMP/HT trung bình trong TDMP lao là 0,43 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 0,36 trong TDMP không lao ($p = 0,89$). Điều này khác với nghiên cứu của Ashish Anantrao Jadhav và cộng sự năm 2009 [60] ở Ấn Độ, nghiên cứu trên 60 bệnh nhân TDMP nằm viện nhận thấy tỉ số ALP DMP/HT có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP không lao, với điểm cắt ALP DMP/HT là 0.51 thì độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 86.66%; và cũng khác với nghiên cứu của Salimuddin Aziz và cộng sự - Pakistan, 1992 – nghiên cứu trên 60 bệnh nhân nhận thấy tỉ số ALP DMP/HT cao hơn (0.43) trong dịch màng phổi ác tính (0.20) hay dịch màng phổi do xơ gan (0.25).

Không có nhiều nghiên cứu về ALP cũng như ALP DMP/HT trong TDMP lao, chỉ trừ một vài nghiên cứu ở các quốc gia có tình hình nhiễm lao cao như Pakistan, Ấn Độ, Thổ Nhĩ Kỳ đều cho thấy kết quả không thống nhất về giá trị của ALP trong TDMP lao. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy khác biệt của ALP DMP trong TDMP lao với TDMP dịch tẩm nhưng không giúp phân biệt với các nguyên nhân TDMP dịch tiết khác. Điều này có lẽ là do ALP và ALP DMP/HT thực sự không có giá trị chẩn đoán cao phân biệt TDMP lao.

Chúng tôi đã hy vọng ALP và tỉ số ALP DMP/HT nếu có giá trị chẩn đoán TDMP lao là điều rất hữu ích để phổ biến xét nghiệm này ở tuyến cơ sở vì đây là xét nghiệm rẻ tiền, dễ thực hiện trên các máy sinh hóa thông thường. Đáng tiếc là trong nghiên cứu của chúng tôi, ALP và tỉ số ALP DMP/HT đều không có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao và không lao.

Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm thì chúng tôi cũng nhận thấy điểm tương tự là ALP DMP/HT khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm TDMP dịch tẩm ($p = 0,048$) và viêm/mủ màng phổi ($p = 0,007$)

ALP DMP/HT trong nghiên cứu của chúng tôi không phân biệt TDMP lao và không lao, khác với các nghiên cứu nêu trên vì 1/ cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi cao gấp 4 đến 8 lần, 2/ dân số TDMP dịch tẩm nhiều hơn, 3/ thực hiện trên nhiều nhóm nguyên nhân TDMP hơn.

4.2.2. Lysozyme

4.2.2.1. Lysozyme DMP

Trong 163/187 bệnh nhân có chẩn đoán cuối cùng là TDMP lao thì nồng độ Lysozyme DMP trung bình là 11,8 mg/L cao so với TDMP không lao là 5 mg/L, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

Với ngưỡng là 11 mg/L thì Lysozyme có độ nhạy là 60,5%, độ đặc hiệu 89,2%.

Bảng 4.2. So sánh Lys DMP giữa các tác giả

Lys DMP	Chúng tôi	Yuji Moriwaki [78]	Valdés [95]	Cao X Thục [24]
Số bệnh nhân (N)	484	51	276	113
Ngưỡng (mg/L)	11	12	15	13
Độ nhạy (%)	60,5	100	85,7	55,1
Độ đặc hiệu (%)	89,2	83	61,6	93,8
GTĐ (+) (%)		88	32,5	87,1
GTĐ (-) (%)			95,2	73,2

Khác với một số tác giả nước ngoài có khuynh hướng chọn điểm cắt sao cho tăng độ nhạy tối đa để tránh bỏ sót lao trên một nhóm dân số có ít TDMP lao, chúng tôi muốn đạt được độ đặc hiệu cao nhằm tránh chẩn đoán lầm vì ở Việt Nam chẩn đoán lao màng phổi luôn được đặt lên hàng đầu đối với các TDMP dịch tiết. Tuy nhiên, nhằm đạt được tỉ lệ gợi ý TDMP lao, chúng tôi cũng chọn giá trị ngưỡng 11 mg/L có độ nhạy là 60,5%, độ đặc hiệu 89,2%. Khi tăng giá trị ngưỡng thì độ nhạy giảm và độ đặc hiệu tăng, với ngưỡng 13 mg/L thì Lys DMP nhạy 38% và đặc hiệu 90%.

Qua bảng này cho thấy độ nhạy của chúng tôi thấp hơn nhiều nhưng độ đặc hiệu của chúng tôi lại cao hơn có lẽ là do đặc điểm dân số nghiên cứu khác nhau, số lượng bệnh nhân khác nhau và giá trị ngưỡng khác nhau, tuy nhiên đều có điểm chung là Lys DMP có ý nghĩa trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi lao.

Có lẽ vì giá trị chẩn đoán TDMP lao của Lys DMP không cao nên có rất ít các nghiên cứu về Lys DMP, các báo cáo chủ yếu là về tỉ số Lys DMP/HT. Tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Xuân Bích Huyền và Lê Thượng Vũ [8] về Lys DMP cũng chỉ báo cáo về Lys DMP/HT. Nghiên cứu của Cao Xuân Thục [24] (2007) thực hiện trên hai nhóm TDMP lao và ung thư cho thấy độ nhạy 55%, đặc hiệu 94%.

Khi phân tích dưới nhóm thì thấy Lys DMP trung bình trong lao 11,8 mg/L tương đương với viêm/mủ MP và cao hơn 2 lần trong TDMP dịch thấm, KMP và nhóm khác và sự khác biệt với các phân nhóm TDMP này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Điều này cho thấy có thể xét nghiệm Lys DMP giúp phân biệt TDMP lao với TDMP dịch thấm và với TDMP dịch tiết ưu thế Lympho bào ở cơ sở y tế ban đầu như xã, phường nơi mà chưa thực hiện được các xét nghiệm kỹ thuật cao như PCR, INF- γ ... và chưa làm được giải phẫu bệnh.

4.2.2.2. Tỉ số Lysozyme DMP/HT

Tỉ số Lysozyme DMP/ HT cao thể hiện lysozyme được sản xuất gia tăng trong dịch màng phổi.

Tỉ số Lysozyme DMP/HT trung bình trong dịch màng phổi lao là 1,45; cao hơn có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao là 0,75. Với ngưỡng được chọn là 1,2 thì độ nhạy của tỉ số này trong LMP là 70,1% và độ đặc hiệu là 81,7%.

Phân tích dưới nhóm cho thấy tỉ số Lysozyme DMP/HT tăng cao có ý nghĩa so với TDMP dịch thấm và KMP ($p < 0,0001$) nhưng khác biệt không có ý nghĩa so với TDMP do viêm hoặc mủ màng phổi ($p=0,12$) và TDMP khác (0,82).

Bảng 4.3. So sánh Lys DMP/HT giữa các tác giả

	Chúng tôi	N.X.B. Huyền [8]	Yuri.M [79]	Valdes [96]	Verea Hernando [99]	Villena [102]
Số bệnh nhân	484	165	51	71	141	228
Giá trị ngưỡng	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,7
Độ nhạy (%)	70,8	85,7	100	67,3	100	72
Độ đặc hiệu (%)	81,7	61,5	88	90,3	94,9	92
GTTĐ (+) (%)		50			94,7	
GTTĐ (-) (%)		90,8			100	

Các tác giả đều ghi nhận tỉ số Lys DMP/HT hữu ích trong phân biệt nguyên nhân TDMP. Độ nhạy trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nhưng độ đặc hiệu thấp so với nghiên cứu của Valdes và Villena, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn các nghiên cứu còn lại có lẽ do dân số nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều cũng như đặc điểm dân số gồm tất cả nguyên nhân TDMP trong khi các nghiên cứu của Nguyễn Xuân Bích Huyền, Yuri Moriwaki và Hernando chỉ trên dân số TDMP dịch tiết ưu thể lympho bào.

Khi phân tích dưới nhóm thì thấy Lys DMP/HT trung bình trong lao 1,45 cao hơn 2 lần trong TDMP dịch thâm và KMP ($p < 0,0001$).

Điều này cho thấy có thể xét nghiệm Lys DMP/HT giúp phân biệt TDMP lao với TDMP dịch thâm và KMP ở cơ sở y tế ban đầu như xã, phường nơi mà chưa thực hiện được các xét nghiệm kỹ thuật cao như PCR, INF- γ ... và chưa làm được giải phẫu bệnh.

4.2.3. Adenosine deaminase trong dịch màng phổi

ADA lần đầu tiên thực hiện tại khoa Sinh Hóa bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1 năm 2009. Qua nghiên cứu 109 bệnh nhân TDMP lao có thực hiện xét

nghiệm ADA, trung bình ADA trong TDMP lao là 53,9 U/L, cao gấp 5 lần và có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân TDMP không lao là 11,5 U/L. Sử dụng đường cong ROC cho ta giá trị ngưỡng tốt nhất là 30 U/L, với diện tích dưới đường cong là 0,9077, độ nhạy 90,8%, độ đặc hiệu 83,4%.

Bảng 4.4. So sánh giá trị của ADA DMP với các nghiên cứu khác

Nghiên cứu	Chúng tôi	Lê H Vân [26]	Villegas [99]	Zemlin [106]	I.Tsilioi [57]
Số bệnh nhân	484	33	42	387	60
Trung bình	53,9	58,6			54,7
Giá trị ngưỡng	30	34	45,5	52,4	45
Độ nhạy (%)	90,8	93,9	88,1	93,7	54,7
Độ đặc hiệu (%)	83,4	97,0	85,7	88,7	83,3
GTĐ (+) (%)		93,9	79,0	85,5	
GTĐ (-) (%)		97,0	92,3	95,2	

Với giá trị ngưỡng gần tương đương nhau và cùng được thực hiện tại Khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy trong hai giai đoạn khác nhau, giá trị chẩn đoán TDMP của ADA trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Lê Hồng Vân, có lẽ do dân số nghiên cứu của chúng tôi mở rộng trên nhiều nguyên nhân TDMP trong khi tác giả Lê Hồng Vân chỉ nghiên cứu trên TDMP dịch tiết ưu thể lympho bào.

Giá trị chẩn đoán TDMP lao của ADA trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với các tác giả Villegas, Zemlin nhưng lại cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Irene Tsilioni thực hiện trên dân số 60 bệnh nhân cũng gồm nhiều nhóm nguyên nhân TDMP như 27 KMP, 19 TDMP cận viêm, 8 TDMP lao và 6 TDMP dịch thấm. Sự khác biệt này có lẽ do dân số nghiên cứu chúng tôi nhiều hơn 8 lần và lượng bệnh nhân TDMP lao cũng nhiều hơn, ngoài ra có thể do kỹ thuật định lượng ADA khác nhau.

Light RW [88] đã đề xuất khả năng chẩn đoán TDMP do lao cao khi bệnh nhân có lâm sàng nghi ngờ lao và nồng độ ADA DMP trên 70 UI/L. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với ngưỡng ADA = 70 U/L, độ nhạy để chẩn đoán TDMP lao là 26,7%, độ đặc hiệu 95%.

ADA DMP ngoài tăng cao trong tràn dịch màng phổi lao, còn tăng trong viêm/ mủ màng phổi, TDMP do thấp... Ta có thể phân biệt TDMP lao với mủ màng phổi dựa vào màu sắc cũng như số lượng tế bào bạch cầu trong DMP. ADA có 2 đồng enzyme chính là ADA-1 và ADA-2, trong đó ADA-2 tăng cao đặc hiệu cho lao và không tăng trong mủ màng phổi, TDMP do thấp hay lymphoma. Tuy nhiên, định lượng ADA-2 chưa được thực hiện ở Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi thì ADA không có giá trị phân biệt TDMP lao với TDMP do những nguyên nhân khác trong đó có TDMP do thấp.

Bên cạnh giá trị chẩn đoán TDMP lao khá cao, ADA là một xét nghiệm không quá đắt tiền, tương đối dễ thực hiện, có thể thực hiện trên nhiều máy sinh hóa như Hitachi 717, Hitachi 917, Olympus... Do đó, không đòi hỏi phải trang bị máy móc mới. Ngoài ra, ADA DMP có thể lưu trữ ổn định trong 24 giờ ở 25⁰C, trong 7 ngày khi ở 4⁰C và trong 3 tháng khi ở - 20⁰C...nên ADA là xét nghiệm hữu ích trong chẩn đoán TDMP lao, cần được nhân rộng và thực hiện ngay từ các cơ sở y tế ban đầu giúp chẩn đoán sớm nguyên nhân TDMP.

4.2.4. Interferon Gamma trong dịch màng phổi

INF- γ DMP được định lượng với kỹ thuật phân tích vi lượng sinh học phát hóa quang hoàn toàn tự động. Đây là một ứng dụng của công nghệ nano trong lĩnh vực chẩn đoán y khoa và lần đầu tiên được sử dụng ở Việt Nam tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 2005.

Trong 120/187 bệnh nhân TDMP lao có thực hiện xét nghiệm INF- γ thì nồng độ INF- γ trung bình là 551,5 pg/ml, cao gấp 50 lần và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với TDMP không lao.

Với ngưỡng chẩn đoán là 63 pg/ml thì INF- γ có độ nhạy là 91,7%, độ đặc hiệu 95,0%.

Nồng độ INF- γ rất hiệu quả trong việc phân biệt TDMP do lao và không lao. Một nghiên cứu cộng gộp trước đây từ 13 nghiên cứu về INF- γ và 31 nghiên cứu về ADA, bao gồm 1189 bệnh nhân đã kết luận rằng cả ADA và INF- γ đều chính xác trong chẩn đoán lao màng phổi. Một nghiên cứu cộng gộp khác từ 22 nghiên cứu gồm 782 bệnh nhân TDMP do lao và 1319 bệnh nhân bị TDMP không lao cho thấy độ nhạy trung bình của INF- γ là 89%, độ đặc hiệu 97%, và độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 95%. Không thể thiết lập một giá trị ngưỡng chung vì đơn vị sử dụng và phương pháp đo lường khác nhau giữa các nghiên cứu.

So với các tác giả nước ngoài thì trung bình INF- γ , giá trị ngưỡng của chúng tôi thấp hơn nhưng độ nhạy, độ đặc hiệu đều cao hơn, có lẽ do sự khác nhau giữa cách thức xét nghiệm (nghiên cứu của S.K. Sharma thực hiện INF- γ bằng phương pháp ELISA với đơn vị INF- γ là U/ml, nghiên cứu của Villegas và Villena thực hiện bằng phương pháp RIA, trong khi chúng tôi thực hiện bằng kỹ thuật biochip), khác nhau về tuổi trung bình dân số nghiên cứu, độ nặng của bệnh lao, tình trạng điều trị của bệnh nhân, tình trạng dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV) và những tình trạng liên quan bệnh tật khác...

Đặc biệt, chúng tôi dùng kỹ thuật dàn trải biochip (biochip array technology) là kỹ thuật tiên tiến trong khi các tác giả trên dùng kỹ thuật đĩa ELISA. Sự khác biệt giữa công nghệ dàn trải biochip với các quy trình xét nghiệm miễn dịch cổ điển là các chất gắn kết được gắn kết đồng hóa trị lên bề mặt của biochip theo cách xếp hàng định sẵn hơn là so với trong dung dịch như cách cổ điển, do vậy độ chính xác và độ tin cậy cao hơn.

Bảng 4.5. So sánh INF- γ DMP giữa các tác giả

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu	Chẩn đoán	PP định lượng	Điểm cắt	Nhạy (%)	Đặc hiệu (%)
Valdes [96]	1993	405	91 TB, 100 K, 58 cận VP 10 Mủ MP, 88 dịch thấm, 48 khác	ELISA	140 pg/ml	94,2	91,8
Villegas[100]	2000	140	42 lao, 19 cận VP, 70 không lao, 9 không rõ NN	RIA	6 U/ml	85,7	97,1
Villena [101]	2003	595	82 TB	RIA	3.7 U/ml	98,0	98,0
Sharma[92]	2004	101	64 TB	ELISA	138 pg/ml	90,2	97,3
Poyraz [86]	2004	45	15 TB, 20 K, 10 dịch thấm	*	12 pg/ml	87,0	95,0
Lê T Vũ và cs [9]	2006	84	36 TB, 35 K, 13 cận viêm	Nano biochip	32,9 pg/ml	94,4	89,6
Cao Xuân Thục [24]	2007	113	49 TB, 84 K	Nano biochip	61 pg/ml	93.9	100
Lê Hồng Vân [26]	2009	100	31 TB, 69 K	Nano biochip	58 pg/ml	94	97
Nguyễn Thị Bích Ngọc [14]	2010	64	38 TB, 26 K	flow cytometry-assisted immunoassay	149 pg/ml	84,2	96,2
Chúng tôi	2017	484	187 TB, 297 K, 39 cận viêm, 57 dịch thấm, 15 khác	Nano biochip	63 pg/ml	91,7	95,0

Thêm vào đó, INF- γ còn có giá trị chẩn đoán phân biệt TDMP lao với TDMP dịch thấm ($p = 0,005$), viêm/mủ màng phổi ($p < 0,001$) và TDMP do ung thư ($p < 0,001$). So với các tác giả trong nước như Lê Thượng Vũ, Cao Xuân Thực, Lê Hồng Vân cùng thực hiện nghiên cứu tại khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy bằng công nghệ nano biochip cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của INF- γ tương đối hằng định qua nhiều nghiên cứu ở nhiều thời điểm khác nhau, thể hiện độ chính xác của kỹ thuật nano biochip và giá trị chẩn đoán ưu việt của INF- γ trong TDMP lao.

Dễ dàng nhận thấy INF- γ là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao nhất so với xét nghiệm ALP, Lys và ADA. Hơn thế nữa, INF- γ là xét nghiệm dễ thực hiện, tiện lợi, kết quả nhanh chóng hơn so với nhóm xét nghiệm cổ điển được xem là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán TDMP lao như cấy BK, PCR lao và sinh thiết màng phổi. Xét nghiệm này sẽ giúp ích rất nhiều cho các bác sĩ lâm sàng để chẩn đoán chắc chắn TDMP lao và kịp thời điều trị kháng lao cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, nhược điểm của INF- γ là xét nghiệm rất đắt tiền, đắt gấp 8 lần so với ADA. Các nghiên cứu sau này cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu cho ADA là 93% và cho INF- γ là 96%. Cũng giống như ADA, INF- γ đôi khi tăng cao trong TDMP ác tính do bệnh lý về máu và mủ màng phổi. Các nghiên cứu đều nhận thấy rằng ADA được ưa chuộng hơn vì tính hiệu quả và thực tế là nó đơn giản và ít tốn kém hơn INF- γ .

Từ kết quả trên, chúng tôi đề nghị định lượng ADA nên được xét nghiệm thường qui ngay từ lúc mới phát hiện TDMP sẽ giúp chẩn đoán hoặc loại trừ TDMP lao. INF- γ không thực hiện thường qui, chỉ thực hiện trong những trường hợp ADA tăng cao không phù hợp với lâm sàng hoặc những trường hợp khó khăn trong chẩn đoán TDMP dịch tiết ưu thể lympho bào ở các đơn vị y tế tuyến tỉnh và trung ương.

4.3. SO SÁNH VÀ KẾT HỢP GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA CÁC ALP, LYSOZYME, ADA VÀ INF- γ TRONG TDMP LAO

4.3.1. So sánh các xét nghiệm

4.3.1.1. Chọn lựa xét nghiệm tốt nhất để chẩn đoán TDMP lao

Với độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong cao hơn hẳn ALP, tỉ số ALP DMP/HT, Lys DMP và tỉ số Lys DMP/HT, ADA thì INF- γ là xét nghiệm tốt nhất giúp chẩn đoán TDMP lao, kế đến là ADA, Lys DMP và Lys DMP/HT, và cuối cùng ALP DMP và ALP DMP/HT.

INF- γ và ADA là hai xét nghiệm có độ nhạy khá cao > 90%, độ đặc hiệu của INF- γ là 95% và của ADA là 83.4%, đây là hai xét nghiệm có thể dùng đơn độc để chẩn đoán TDMP lao; INF- γ có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao hơn ADA nhưng lại có giá thành cao hơn gấp 8 lần, thêm vào đó INF- γ được thực hiện trên trang thiết bị đắt tiền, khó trang bị ở cơ sở y tế ban đầu nên ADA là xét nghiệm có giá trị và dễ phổ biến rộng rãi hơn.

4.3.1.2. ALP, Lysozym, ADA, INF- γ trong phân nhóm TDMP:

Khác biệt **ALP DMP** và **ALP DMP/HT** trong DMP lao không có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm, KMP và TDMP khác. **ALP DMP** lao cũng không khác biệt so với viêm/mủ màng phổi nhưng ALP DMP/HT lại có sự khác biệt.

Khi phân tích dưới nhóm cho thấy ALP DMP/HT trong DMP lao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với viêm/mủ màng phổi. Tuy nhiên, dễ dàng phân biệt viêm/mủ màng phổi dựa trên dấu hiệu lâm sàng như hội chứng nhiễm trùng, dịch màng phổi ưu thế neutrophil, nhuộm gram DMP hoặc cấy vi trùng DMP (+) và đáp ứng với điều trị kháng sinh. Do đó, ALP DMP/HT cũng không có ý nghĩa thực tiễn chẩn đoán phân biệt TDMP lao và viêm/mủ màng phổi.

Cả **Lys DMP** và **Lys DMP/HT** trong DMP lao đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao cũng như có ý nghĩa với các phân nhóm TDMP dịch thấm và KMP nhưng lại không khác biệt so với viêm/mủ màng phổi.

Thực tế lâm sàng có thể dễ dàng phân biệt TDMP dịch thấm với TDMP lao dựa trên tiêu chuẩn Light. Do đó, Lys DMP và Lys DMP/HT cũng không có ý nghĩa thực tiễn chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP dịch thấm.

Ngoài ra, Lys DMP có giá trị phân biệt TDMP lao và không lao cao hơn Lys DMP/HT. Điều này gợi ý chỉ nên xét nghiệm Lys DMP mà không cần làm Lys máu để chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào (trong đó phần lớn là KMP) ở cơ sở y tế ban đầu.

ADA tăng cao trong DMP lao có ý nghĩa thống kê so với các phân nhóm TDMP không lao gồm dịch thấm, KMP và viêm/mủ màng phổi. Với ngưỡng là 30 U/L, ADA DMP có độ nhạy 90,8% và độ đặc hiệu 83,4% chẩn đoán phân biệt TDMP lao với TDMP không lao. Bên cạnh độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao, ADA còn là xét nghiệm tương đối rẻ tiền, dễ thực hiện trên các loại máy sinh hóa thông thường nên ADA là xét nghiệm hữu ích trong chẩn đoán TDMP lao, cần được nhân rộng và thực hiện ngay từ các cơ sở y tế ban đầu giúp chẩn đoán sớm nguyên nhân TDMP.

INF- γ trong DMP lao khác biệt có ý nghĩa thống kê so với TDMP dịch thấm, viêm/mủ màng phổi và KMP. Với ngưỡng là 63 pg/ml, INF- γ DMP có độ nhạy 91,7% và độ đặc hiệu 95%. Dễ dàng nhận thấy INF- γ là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao nhất trong các xét nghiệm kể trên. Hơn thế nữa, INF- γ là xét nghiệm dễ thực hiện, tiện lợi, kết quả nhanh chóng hơn so với nhóm xét nghiệm cổ điển được xem là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán TDMP lao như cấy BK, PCR lao và sinh thiết màng phổi. Xét nghiệm này sẽ giúp ích rất nhiều cho các bác sĩ lâm sàng để chẩn đoán chắc chắn TDMP lao và kịp thời

điều trị kháng lao cho bệnh nhân. Tuy nhiên, trang thiết bị và giá thành cho xét nghiệm INF- γ đắt gấp 8 lần so với ADA nên khó phổ biến ở tuyến cơ sở. Mặc dù vậy, cần nhân rộng xét nghiệm INF- γ từ tuyến tỉnh đến tuyến trung ương nhằm nâng cao giá trị chẩn đoán cũng như tránh chẩn đoán nhầm những trường hợp khó hoặc chồng lấp ADA giữa TDMP lao và viêm/mủ màng phổi hoặc TDMP do bệnh lý tự miễn...

4.3.2. Kết hợp các xét nghiệm

3.3.2.1. Kết hợp xét nghiệm ALP DMP + Lys DMP, ADA và INF- γ

❖ *Kết hợp giữa ALP DMP (1) hoặc ALP DMP/HT (2) và Lys DMP (3)/ Lys DMP/HT (4)*

Bản thân ALP DMP và ALP DMP/HT khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa TDMP lao và không lao nên sự kết hợp ALP DMP hoặc ALP DMP/HT với Lys DMP hoặc Lys DMP/HT không làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm Lys DMP hoặc Lys DMP/HT riêng lẻ. Vì vậy, không nên thực hiện ALP DMP và ALP DMP/HT trong thực hành lâm sàng.

❖ *Kết hợp tỉ lệ tế bào Lympho DMP và Lys DMP hoặc Lys DMP/HT*

Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán TDMP do lao cao hiện nay như ADA và INF γ chưa được thực hiện rộng rãi. INF γ chỉ thực hiện được trên hệ thống máy công nghệ cao ở một số bệnh viện lớn tuyến trung ương nên khả năng phổ biến rộng rãi xét nghiệm này là khó, ADA dù dễ thực hiện nhưng chưa được nghiên cứu và phổ biến rộng rãi, trong khi ALP và Lysozyme dù giá trị chẩn đoán TDMP do lao không cao bằng ADA và INF γ nhưng rẻ tiền, dễ thực hiện trên các máy xét nghiệm sinh hóa thông thường, có khả năng phổ biến được ở tuyến cơ sở. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, ALP không có giá trị chẩn đoán TDMP lao và sự kết hợp ALP và Lysozyme cũng không có ý nghĩa thực tiễn. Thêm vào đó, các triệu chứng lâm sàng lại chủ

quan và không có ý nghĩa chẩn đoán TDMP lao. Vì vậy chúng tôi kết hợp đếm tế bào Lympho trong DMP với Lysozyme (là những xét nghiệm dễ dàng thực hiện và cho kết quả nhanh chóng ở tuyến cơ sở) và nhận thấy sự kết hợp này có ý nghĩa thống kê.

Khi kết hợp ***Lympho DMP và Lys DMP*** theo phương trình ^(a):

$$\mathbf{Lympho\ DMP\ (\%)\ +\ 3,2\ log\ (Lys\ DMP)\ \geq\ 99\ (^a)}$$

làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của Lys DMP và Lympho DMP (độ nhạy tăng lần lượt từ 69,5% và 70,9% lên 78,8%; độ đặc hiệu tăng lần lượt từ 85,5% và 75,2% lên 90%). Sự kết hợp này có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa thực tiễn, nên được khuyến cáo ứng dụng trong chẩn đoán TDMP lao.

Khi kết hợp ***Lympho DMP và Lys DMP/HT*** theo phương trình ^(b):

$$\mathbf{Lympho\ DMP\ (\%)\ +\ 22\ log\ (Lys\ DMP/HT)\ \geq\ 102\ (^b)}$$

làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của Lys DMP/HT và Lympho DMP (độ nhạy tăng lần lượt từ 70,8% và 70,9% lên 75%; độ đặc hiệu tăng lần lượt từ 81,7% và 75,2% lên 85%). Sự kết hợp này có ý nghĩa thống kê tuy nhiên giá trị chẩn đoán của ^(b) không cao bằng của ^(a) mà lại cần xét nghiệm thêm Lys máu nên gây tốn kém và không có ý nghĩa thực tiễn, vì vậy không nên kết hợp Lympho DMP và Lys DMP/HT trong chẩn đoán TDMP lao.

❖ ***Kết hợp ALP và ADA / INF- γ :***

Bản thân ALP DMP và ALP DMP/HT không khác biệt có ý nghĩa thống kê nên sự kết hợp ALP hoặc ALP DMP/HT với ADA DMP hoặc INF- γ DMP không làm gia tăng giá trị chẩn đoán so với từng xét nghiệm ADA DMP hoặc INF- γ riêng lẻ và không có ý nghĩa thực tiễn.

❖ ***Kết hợp tỉ lệ tế bào Lympho DMP và ADA:***

Để giảm dương tính giả, nhiều nghiên cứu cho thấy isoenzyme ADA2 làm tăng độ đặc hiệu từ 91% lên 96% ^[106], tuy nhiên xét nghiệm này đắt tiền

và không được khuyến cáo dùng thường qui và cũng chưa được thực hiện ở Việt Nam. Nhằm làm tăng giá trị chẩn đoán của ADA, chúng tôi phối hợp ADA với các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng khác và nhận thấy kết hợp tỉ lệ tế bào lympho DMP và ADA DMP theo phương trình (°)

$$\text{Lympho DMP (\%)} + 1,3 \log (\text{ADA}) \geq 119 \text{ (}^\circ\text{)}$$

làm tăng độ đặc hiệu của Lympho DMP và ADA (độ đặc hiệu tăng lần lượt từ 75,2% và 83,4% lên 94,4%) làm tăng độ nhạy của Lympho DMP từ 70,9% lên 80,6% nhưng lại làm giảm độ nhạy của ADA. Sự kết hợp này làm gia tăng độ đặc hiệu so với một mình ADA, có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa thực tiễn, nên được khuyến cáo ứng dụng trong chẩn đoán TDMP lao.

4.3.2.2. Kết hợp LysDMP(3)/ LysDMP/HT(4) + ADA DMP (5)/ INF- γ (6):

Giá trị chẩn đoán TDMP lao của Lys DMP/HT thấp hơn Lys DMP mà lại phải xét nghiệm thêm Lys máu nên sự kết hợp Lys DMP/HT với ADA hoặc INF- γ có giá trị chẩn đoán không cao cũng như không có ý nghĩa thực tiễn bằng kết hợp của Lys DMP với ADA hoặc INF- γ .

. *Kết hợp Lys DMP (3) + ADA DMP (5)*

Kết hợp Lysozyme DMP với ADA theo phương trình (°^d)

$$\text{ADA DMP} - 0,03 \log (\text{Lys DMP}) \geq 34 \text{ (}^\text{d}\text{)}$$

có ý nghĩa thống kê làm tăng độ đặc hiệu của ADA (từ 83,4% lên 91,2%) nhưng lại làm giảm nhiều độ nhạy của ADA (từ 90,8% xuống 72,4%). Nếu để tầm soát TDMP lao thì không cần ứng dụng sự kết hợp này, tuy nhiên có thể ứng dụng sự kết hợp này trong thực tiễn để làm tăng độ chính xác trong chẩn đoán TDMP lao.

Tuy nhiên, sự kết hợp Lys DMP và ADA theo (°^d) lại có giá trị chẩn đoán TDMP lao thấp hơn so với kết hợp tỉ lệ Lympho DMP và ADA theo (°). Hơn nữa, xét nghiệm đếm tế bào DMP trong đó có tỉ lệ Lympho DMP lại là

xét nghiệm thường qui giúp gợi ý nguyên nhân TDMP ưu thế lympho bào, do vậy việc kết hợp Lympho DMP và ADA theo (°) có ý nghĩa thực tiễn hơn và nên được ứng dụng trong thực hành lâm sàng giúp gia tăng giá trị chẩn đoán TDMP lao.

. Kết hợp Lys DMP (3) + INF- γ (6)

Kết hợp Lysozyme DMP và INF- γ làm tăng độ đặc hiệu không đáng kể (từ 95% lên 96%) nhưng lại làm giảm nhẹ độ nhạy (từ 91,7% xuống 89,2%) và làm tăng chi phí thêm so với một mình xét nghiệm INF- γ DMP. Do vậy sự kết hợp này không có ý nghĩa thực tiễn và không nên ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

. Kết hợp xét nghiệm tử số Lys DMP/ Lys MP/HT + ADA DMP + INF- γ DMP

Khi phân tích thống kê với 3 biến số độc lập là Lys DMP với ADA DMP và INF- γ DMP thì Lys DMP và ADA DMP đều không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,89 và 0,15 ($> 0,05$).

Khi phân tích thống kê với 3 biến số độc lập là Lys DMP/HT với ADA DMP và INF- γ DMP thì Lys DMP/HT và ADA DMP đều không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,85 và 0,13 ($> 0,05$).

Giá trị chẩn đoán khi kết hợp 3 xét nghiệm này bằng với giá trị chẩn đoán của INF- γ DMP.

Tóm lại:

ADA là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán cao, tương đối rẻ tiền, dễ thực hiện trên các loại máy sinh hóa thông thường nên ADA là xét nghiệm hữu ích trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi lao, cần được nhân rộng và thực hiện ngay từ các cơ sở y tế ban đầu giúp chẩn đoán sớm nguyên nhân TDMP.

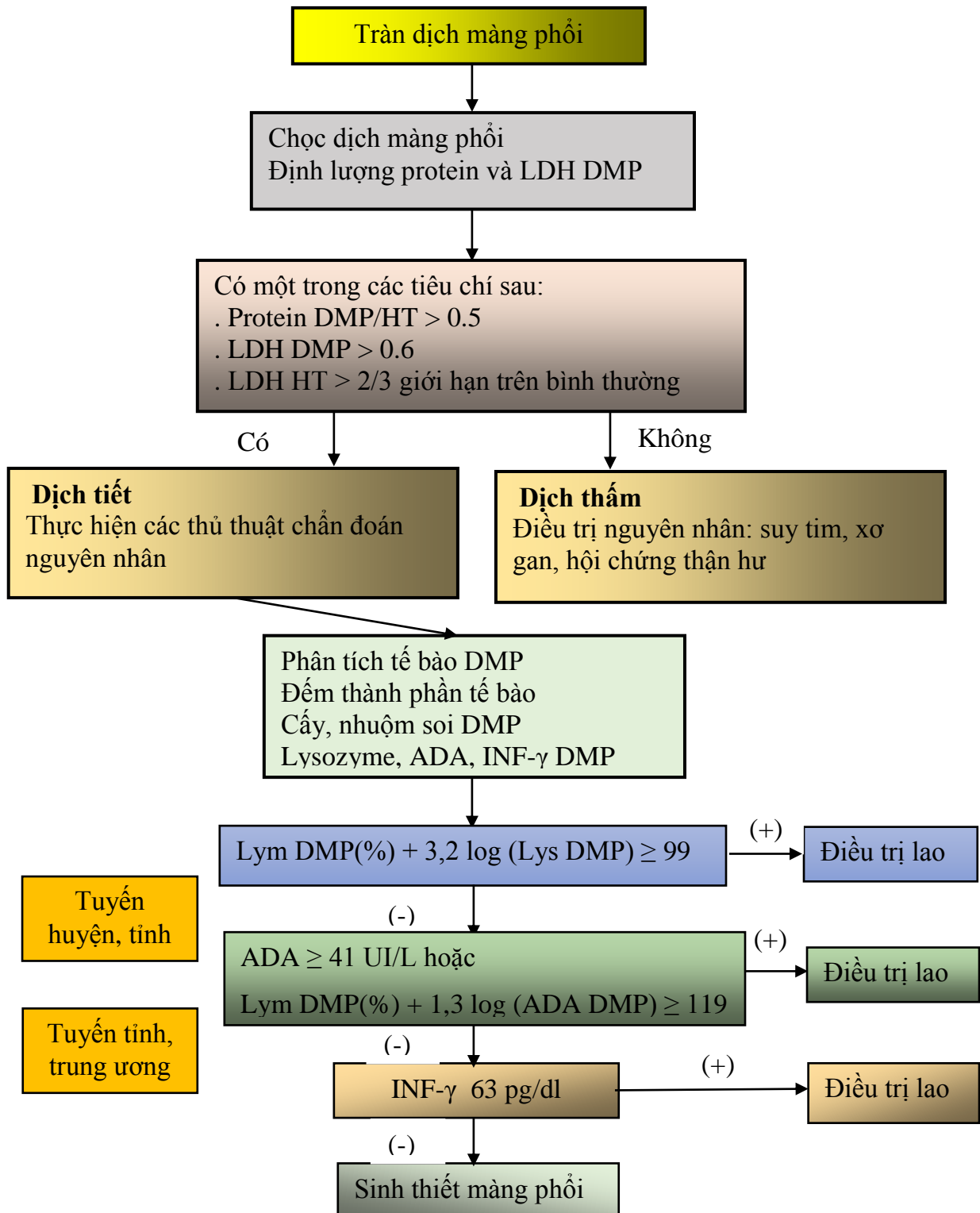
Ở những cơ sở chưa trang bị được ADA, có thể kết hợp tỉ lệ Lympho DMP với Lys DMP theo phương trình (a) để chẩn đoán phân biệt TDMP lao và TDMP không lao.

Hoặc có thể kết hợp tỉ lệ Lympho DMP với ADA DMP theo phương trình (c) làm gia tăng giá trị chẩn đoán của ADA trong TDMP lao.

Hoặc có thể dùng tỉ số ALP DMP/HT $\geq 0,6$ để hướng tới phân biệt TDMP lao và viêm/mủ màng phổi với độ đặc hiệu 100% và ALP DMP/HT $\geq 0,9$ để chẩn đoán phân biệt TDMP lao và KMP với độ đặc hiệu 96,1%. Hoặc có thể dùng Lys DMP ≥ 18 mg/L để hướng tới phân biệt TDMP lao và viêm/mủ màng phổi với độ đặc hiệu 90,3% hoặc Lys DMP ≥ 24 mg/L để chẩn đoán phân biệt LMP và KMP với độ đặc hiệu 90,3% ở cơ sở y tế ban đầu.

INF- γ có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao, cần nhân rộng xét nghiệm này từ tuyến tỉnh đến tuyến trung ương nhằm tránh chẩn đoán nhầm những trường hợp khó hoặc chồng lấp ADA giữa TDMP lao và một số nguyên nhân TDMP khác.

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi gợi ý lưu đồ phổ biến các dấu ấn sinh hóa và vai trò của chúng trong phân biệt TDMP như sau:



Sơ đồ 4.1. Lưu đồ phổ biến và vai trò các dấu ấn sinh hóa trong chẩn đoán TDMP lao

4.4. ỨNG DỤNG THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

Kết quả của đề tài bổ sung vào kho tàng dữ liệu của Y Học Việt Nam về tràn dịch màng phổi. Trong thực tế lâm sàng, AFB dương tính trong đàm là phương tiện thường nhất để chẩn đoán TDMP đi kèm với lao phổi. Nếu AFB không được phát hiện, phần lớn các trường hợp TDMP do lao khác được chẩn đoán tại địa phương đơn thuần dựa vào đặc điểm TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào có kèm hoặc không với phản ứng lao tố dương tính mạnh. Vì vậy, rất nhiều bệnh nhân TDMP dịch tiết ưu thế lympho bào đã được chẩn đoán và điều trị thử lao. Mặc dù TDMP do lao có thể tự giới hạn trong vài tháng mà không cần điều trị, việc chẩn đoán và điều trị sai có thể làm bệnh diễn tiến nặng và biến chứng lao các cơ quan khác. Điều trị thử không được khuyến cáo vì mang đến nhiều nguy cơ như: bỏ sót chẩn đoán khác, đặc biệt là ung thư; tốn kém tiền bạc và thời gian; tác dụng phụ thuốc kháng lao trên gan, thận, thần kinh ngoại biên, khớp..., gây tâm lý hoang mang lo lắng cho thân nhân và bệnh nhân.

Mỗi xét nghiệm sinh hóa kể trên đều có ưu và nhược điểm của nó về giá trị chẩn đoán và khả năng phổ biến xét nghiệm. Không sử dụng ALP và ALP DMP/HT trong chẩn đoán TDMP lao. Adenosine deaminase nên được phổ biến rộng rãi ngay từ cơ sở y tế ban đầu và nên kết hợp tỉ lệ lympho DMP với ADA giúp gia tăng giá trị chẩn đoán TDMP lao. Nếu chưa phổ biến kịp, có thể kết hợp tỉ lệ lympho DMP với Lysozyme để phân biệt TDMP lao và không lao. Interferon gamma có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao nhất nhưng lại đắt tiền nên không khuyến cáo làm thường qui nhưng cũng cần được trang bị từ tuyến tỉnh và trung ương.

4.5. GIỚI HẠN CỦA ĐỀ TÀI

Đề tài chỉ thực hiện tại khoa Hô Hấp – BV Chợ Rẫy. Đây là cơ sở giảng dạy, đào tạo đại học và sau đại học, là tuyến y tế cuối được tập trung nhiều trang thiết bị hiện đại nhưng đồng thời cũng tập trung bệnh nhân nặng hoặc diễn tiến bệnh lâu, kết quả nghiên cứu có thể khác với các trung tâm khác. Thêm vào đó, không phải tất cả các bệnh nhân đều được thực hiện đủ bốn xét nghiệm Phosphatase kiềm, lysozyme, ADA và INF- γ làm cho số liệu không đồng nhất và làm giảm độ mạnh của nghiên cứu.

Thời gian thực hiện lâu làm giảm tính mới của đề tài.

KẾT LUẬN

1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân được chẩn đoán cuối cùng là tràn dịch màng phổi lao:

- Tuổi trung bình 48,6 tuổi, trẻ hơn có ý nghĩa thống kê so với TDMP không lao.

- Không có sự khác biệt về tiền căn lao cũng như các triệu chứng lâm sàng ho, đau ngực, khó thở giữa bệnh nhân TDMP lao và TDMP không lao. TDMP lao có sốt nhiều hơn trong khi TDMP không lao có tiền căn ung thư cao hơn; TDMP không lao có tỉ lệ TDMP 2 bên cao hơn so với TDMP lao.

- Nồng độ protein, LDH và tỉ lệ tế bào lympho đều tăng cao có ý nghĩa trong TDMP lao so với TDMP không lao.

- Với ngưỡng protein = 5,2 g/dl, độ nhạy 59%, đặc hiệu 80%.

- Với ngưỡng LDH = 770 IU/L, độ nhạy 50%, đặc hiệu 60%.

- Với ngưỡng Lympho = 81%, độ nhạy 70,9%, đặc hiệu 75,2%.

2. Giá trị chẩn đoán của từng xét nghiệm:

2.1. Giá trị chẩn đoán của Phosphatase kiềm:

- ALP và ALP DMP/HT không có giá trị trong phân biệt TDMP lao và không lao (với p lần lượt là 0,27 và 0,11).

2.2. Giá trị chẩn đoán của Lysozyme DMP và tỉ số Lys DMP/HT:

- Cả Lys DMP và đều tăng có ý nghĩa thống kê trong TDMP lao so với TDMP không lao tuy nhiên giá trị chẩn đoán không cao.

- Với ngưỡng Lys DMP = 11mg/L, độ nhạy 60,5% và đặc hiệu 89,2%.

- Với ngưỡng Lys DMP/HT = 1,2, độ nhạy 70,1% và đặc hiệu 81,7%.

2.3. Giá trị chẩn đoán của Adenosine Deaminase:

- ADA DMP tăng có ý nghĩa thống kê trong TDMP lao. Với giá trị ngưỡng là 30 U/L thì ADA có độ nhạy 90,8%, độ đặc hiệu 83,4%.

2.4. Giá trị chẩn đoán của INF- γ DMP:

- INF- γ DMP tăng có ý nghĩa thống kê trong TDMP lao. Với giá trị ngưỡng là 63 pg/ml thì INF- γ có độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu 95%.

3. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp các xét nghiệm:

- Kết hợp ALP với các xét nghiệm khác không có ý nghĩa gia tăng giá trị chẩn đoán.

- Kết hợp Lysozyme DMP và Lys DMP/HT với ADA cũng không có ý nghĩa làm tăng giá trị chẩn đoán của ADA.

- Kết hợp Lysozyme không làm tăng giá trị chẩn đoán mà còn làm giảm độ đặc hiệu của từng xét nghiệm, thêm vào đó làm tăng giá thành của xét nghiệm ADA hay INF- γ riêng lẻ.

- Kết hợp Lympho DMP và Lys DMP theo phương trình:

$$\text{Lympho DMP (\%)} + 3,2 \log (\text{Lys DMP}) \geq 99$$

làm tăng giá trị chẩn đoán TDMP lao với độ nhạy 78,8% và đặc hiệu 90%.

- Kết hợp lympho DMP và ADA DMP theo phương trình:

$$\text{Lympho DMP (\%)} + 1,3 \log (\text{ADA}) \geq 119$$

làm tăng giá trị chẩn đoán TDMP lao với độ nhạy 80,6% và đặc hiệu 94,4%.

- Kết hợp ba xét nghiệm Lys, ADA và INF- γ không làm tăng giá trị chẩn đoán so với một mình INF- γ .

KIẾN NGHỊ

Mỗi xét nghiệm sinh hóa ALP, Lysozyme, ADA hay INF- γ đều có ưu và nhược điểm của nó về giá trị chẩn đoán và khả năng phổ biến xét nghiệm. Qua đề tài nghiên cứu này, để chẩn đoán nguyên nhân TDMP do lao, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

- ADA nên được thực hiện sớm và thường qui đối với bệnh nhân TDMP. Đặc biệt ADA nên được phổ biến rộng rãi ở các cơ sở y tế ban đầu và nên kết hợp tỉ lệ Lympho DMP với ADA để làm tăng giá trị chẩn đoán TDMP lao.

- ALP, tỉ số ALP DMP/HT và tỉ số Lys DMP/HT không góp phần làm tăng giá trị chẩn đoán nên không cần làm xét nghiệm ALP DMP và máu cũng như Lys máu cùng lúc chọc dò.

- Ở những nơi chưa thực hiện được ADA, có thể kết hợp tỉ lệ Lympho DMP với Lysozyme DMP để chẩn đoán TDMP lao.

- INF- γ DMP có giá trị chẩn đoán TDMP lao cao nhất nhưng lại đắt tiền nên không khuyến cáo làm thường qui nhưng cũng cần được trang bị từ tuyến tỉnh và trung ương.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Cao Xuân Thục, Trần Văn Ngọc (2017), “Vai trò của Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao”. Y học TP. Hồ Chí Minh, phụ bản tập 21, số 2, tr. 164 -171.
2. Cao Xuân Thục (2017), “Vai trò của Phosphatase kiềm, Lysozyme và Adenosine deaminase trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao”. Y học TP. Hồ Chí Minh, phụ bản tập 21, số 2, tr. 172 -180.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

❖ Trong nước:

1. Lê Khắc Bảo (2005). *Giá trị sinh thiết màng phổi bằng kim xuyên da trong chẩn đoán nguyên nhân lao, ung thư gây tràn dịch màng phổi*. Luận văn thạc sĩ y học - Đại học Y dược TPHCM, tr. 04-29.
2. Bộ Y Tế (2015). "Tình hình dịch tễ lao năm 2014". *Báo cáo hội nghị đánh giá kết quả một năm thực hiện Chiến lược phòng chống lao và triển khai phương hướng hoạt động năm 2015* - Bộ Y Tế.
3. Ngô Quý Châu (2010). "Tràn dịch màng phổi do lao". *Bệnh hô hấp - Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam*, tr. 425 - 458.
4. Phan Thị Danh (2005). "Sử dụng kỹ thuật biochip trong xét nghiệm và ứng dụng lâm sàng Cytokines". *Hội thảo khoa học Bệnh viện Chợ Rẫy: Cập nhật các kiến thức nội khoa những năm đầu thế kỷ 21*, tr. 69-70.
5. Nguyễn Huy Dũng, Nguyễn Xuân Triều (2003). "Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 57 bệnh nhân tràn dịch màng phổi mạn tính do lao và ung thư được xác định qua soi màng phổi ống mềm". *Tạp chí Y - Dược học Quân sự*, (06), tr. 75-79.
6. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Vương (1995). "Chẩn đoán tể bào học trong tràn dịch màng phổi do lao". *Tạp chí Y học*, 6, (2), tr. 21-24.
7. Đặng Thị Hương, H.T. Thái (1991). "Lao màng phổi qua 356 trường hợp". *Nội san lao - bệnh phổi - Tổng Hội Y Dược Học Việt Nam*, (9), tr. 65-66.
8. Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ và cs (2005). "Vai trò của Lysozyme trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao". *Hội thảo khoa học Bệnh viện Chợ Rẫy: Cập nhật các kiến thức nội khoa những năm đầu thế kỷ 21*, tr. 30-38.

9. Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ và cs (2008). "Giá trị chẩn đoán lao của interferon gamma trong tràn dịch màng phổi dịch tiết". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 12, (1), tr. 30 - 36.
10. Nguyễn Đình Kim và cs (1988). "Lao ngoài phổi". *Tài liệu huấn luyện - Viện lao - bệnh phổi*, tr. 177.
11. Nguyễn Hữu Lân (2010). "Cập nhật tình hình dịch tễ bệnh lao - chẩn đoán điều trị lao phổi". *Tài liệu huấn luyện - Sở Y Tế TP. Hồ Chí Minh*.
12. Hồ Minh Lý, Đặng Đức Anh và cs (1999). "Chẩn đoán nhanh tràn dịch màng phổi nghi do lao bằng phản ứng chuỗi polymerase". *Tạp chí Y học dự phòng*, IX, số 1, (39), tr. 48-52.
13. Nguyễn Thị Bích Ngọc, Trần Thị Dung (2010). "Đặc điểm lâm sàng tràn dịch màng phổi do lao". *Y Học Thực Hành*, (3), tr 708.
14. Nguyễn Thị Bích Ngọc (2010). "Giá trị của nồng độ interferon-gamma và tumor necrosis factor-alpha trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao và ung thư". *Y Học Thực Hành*, 9 (732), tr. 62-64.
15. Trần Văn Ngọc (1998). "Tràn dịch màng phổi". *Bệnh học nội khoa - Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*, Tập 1, tr. 311-328.
16. Hoàng Thị Phương, Trần Văn Sáng và cs (2001). "Hiệu quả chẩn đoán tràn dịch thanh tở do lao bằng phản ứng chuỗi polymerase". *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 15, (2), tr. 19-22.
17. Đỗ Quyết (2013). " Tràn dịch màng phổi do lao". *Bệnh màng phổi (sách chuyên khảo)* - Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 71-144.
18. Trần Văn Sáu - Hoàng Minh (1995). "Đặc điểm cận lâm sàng của Tràn dịch màng phổi do lao", *Nội san lao và bệnh phổi*, 18, tr. 130-138.
19. Bùi Xuân Tám (1999). *Các kỹ thuật xâm nhập để chẩn đoán bệnh phổi. Bệnh Hô Hấp*, Nhà xuất bản Y Học, tr. 233-315.

20. Nguyễn Thân (1991). "Nhận xét 34 trường hợp tràn dịch màng phổi do lao". *Tạp chí Y Học*, (1), tr. 7-10.
21. Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Thị Ngọc Bích (1992). "*Chẩn đoán ung thư màng phổi bằng sinh thiết màng phổi*". Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học 1991-1992, Bệnh viện Bạch Mai, tr. 31-35.
22. Quang Văn Trí (2008). "Giá trị của một số xét nghiệm cận lâm sàng thường qui trong chẩn đoán phân biệt tràn dịch màng phổi do lao và ung thư". *Tạp chí Y học TP HCM, tập 12 (4)*, tr. 206 - 210.
23. Phạm Long Trung (2006). *Miễn dịch sinh lý và bệnh lý trong lao. Giáo trình bệnh học lao - dành cho chứng chỉ hỗ trợ chuyên khoa 1 - Lưu hành nội bộ*.
24. Cao Xuân Thục (2007). *Vai trò của Lysozyme và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao*. Luận văn thạc sĩ y học, Đại Học Y Dược - TP. Hồ Chí Minh.
25. Âu Thanh Tùng (1998). *Đánh giá vai trò của thử nghiệm polymerase chain reaction (PCR) trong chẩn đoán lao màng phổi*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Dược - TP HCM.
26. Lê Hồng Vân (2009). *Giá trị của adenosine deaminase và interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao*. Luận văn thạc sĩ y học - Đại học Y dược TP HCM, tr.41-63.
27. Nguyễn Năng Viện (2012). *Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của Adenosine deaminase dịch màng phổi trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao*. Luận văn thạc sĩ y học - Đại học Y Hà Nội, tr.45-65.

❖ **Ngoài nước:**

28. Adolf GR(1985). "Structure and effects of interferon-gamma". *Oncology*, 42, (1), pp. 33-40.
29. Amir Suleman, Muhammad Kamal, et al (2016). "Diagnostic utility of pleural fluid adenosine deaminase level in tuberculous pleural effusion". *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 28, (2), pp. 245–248.
30. Angelo Gianni Casalini, Pier Anselmo Mori, et al (2018). "Pleural tuberculosis: medical thoracoscopy greatly increases the diagnostic accuracy". *ERJ Open Research*. 4, (1). 00046-02017.
31. Antoniou KM, Ferdoutsis E, Bouros D (2003). "Interferons and their application in the diseases of the lung". *Chest*, 123, (1), pp. 209-216.
32. Antunes G, Neville E, al el (2003). "BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions". *Thorax* , (58), pp. 29 - 38.
33. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, et al (2003). "Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions". *Chest*, 123, (3), pp. 740-744.
34. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H (1994). "A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA 125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis". *Respir Med*, 88, (2), pp. 139-143.
35. Ashraf M, Hussain M, Chima KK, Ayyaz S (2016). "Diagnostic Role Of Adenosine Deaminase Level in exudative Lymphocytic Pleural Effusions". *Pak J Chest Med*, 22, (1), pp. 3-7.
36. Asma Siddique, Kris V. Kowdley (2012). "Approach To A Patient With Elevated Serum Alkaline Phosphatase". *Clin Liver Dis*, 16, (2), pp. 199–229.

37. Asseo PP, Tracopoulos GD, Kotsovoulou-Fouskaki V (1982). "Lysozyme (muramidase) in pleural effusions and serum". *Am J Clin Pathol*, 78, (5), pp. 763-767.
38. Baris Poyraz, Akin Kaya, Ciledag A (2004). "Diagnostic significance of gamma- interferon in tuberculous pleurisy". *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi*, 52, (3), pp. 211-217.
39. Bueno CE and C.G (1990). "Cytologic and Bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle". *Arch Intern Med*, 150, pp. 1191-1194.
40. Chen YM, Yang WK, Whang-Peng J, Tsai CM, Perng RP (2001). "An analysis of cytokine status in the serum and effusions of patients with tuberculous and lung cancer". *Lung Cancer*, 31, (1), pp. 25-30.
41. Cohen LA, Light RW (2015). "Tuberculous Pleural Effusion". *Turkish Thoracic Journal*. 2015; 16, (1), pp. 1- 9.
42. Collard P, Galanti L, Delaunois L (1988). "Lysozyme level of pleural fluid". *Chest*, 94, (2), pp. 447- 448.
43. Corbett EL, C. J. Watt, N. Walker, D. Maher, B. G. Williams, M. C. Raviglion aCD (2003). "The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic". *Arch. Intern. Med* (163), pp. 1009-1021.
44. Crofton J, Douglas A (1969). "Epidemiology and Prevention of Pulmonary Tuberculosis". *Respiratory diseases*, pp. 20-22.
45. Devita (2001). "Treatment of mediastatis cancer - Malignant pleural effusion and pericardial effusion", *Principles and practice of Oncology*, 6th edition.
46. Diagnosis of Diseases of the Chest (1999). "*Pleural effusion caused by infection*". W. B. Saunders Company, New York, Volume IV.

47. Doosoo Jeon, M.D (2014). " Tuberculous Pleurisy: An Update". *Tuberc Respir Dis*, volumn 76 (4), pp. 153-159.
48. Eduador Garcia-Pachon et al (2005). "C-Reactive Protein in Lymphocytic Pleural Effusions: A Diagnostic Aid in Tuberculous Pleuritis". *Respiration*, 72, pp.486–489.
49. Ferrer J (1997). "Pleural tuberculosis". *Eur Respir J*, 10, (4), pp. 942-947.
50. Ferrer Sancho J (1996). "Pleural tuberculosis: incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment". *Curr Opin Pulm Med*, 2, (4), pp. 327- 34.
51. Giampaolo Merlini, Bellotti V (2005). "Lysozyme: A paradigmatic molecule for the investigation of protein structure, function and misfolding". *Elsevier, Clinica Chimica Acta*, 357, pp. 168-172.
52. Gopi A, Madhavan S.M, Sharma S.K, Sahn S.A (2007). "Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006". *Chest*, 131, pp. 880 – 889
53. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T (2003). "Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis". *Ann Clin Biochem*, 40, (4), pp.374–381.
54. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C (2003). "Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis". *Int J Tuberc Lung Dis*, 7, (8), pp. 777-786.
55. Gui X, Xiao H (2014). "Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis". *Int J Clin Exp Med*, 7, pp. 3126-35
56. Harrison's pulmonary and critical care medicine (2010). "Tuberculosis". 17, pp. 216.

57. Hiraki A, Aoe K, Eda R, et al (2004). "Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis". *Chest*, 125, (3), pp. 987-989.
58. Irene Tsilioni, Markos Minas, et al, (2011). "Comparative evaluation of alkaline phosphatase (ALP) & adenosine deaminase (ADA) in pleural fluid and serum of patients with pleural effusions". *European Respiratory Journal*, 38, pp. 28-38.
59. José M. Porcel (2016). "Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis". *Ann Transl Med*, 4, (15), pp. 282.
60. Jadhav AA, Bardapurkar JS, Jain A (2009). "Alkaline phosphatase: Distinguishing between tuberculous and nontuberculous pleural effusion". *Lung India*, 26, (3), pp.77-80.
61. Jadhav AA, Jain A (2012). "Sputum adenosine deaminase and alkaline phosphatase activity in pulmonary tuberculosis". *Arch Physiol Biochem*, 118, (1), pp. 6-9.
62. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al (2007). "Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a meta analysis". *Chest*, 131, pp.1133-41.
63. Kan Zhai, Yong Lu, Huan-Zhong Shi (2016). "Tuberculous pleural effusion". *J Thorac Dis*, 8, (7), pp. E486–E494.
64. Kim YC, Park KO, Bom HS, et al (1997). "Combining ADA, protein and IFN-gamma best allows discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion". *Korean J Intern Med*, 12, (2), pp. 225-231.
65. Kim YK, Lee SY, Kwon SS, et al (2001). "Gamma-interferon and soluble interleukin 2 receptor in tuberculous pleural effusion". *Lung*, 179, (3), pp. 175-184.

66. Krenke R, Korczynski P (2010). "Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis". *Curr Opin Pulm Med*,16, pp.367–375.
67. Klockars M, Petterson T, Riska H, Hellstrom PE (1976). "Pleural fluid lysozyme in tuberculous and non-tuberculous pleurisy", *Br Med J*, 1, pp. 1381.
68. Klockars M, Pettersson T, Riska H, Hellstrom PE, Norhagen A (1979) "Pleural fluid lysozyme in human disease". *Arch Intern Med*, 139, (1), pp. 73-77.
69. Khan F Y, Maha Hamza (2013). "Diagnostic value of pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase in patients with pleural tuberculosis in Qatar". *Int J Gen Med*, 6, pp. 13–18.
70. Li JZ (1984). "Diagnostic value of lysozyme activity in pleural effusion". *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 23, (11), pp. 692-693.
71. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ (2008). "Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis". *Respir Med*, 102, pp.744–754.
72. Lira Hakani, Anila Mitre (2017). "A clinical study of diagnostic efficacy of interferon gamma and adenosine deaminase in exudative pleural effusion". *International Journal of Advances in Medicine*, 3, (2), pp. 148-151.
73. Light RW, Mac Gregor MI, PC L (1972). "Pleural effusion: the diagnostic reparation of transudates and exudates". *Ann Inter Med*, (77), pp. 507.
74. Lone MA, Wahid A, Saleem SM, Koul P, Dhobi GN, Shahnawaz A, (2003). "Alkaline phosphatase in pleural effusions". *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 45, (3), pp. 161-163.

75. Lucía Ferreiro, a Esther San José, Luis Valdés (2014). "Tuberculous Pleural Effusion". *Arch Bronconeumol*, 50, (10), pp. 435–443.
76. Luna JAC (2004). "A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians". *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris - France, pp. 16-22.
77. Mahmoud M. El-Habashy (2014). "Value of D-dimer and alkaline phosphatase in the diagnosis of pleural effusion". *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 63, (4), pp.869–872.
78. Mason R J (2010). "Pleural effusion". *Murray and Nadel's Text book of Respiratory medicine - An Imprint of Elsevier*, 5, pp. 4054 - 4071.
79. Moriwaki Y, Nakatsuji Y, Ishihara H, et al (1988). "Diagnostic value of determination of pleural and serum lysozyme activity in patients with pleural effusion of various causes". *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 26, (12), pp. 1274 -1278.
80. Morné J. Vorster, Brian W. Allwood, et al (2015). "Tuberculous pleural effusions: advances and controversies". *J Thorac Dis*, 7, (6), pp. 981 - 991.
81. Nariman A. Helmy et al (2012). "Clinical utility of interferon-c compared to ADA in tuberculous pleural effusion". *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 61, pp. 371–375.
82. Ogawa K, Koga H, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S (1997). "Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion". *Tuber Lung Dis*, 78, (1), pp. 29-34.
83. Pankaj Bansal, Puja (2010). "Tuberculous Pleural Effusion: A study on 250 patients". *Journal of Medical Science & Research*, 1, pp. 46-49.

84. Peter Peduz, John Concato, Elizabeth Kemper, et al (1996). "A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis". *J Clin Epidemiol*, 49, (12), pp. 1373-1379.
85. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE, Froseth B (1988). "Lysozyme in pleural effusions". *Chest*, 93, (1), pp. 220-221.
86. Poyraz B, Kaya A, Ciledag A, Oktem A, Gonullu U (2004). "Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy". *Tuberk Toraks*, 52, (3), pp. 211-217.
87. Qiu-Li Liang, Huan-Zhong Shi (2008). "Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis". *Respiratory*, 102, (5), pp. 744 -754.
88. Richard W. Light (2010). "Update on tuberculous pleural effusion". *Respiratory*, 15, (3), pp. 451-458.
89. Sachin Kate, B. K. Mutha, et al (2015). "Study of Diagnostic Importance of Adenosine Deaminase (ADA) Level in Pleural Effusions". *MVP Journal of Medical Sciences*, 2, (2), pp. 104-109.
90. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA (2004). "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions". *J Leukoc Biol*, 75, (2), pp. 163-189.
91. Seda Tural Onur, Sinem Iliaz, et al (2016). "Serum alkaline phosphatase may play a role in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis". *Int J Clin Exp Med*, 9, (7), pp. 14266-14270.
92. Sharma SK, Banga A (2005). "Pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase levels in tuberculosis pleural effusion: a cost-effectiveness analysis". *J Clin Lab Anal*, 19, (2), pp. 40-46.

93. T. Hassan, M. Al-Alawi, S. H. Chotirmall, N. G. McElvaney (2012). "Pleural Fluid Analysis: Standstill or a Work in Progress?". *Pulm Med*, doi: 10.1155/2012/716235.
94. Thuc X. Cao, William M. Vollmer, Guy B. Marks, Diana S. Buist, Ngoc V. Tran (2014). "Role of lysozyme, adenosine deaminase and interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusion". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189: A5471.
95. Tunn Ren Tay, Kim Huat Tee (2012). "Factors Affecting Pleural Adenosine Deaminase Level in Tuberculous Pleural Effusion". *The American College of Chest Physicians*, 142, (4), pp. 493.
96. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al (1993). "Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma". *Chest*, 103, (2), pp. 458-465.
97. Valdés L, Álvarez D, San José E, et al (1998). "Tuberculous Pleurisy: A study of 254 patients". *Arch Intern Med*, 158, (18), pp. 2017-2021.
98. Valdés L, San José E, et al (2010). "Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis: a study of patients less than 40 years old in an area with a high incidence of tuberculosis". *Respiratory Medicine*, 104, pp. 1211 - 1217.
99. Vereá Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominguez Juncal L, Perez Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J (1987). "Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid". *Chest*, 91, (3), pp. 342-345.
100. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG (2000). "Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-

gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis". *Chest*, 118, (5), pp. 1355-1364.

101. Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, et al (2003). "Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis". *Am J Med*, 115, (5), pp. 365-370.
102. Villena V, Navarro-Gonzalvez JA, Garcia-Benayas C, et al (1996). "Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions". *Clin Chem*, 42, (2), pp. 218-221.
103. Vusikala S, Samudrala S, Shravanthi K, et al (2016). "Is ADA activity in pleural fluid an efficient diagnostic tool in tubercular pleural effusion?". *J. Evid. Based Med. Healthc*, 3, (15), pp. 551-553.
104. Wolfgang Frank (2013). "Tuberculous Pleural Effusion". *IntechOpen*
<http://dx.doi.org/10.5772/54955>
105. World Health Organization Report (2011). "*Global Tuberculosis Report*".
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380_eng.?sequence=1
106. Zhou Q, Chen YQ, Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ (2011). "Diagnostic accuracy of T-cell interferon-gamma release assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis". *Respirology*, 16, pp. 473–480.
107. Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, et al (2001). "Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculous pleurisy". *Respir Med*, 95, (7), pp. 577-581.
108. Yurt Sibel, Canan Küçükergin, et al (2014). " Diagnostic utility of serum and pleural levels of adenosine deaminase 1–2, and interferon- γ in the diagnosis of pleural tuberculosis". *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 9, (1), pp 9 - 12.

109. Zemlin A.E, Burgess L.J, Carstens M.E (2009). "The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions". *Int J Tuberc Lung Dis*, 13 (2), pp.214 – 220.
110. Ziaullah, Sajjad Ali, Muhammad Rafiq, et al (2015). "Accuracy of pleural fluid adenosine deaminase in patients with tuberculous pleural effusion keeping closed pleural biopsy as a gold standard". *Pak J Chest Med*, 21, (2), pp. 47-53
108. Yuanyuan Liu, Qinfang Ou, et al (2016). "A combination of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and the detection of adenosine deaminase improves the diagnosis of tuberculous pleural effusion". *Emerging Microbes & Infections*, 5, pp. 83 - 88.

PHỤ LỤC

MẪU THU THẬP SỐ LIỆU

Đề tài: Nghiên cứu giá trị của Phosphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao

ThS.BS Cao Xuân Thục

1) Hành chánh:

Họ và tên:

Năm sinh:

Giới:

Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Ngày nhập viện:

Số nhập viện:

2) Lý do nhập viện:

3) Bệnh sử:

Thời gian bệnh:

Ho: có không

Ho khạc đàm: có không

Ho ra máu: có không

Sốt: có không

Sốt về chiều: có không

Ớn lạnh: có không

Khó thở: có không

Đau ngực kiểu màng phổi: có không

Mệt mỏi: có không

Ăn uống kém: có không

Gầy sụt cân: có không

Đau nhức xương: có không

4) Tiền căn:

+ Bản thân:

Lao:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
Ung thư:	có(nêu rõ)		không	
Hút thuốc lá:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
Bệnh nội khoa đi kèm:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
Bệnh tim	có (nêu rõ)		không	<input type="checkbox"/>
Bệnh gan	có (nêu rõ)		không	<input type="checkbox"/>
Bệnh thận	có (nêu rõ)		không	<input type="checkbox"/>
Lupus:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
Đái tháo đường:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
Khác: (nêu rõ)				

+ Gia đình:

Lao:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
------	----	--------------------------	-------	--------------------------

5) Khám lâm sàng:

+ Tổng trạng:

+ Sinh hiệu: M: HA: T^o: NT:

+ Hạch ngoại biên:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
--------------------	----	--------------------------	-------	--------------------------

+ Hội chứng 3 giảm:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
---------------------	----	--------------------------	-------	--------------------------

+ Rale ở phổi:	có	<input type="checkbox"/>	không	<input type="checkbox"/>
----------------	----	--------------------------	-------	--------------------------

6) Cận lâm sàng:

+ Công thức máu:

HC:	BC:	TC:
-----	-----	-----

Hb:	Neutrophil:
-----	-------------

Hct:	Lymphocyte:
------	-------------

Eosinophil:

+ Tốc độ máu lắng:	giờ đầu:	giờ thứ 2:
--------------------	----------	------------

+ IDR:

+ AFB đàm: Lần 1: có (kết quả) không

 Lần 2: có(kết quả) không

 Lần 3: có(kết quả) không

+ AFB dịch dạ dày: có(kết quả) không

+ Cây đàm: có(kết quả) không

+ Đông máu toàn bộ:

 Bình thường: có không

 Không bình thường: có không

+ Xquang phổi:

 TDMP: Trái: Phải:

 Lượng: Ít: Vừa: Nhiều:

 Xẹp phổi: có không

 Thâm nhiễm phổi hợp:

 Td Lao: có không

 Viêm phổi: có không

 U phổi: có không

 Thả bóng bay: có không

+ Phân tích dịch màng phổi:

 . Màu sắc:

 . Tế bào:

 HC:

 BC:

 Neutrophil:

 Lymphocyte:

 Eosinophil:

 Tế bào liên võng:

 Tế bào nội bì:

 Tế bào thoái hóa:

 Tế bào ác tính:

. Sinh hóa

	Protein	LDH	Đường	ALP	LYS	ADA	INFg
DMP							
Máu							
Tỉ số							

. Vi trùng:

AFB DMP: có(kết quả) không

PCR lao DMP: có(kết quả) không

Cấy DMP: có(kết quả) không

+ Đúc khối tế bào DMP:

Đại thể:

Vi thể:

Kết luận:

+ Sinh thiết màng phổi:

. Lần 1:

. Lần 2:

. Lần 3:

. Kết luận: Viêm mạn: có không

Lao: có không

Ung thư: có không

+ Siêu âm màng phổi:

. TDMP: có không

. U phổi: có không

+ Nội soi phế quản:

. Kết quả:

. AFB DRPQ: có(kết quả) không

. PCR lao DRPQ: có(kết quả) không

. Tế bào DRPQ:

. GPB sinh thiết niêm mạc phế quản:

Viêm mạn: có không

Lao: có không

Ung thư: có không

+ CT scan lồng ngực:

7) Chẩn đoán xác định:

. Lao màng phổi:

. Ung thư màng phổi:

. Viêm xơ hóa màng phổi:

8) Điều trị thử lao:

. Đáp ứng sau 2 tháng:

. Không đáp ứng sau 2 tháng:

. Kết quả Xq kiểm tra:

Hết TDMP:

Còn TDMP: Giảm: Không thay đổi: Tăng:

BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: Nghiên cứu giá trị của Phosphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao.

Nhà tài trợ: không có

Nghiên cứu viên chính: ThS. BS CAO XUÂN THỰC

Đơn vị chủ trì: Bệnh viện Chợ Rẫy

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU:

Mục đích và tiến hành nghiên cứu

- Để nhận xét về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân được chẩn đoán cuối cùng là tràn dịch màng phổi (TDMP) do lao.
- Để xác định giá trị chẩn đoán của từng xét nghiệm: Phosphatase kiềm dịch màng phổi (ALP DMP) và tỉ số ALP dịch màng phổi / huyết thanh (ALP DMP/HT), Lysozyme dịch màng phổi (Lys DMP) và tỉ số Lysozyme dịch màng phổi/ huyết thanh (Lys DMP/HT), Adenosine deaminase dịch màng phổi (ADA DMP) và Interferon gamma dịch màng phổi (INF- γ DMP) trong TDMP do lao.
- Để xác định giá trị chẩn đoán các phối hợp xét nghiệm: ALP, Lysozyme, ADA và INF- γ trong TDMP do lao.
- Những bệnh nhân tràn dịch màng phổi sẽ được thu nhận vào nghiên cứu, chọc dịch màng phổi và làm các xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân TDMP.
- Người tham gia nghiên cứu được theo dõi sức khỏe bởi bác sĩ chuyên khoa hô hấp và bác sĩ nghiên cứu.

Các nguy cơ và bất lợi

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích về ý nghĩa, quy trình thực hiện nghiên cứu và họ có quyền tham gia hoặc từ chối tham gia nghiên cứu.
- Danh tính của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được bảo mật, được nhận diện thông qua mã số nghiên cứu được cấp ban đầu. Các thông tin thu thập được của bệnh nhân chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.
- Nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân tràn dịch màng phổi. Các xét nghiệm đều cần thiết trong việc theo dõi và điều trị bệnh nhân.
- Định lượng Phosphatase kiềm, Lysozyme, ADA và Interferon trong dịch màng phổi, thực hiện cùng lúc lấy dịch màng phổi làm xét nghiệm thường qui để chẩn đoán TDMP. Phosphatase kiềm và Lysozyme máu chỉ cần dùng 2ml và lấy cùng lúc với lấy máu xét nghiệm sinh hóa thường qui. Chỉ thực hiện xét nghiệm này khi có sự đồng ý của bệnh nhân. Chi phí xét nghiệm do nghiên cứu viên chi trả một phần. Các xét nghiệm này chỉ thực hiện một lần trong suốt quá trình nghiên cứu.
- Người tham gia nghiên cứu vẫn theo dõi điều trị theo đúng phác đồ của cơ sở y tế, các nghiên cứu viên không tác động vào quá trình điều trị.
- Bác sĩ nghiên cứu sẽ có thể liên lạc với bệnh nhân hoặc thân nhân bệnh nhân trong thời gian hai tháng sau nghiên cứu để theo dõi tình hình đáp ứng điều trị nếu bệnh nhân không có điều kiện tiếp tục theo dõi tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Bồi thường/ điều trị khi có tổn thương liên quan đến nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, không ảnh hưởng đến sức khỏe của người tham gia nghiên cứu.

Người liên hệ

- ThS.BS CAO XUÂN THỰC. Số điện thoại: 0903.317.373

Sự tự nguyện tham gia

- Người tham gia được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia.
- Người tham gia có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị/ chăm sóc mà họ đáng được hưởng.

Tính bảo mật

- Hồ sơ liên quan đến nghiên cứu ghi nhận từ bệnh nhân sẽ hoàn toàn bảo mật, chỉ dành phục vụ nghiên cứu khoa học.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ và tên:

Địa chỉ:

Số điện thoại liên lạc:

Chữ ký:

Ngày tháng năm

Chữ ký của người làm chứng hoặc của người đại diện hợp pháp (nếu áp dụng):

Họ và tên:

Địa chỉ:

Số điện thoại liên lạc:

Chữ ký:

Ngày tháng năm

Chữ ký của nghiên cứu viên/ người lấy chấp thuận nghiên cứu:

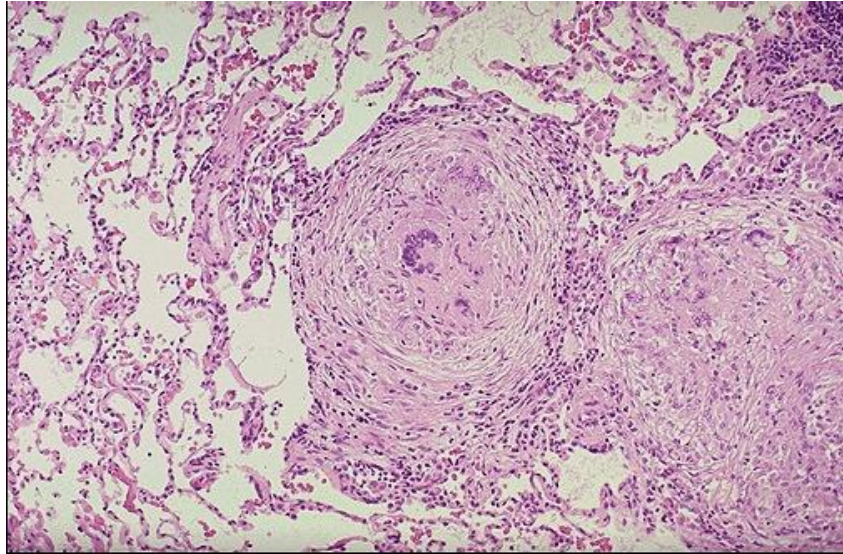
Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/ người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ và tên:

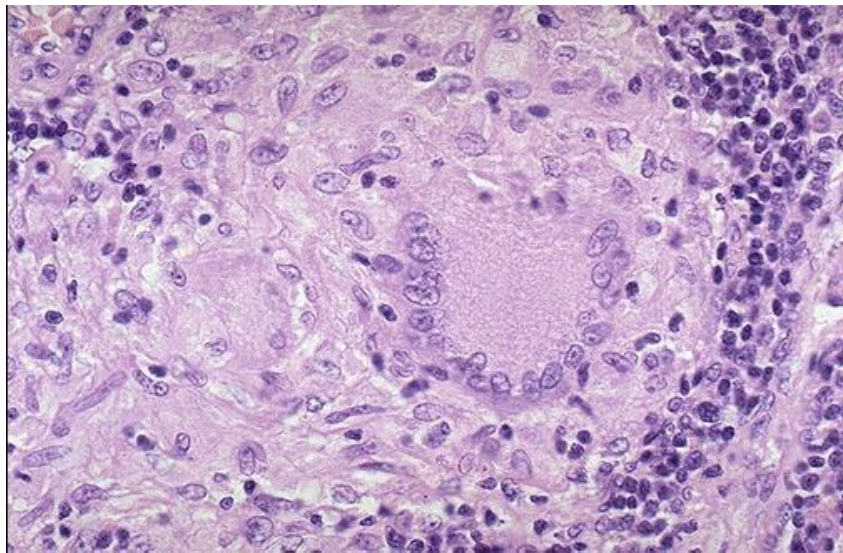
Chữ ký:

Ngày tháng năm

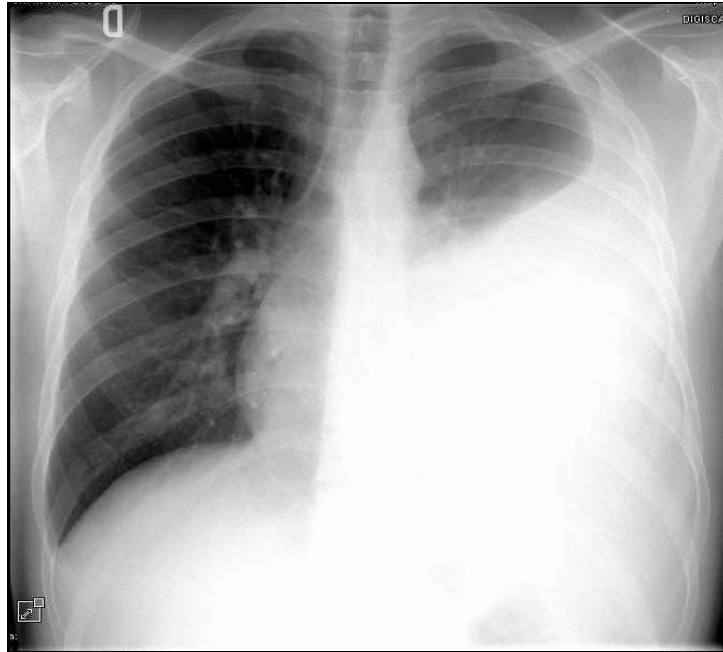
CÁC HÌNH ẢNH THU THẬP QUA NGHIÊN CỨU



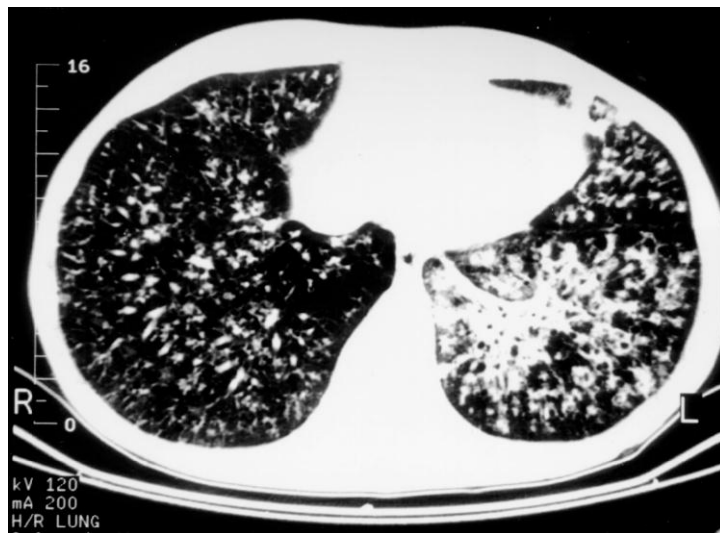
Hình 1: Hình ảnh nang lao điển hình – sinh thiết màng phổi



Hình 2: Hình ảnh nang lao với hoại tử bã đậu, sự hiện diện của tế bào biểu mô và đại bào Langhans.

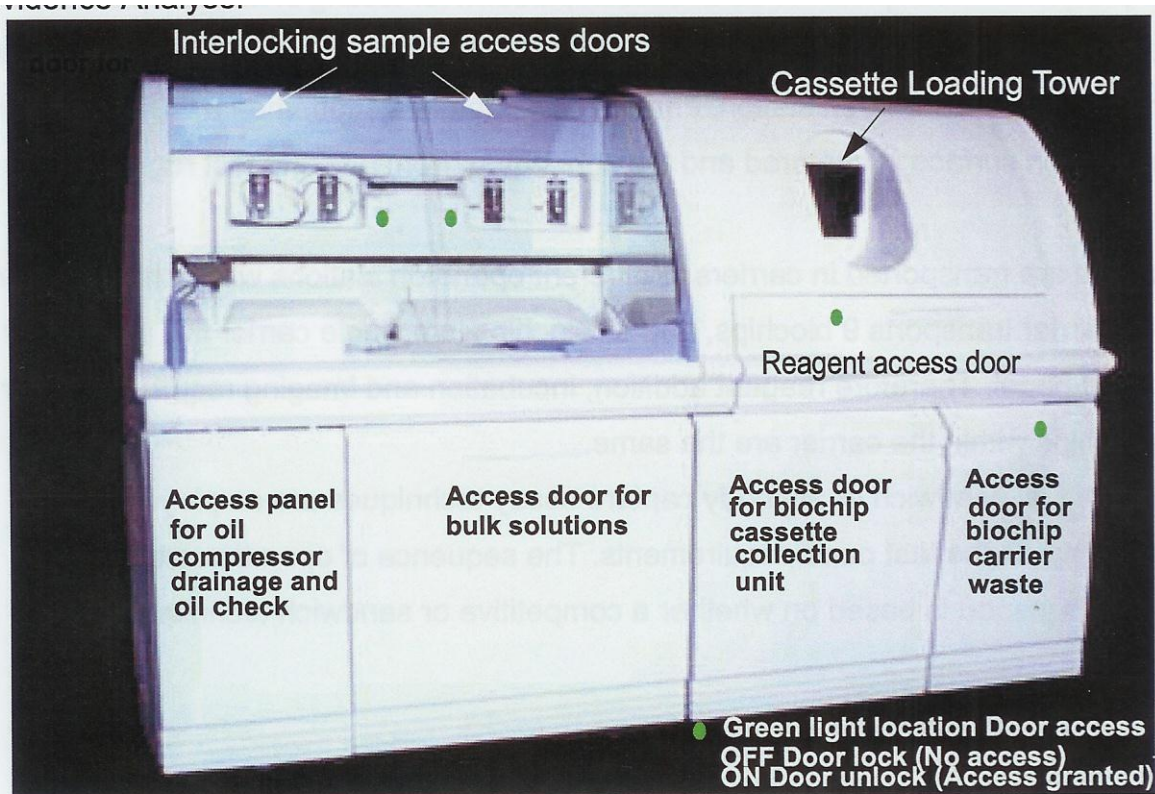


Hình 3: Xquang phổi của bệnh nhân nam, 18 tuổi, tràn dịch màng phổi (T) lượng nhiều. Chẩn đoán xác định Lao màng phổi (T) dựa trên sinh thiết màng phổi cho kết quả: Mô viêm lao màng phổi.

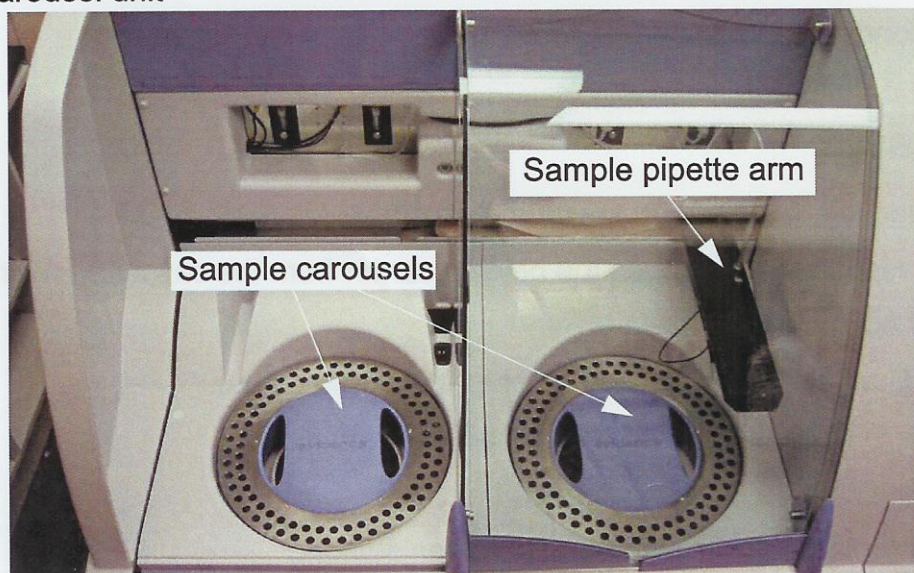


Hình 4: CT-scan bệnh nhân nữ, 28 tuổi, tổn thương dạng nốt lan tỏa 2 phế trường. Chẩn đoán xác định lao bằng AFB đờm (+).

Evidence Analyser



Sample Carousel unit



Hình 5: Máy Evidence®, hãng Radox có thể thực hiện nhiều bộ xét nghiệm cùng lúc (bao gồm cả định lượng Interferon gamma) bằng công nghệ biochip



Hình 6: Máy Hitachi dùng để định lượng Adenosine Deaminase.



Hình 7: Máy Map Lab Plus dùng để định lượng Lysozyme.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài: Nghiên cứu giá trị của Phosphatase kiềm, Lysozyme, Adenosine deaminase và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao.

Nghiên cứu viên: ThS.Bs. Cao Xuân Thục

Địa điểm: Khoa Hô Hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy

STT	Họ và tên	Giới	Năm sinh	Số nhập viện
1	Đào Thiên V	Nam	1981	209071910
2	Nguyễn Quốc T	Nam	1983	209057094
3	Lê Văn Đ	Nam	1951	209028416
4	Lê Thị C	Nữ	1933	209033981
5	Vương Thái N	Nam	1958	209043364
6	Lê Thị H	Nữ	1967	209045905
7	Nguyễn Văn S	Nam	1961	209041106
8	Nguyễn Ngọc Tường A	Nữ	1978	209039150
9	Bàn Thị V	Nữ	1960	209011166
10	Vương Thị Bích T	Nữ	1966	209024293
11	Cao Văn C	Nam	1988	209024156
12	Võ Thị N	Nữ	1932	209025772
13	Phan Thị Mộng T	Nữ	1988	209022878
14	Nguyễn Thị Đ	Nữ	1937	209019132
15	Nguyễn Văn M	Nam	1958	209022912
16	Dương Văn L	Nam	1969	209022788
17	Cao Quốc Viễn S	Nam	1986	209018677
18	Nguyễn Văn P	Nam	1947	209012607
19	Trần Thị Y	Nữ	1987	209007140
20	Đoàn Ngọc Kh	Nam	1918	209002285
21	Vũ Tiến Kh	Nam	1984	209000076
22	Nguyễn Hoài N	Nam	1987	209059215
23	Phạm Thị Tường V	Nữ	1985	209055554
24	Cao Minh C	Nam	1966	209042386
25	Lê Hà Kim Kh	Nữ	1982	209031000
26	Phạm Quốc T	Nam	1970	209057235

27	Ngô Kim N	Nam	1958	209037506
28	Nguyễn Thanh X	Nam	1938	209028415
29	Tô Duy Ng	Nam	1940	209052947
30	Lê Ngọc V	Nam	1961	209072866
31	Nguyễn Xuân S	Nam	1944	209020802
32	Phạm Văn Ch	Nam	1935	209067301
33	Lê Thị C	Nữ	1921	209014166
34	Nguyễn Đình T	Nam	1959	209016128
35	Đặng Thái H	Nam	1956	209015367
36	Ung Văn Đ	Nam	1952	209012928
37	Trần Văn H	Nam	1984	209056173
38	Nguyễn Thị Thu Th	Nữ	1978	209085763
39	Võ Văn M	Nam	1929	209051266
40	Vũ Đình R	Nam	1923	209050625
41	Võ Thị L	Nữ	1943	209000514
42	Phan Duy Ch	Nam	1960	209039583
43	Nguyễn Thị T	Nữ	1953	209060692
44	Nguyễn Thị Ngọc Th	Nữ	1980	209061825
45	Trần Văn T	Nam	1925	209063189
46	Đặng Thị Th	Nữ	1978	209068953
47	Nguyễn Văn H	Nam	1960	209074643
48	Nguyễn Tấn Th	Nam	1970	209073859
49	Bùi Thị Cẩm N	Nữ	1963	209049031
50	Lê Văn Tr	Nam	1930	209053791
51	Võ Kim Tr	Nam	1942	209014231
52	Lê Văn T	Nam	1966	209015688
53	Nguyễn Thị B	Nữ	1945	212002495
54	Ngô Thị S	Nữ	1922	212112709
55	Phạm Thị H	Nữ	1914	210075627
56	Nguyễn Đức Th	Nam	1937	210066800
57	Nguyễn Thị S	Nữ	1930	210069832
58	Nguyễn Thanh T	Nam	1982	211110780
59	Bùi Thị N	Nữ	1924	211007917
60	Trần Thanh N	Nam	1938	211113503

61	Lê Văn U	Nam	1924	211018169
62	Bùi Thị N	Nữ	1939	211005678
63	Trần Văn Q	Nam	1933	211076991
64	Nguyễn Thanh B	Nam	1935	212080193
65	Bùi Thị H	Nữ	1944	211075610
66	Trần Thị H	Nữ	1973	211072492
67	Ngô T	Nam	1935	211074465
68	Đinh Tấn T	Nam	1929	211098408
69	Hồ Văn Ch	Nam	1942	211070023
70	Nguyễn Văn T	Nam	1986	211075602
71	Kiều Lương Gia H	Nam	1993	211075399
72	Nguyễn Hữu Th	Nam	1949	211099248
73	Võ Thị Thùy L	Nữ	1978	211102726
74	Nguyễn Ngọc D	Nam	1953	211106293
75	Nguyễn Thanh Ph	Nam	1944	212101766
76	Nguyễn Thị D	Nữ	1950	212008399
77	Mai Thanh T	Nam	1946	211103424
78	Trương Bá H	Nam	1957	210075365
79	Lương Văn H	Nam	1986	212029107
80	Trần Văn M	Nam	1941	212021138
81	Lê Hương Phong L	Nữ	1983	212032985
82	Nguyễn Thị L	Nữ	1954	211110627
83	Nguyễn Đăng Tr	Nam	1972	212009398
84	Nguyễn Thanh Th	Nam	1984	210095179
85	Bùi Minh Ch	Nam	1955	211098614
86	Phạm Thị H	Nữ	1987	211091695
87	Nguyễn Mộng O	Nữ	1987	211096315
88	Lê Hoàng L	Nam	1984	211106499
89	Đỗ Văn T	Nam	1974	211088161
90	Trương Trọng Nguyên A	Nam	1988	211086793
91	Điều Ng	Nữ	1986	210081220
92	Nguyễn Thị Mỹ T	Nữ	1989	210067660
93	Phạm Thị Thanh T	Nữ	1990	210090410
94	Nguyễn Thanh T	Nam	1979	210092221

95	Nguyễn Thị N	Nữ	1959	210083821
96	Phan Hồng Đ	Nữ	1954	211083773
97	Trịnh Nguyễn Ngọc L	Nam	1994	211102650
98	Đình Quốc D	Nam	1983	211098236
99	Nguyễn Văn E	Nam	1955	212099017
100	Trần Văn C	Nam	1929	211004518
101	Lê Thanh H	Nam	1980	212025820
102	Võ Thị Ngọc H	Nữ	1960	212012319
103	Nguyễn Văn L	Nam	1964	212001141
104	Phạm Thị N	Nữ	1932	212027010
105	Nguyễn Văn D	Nam	1952	212030754
106	Trần Ngọc T	Nam	1949	212007284
107	Lê L	Nam	1966	211002442
108	Phạm Văn V	Nam	1935	212015164
109	Nguyễn Văn B	Nam	1933	212005827
110	Huỳnh Thị R	Nữ	1931	210076957
111	Huỳnh Văn C	Nam	1967	210083569
112	Lưu Thị Ph	Nữ	1924	210068683
113	Nguyễn Thị Bạch M	Nữ	1941	210066650
114	Nguyễn Minh D	Nam	1990	210070936
115	Huỳnh Thị R	Nữ	1932	210058886
116	Trần Thị Kim Th	Nữ	1948	210060287
117	Nguyễn Ng	Nam	1927	211095442
118	Phạm Đình H	Nam	1948	211096622
119	Hoàng Hà C	Nam	1971	211108528
120	Võ Thị Tuyết Ng	Nữ	1980	211011417
121	Trần Ngọc L	Nữ	1958	211003058
122	Nguyễn Thị Nh	Nữ	1944	211112332
123	Đỗ Thị T	Nữ	1945	211112180
124	Phan Thị B	Nữ	1956	211018927
125	Lý Quốc Kh	Nam	1974	211013954
126	Lê Thị D	Nữ	1944	211010681
127	Trương Đức T	Nam	1963	211012779
128	Đình Đức H	Nam	1933	211070303

129	Đỗ Hữu N	Nam	1943	211075675
130	Võ Thị Th	Nữ	1947	211081474
131	Đinh Thị X	Nữ	1965	211070344
132	H Mrai Nie	Nam	1950	211076668
133	Nguyễn Thị D	Nữ	1949	211088332
134	Lạc Từ Thanh S	Nữ	1985	211096314
135	Nguyễn Thị T	Nữ	1970	211073553
136	Nguyễn Thị T	Nữ	1927	211084163
137	Phan Thị M	Nữ	1954	211098367
138	Huỳnh Thị Ngọc A	Nữ	1969	211101706
139	Hà Thị Kh	Nữ	1921	211103507
140	Bùi Văn Đ	Nam	1941	212101764
141	Nguyễn Thị T	Nữ	1936	212107080
142	Nguyễn Văn Th	Nam	1958	212100457
143	Võ Thị H	Nữ	1944	212103803
144	Trần M	Nam	1933	212011545
145	Trần Thị Th	Nữ	1925	212003963
146	Văn B	Nam	1931	212111569
147	Hà Minh H	Nam	1936	212100522
148	Trần Thị G	Nữ	1973	212105719
149	Koch Krai	Nam	1956	212103005
150	Đàm Thị A	Nữ	1960	212009403
151	Trương Văn D	Nam	1948	211083584
152	Duy Thị Ph	Nữ	1938	209023633
153	Chamale Som	Nam	1953	209062644
154	Trần Kim V	Nam	1937	209040380
155	Nguyễn Kim Th	Nữ	1951	209023113
156	Nguyễn Văn Ng	Nam	1952	209060041
157	Ngô Thị C	Nữ	1935	209075200
158	Bùi Kim H	Nam	1967	209064711
159	Nguyễn Thanh T	Nam	1938	209042197
160	Đông Thị Th	Nữ	1931	209029811
161	Lâu Lôc M	Nữ	1969	209021843
162	Nguyễn Văn H	Nam	1943	209038359

163	Long Pau	Nam	1938	209035608
164	Nguyễn Thị V	Nữ	1941	209052857
165	Huỳnh Thị H	Nữ	1948	209075557
166	Nguyễn Hữu Ph	Nam	1937	209077293
167	Luu Đức Q	Nam	1931	209008009
168	Nguyễn Thị H	Nữ	1934	209003260
169	Đỗ Thị H	Nữ	1951	209004182
170	Nguyễn Văn X	Nam	1930	209000272
171	Huỳnh Thị Ph	Nữ	1955	209004487
172	Lư Thị Ph	Nữ	1931	209004725
173	Tạ Thị Đức H	Nữ	1965	209064496
174	Nguyễn Thị Th	Nữ	1921	209002376
175	Nguyễn Thị B	Nữ	1956	209039843
176	Lý Thị E	Nữ	1931	209037922
177	Nguyễn Thị S	Nữ	1930	209032573
178	Trương Vĩnh H	Nam	1942	209027229
179	Lê Thị Anh H	Nữ	1974	209021455
180	Nguyễn T	Nam	1939	209035326
181	Nguyễn Thị B	Nữ	1957	209020887
182	Lê Thị Đ	Nữ	1912	209025415
183	Võ Ngọc D	Nữ	1954	209032349
184	Nguyễn T	Nam	1933	209062214
185	Trương Minh Tr	Nam	1968	209072968
186	Hoàng Thị Q	Nữ	1927	209062461
187	Trần Thị Kiều D	Nữ	1975	209065231
188	Trương Văn S	Nam	1937	209070169
189	Sen Ly Kiu	Nữ	1950	209049427
190	Hoàng Minh Đ	Nam	1940	209047078
191	Nguyễn Thị L	Nữ	1933	209046898
192	Chau Khuon	Nam	1950	209051284
193	Lý Thanh L	Nam	1940	209049829
194	Hwing Y Luin	Nam	1960	209052356
195	Nguyễn Hùng E	Nam	1976	209044996
196	Trương Quang T	Nam	1956	209037711

197	Nguyễn Thị T	Nữ	1950	209043613
198	Võ Văn T	Nam	1950	209039839
199	Đỗ Văn Đ	Nam	1935	209036570
200	Tạ Văn T	Nam	1979	209020380
201	Vũ Thị Y	Nữ	1953	209065708
202	Lê Văn N	Nam	1952	209061805
203	Trần Thị B	Nữ	1924	209059973
204	Trần Thị H	Nữ	1971	209060210
205	Bùi Kh	Nam	1948	209026430
206	Nguyễn Hữu M	Nam	1961	209034672
207	Nguyễn Thị D	Nữ	1921	209038450
208	Tô Thị Bích Th	Nữ	1961	209034811
209	Nguyễn Thị Nh	Nữ	1927	209017576
210	Nguyễn Thị Ng	Nữ	1931	209073377
211	Ngô Công B	Nam	1929	209073409
212	Diệp Phước H	Nam	1967	209070800
213	Trần Thị Kim Ch	Nữ	1977	209073110
214	Lại Văn Th	Nam	1940	209064668
215	Nguyễn Thị T	Nữ	1920	209066178
216	Nguyễn Thanh H	Nam	1956	209068226
217	Nguyễn Minh B	Nam	1958	212011971
218	Châu Thị V	Nữ	1993	212024377
219	Võ Thị L	Nữ	1937	212032031
220	Lê Tuyết H	Nữ	1935	210077568
221	Huỳnh Thị Ánh H	Nữ	1986	210067529
222	Nguyễn Văn L	Nam	1940	212015940
223	Thân Văn M	Nam	1938	210070104
224	Huỳnh Thị H	Nữ	1923	212003140
225	Phan Thị D	Nữ	1955	212022532
226	Trương Văn H	Nam	1929	212009811
227	Huỳnh Phước Ch	Nam	1947	212018133
228	Hà Thị M	Nữ	1941	210084317
229	Nguyễn Thị Thanh Tr	Nữ	1993	212107174
230	Tổng Thị Th	Nữ	1935	212007722

231	Phan Đức Tr	Nam	1946	212011761
232	Trần Văn Q	Nam	1942	212010777
233	Nguyễn Đình H	Nam	1965	212006532
234	Hà Văn A	Nam	1939	212007471
235	Võ Dương Đ	Nam	1961	212104191
236	Trần Thị A	Nữ	1942	212022812
237	Văn Quang Th	Nam	1928	212104842
238	Trần Thị H	Nữ	1957	212093843
239	Trần Thị L	Nữ	1947	212107504
240	Lê Quang Thanh T	Nam	1955	212100021
241	Nguyễn Thị L	Nữ	1927	211073027
242	Trương Tùng Ph	Nam	1943	211078456
243	Lê Văn C	Nam	1924	211097236
244	Nguyễn Văn S	Nam	1930	211095090
245	Cao Hoàng Th	Nam	1929	211098155
246	Phạm Thị B	Nữ	1963	211008179
247	Lâm Văn T	Nam	1929	211001219
248	Nguyễn Đức H	Nam	1955	211108564
249	Võ Thị B	Nữ	1940	211109425
250	Su Koum Sok	Nam	1946	211111652
251	Lưu Hồng Ph	Nữ	1978	211111261
252	Trương Thị Mỹ L	Nữ	1942	210092858
253	Nguyễn Mỹ Q	Nam	1984	210075588
254	Nguyễn Thanh T	Nam	1963	210085655
255	Lê Công Kh	Nam	1958	210093215
256	Trần Văn H	Nam	1952	211085103
257	Vũ Đình Q	Nam	1930	211110624
258	Vũ Đức Ch	Nam	1913	211008919
259	Nguyễn Thuận Ch	Nam	1939	211112819
260	Võ Thị N	Nam	1923	211115436
261	Nguyễn Huy T	Nam	1953	211020381
262	Trương Thị L	Nữ	1969	211003553
263	Huỳnh Thị H	Nữ	1938	211075296
264	Võ Khắc Ng	Nam	1942	211074553

265	Nguyễn Văn Ch	Nam	1968	211098213
266	Hoàng Văn Thọ	Nam	1973	211090921
267	Trần Văn H	Nam	1990	211082382
268	Đinh Thị B	Nữ	1951	211080266
269	Phạm Văn T	Nam	1977	211083533
270	Nguyễn Văn Th	Nam	1944	212089100
271	Nguyễn Thanh T	Nam	1941	212090390
272	Trương Văn H	Nam	1961	212010226
273	Lưu Thị L	Nữ	1935	212005171
274	Trần Hoàng S	Nam	1935	212095475
275	Nguyễn Văn D	Nam	1963	212108201
276	Trần Văn L	Nam	1944	210073357
277	Đỗ Thị H	Nữ	1960	210093492
278	Nguyễn Thị H	Nữ	1989	210075025
279	Phan Văn L	Nam	1983	209045632
280	Trần Thị Th	Nữ	1936	209023384
281	Trần Thị D	Nữ	1947	209051632
282	Trần Văn L	Nam	1923	209026280
283	Trịnh Thị L	Nữ	1981	209025558
284	Hồ Thị M	Nữ	1930	209019790
285	Lê Thị Ngọc H	Nữ	1956	209018137
286	Nguyễn X	Nam	1947	209033767
287	Nguyễn Gi	Nam	1936	209024162
288	Nguyễn Xuân Ph	Nam	1980	209023372
289	Phan Thị Mỹ L	Nữ	1982	212004425
290	Thái Thị U	Nữ	1942	212108320
291	Nguyễn Văn Tr	Nam	1977	212003426
292	Nguyễn Văn B	Nam	1973	211107730
293	Nguyễn Văn D	Nam	1953	211096687
294	Nguyễn Thị Nh	Nữ	1984	211013509
295	Hồ Ngọc T	Nam	1979	211112528
296	Phan Thị Th	Nữ	1944	211075298
297	Phan Ngọc Đ	Nam	1952	211003134
298	Nguyễn Võ Minh Nh	Nam	1992	211104086

299	Võ Kim S	Nữ	1975	210068682
300	Nguyễn Thị A	Nữ	1957	212035538
301	Dương Đức H	Nam	1976	212008294
302	Nguyễn Thị Anh Đ	Nữ	1967	211096597
303	Võ Thị D	Nữ	1957	212010520
304	Nguyễn Hoang S	Nam	1962	211012811
305	Trịnh Tấn Th	Nam	1975	211110368
306	Khúc Nguyễn T	Nam	1976	211014695
307	Nguyễn Văn H	Nam	1972	209013744
308	Trần Văn Tr	Nam	1960	211101784
309	Nguyễn Thị K	Nữ	1981	211020059
310	Lê Quốc T	Nam	1961	212039632
311	Lê Minh T	Nam	1954	210067742
312	Nguyễn Thanh Nhật	Nam	1974	210073318
313	Trần Thị Th	Nữ	1964	212019259
314	Hồ Thị Tr	Nữ	1988	209039762
315	Nguyễn Văn B	Nam	1944	210065223
316	Lê Văn Ng	Nữ	1948	211076223
317	Nguyễn Thị Thu Th	Nữ	1983	210081794
318	Lê Văn Nh	Nam	1921	210072459
319	Nguyễn Văn Ph	Nam	1940	210073180
320	Lý Văn H	Nam	1953	210066912
321	Đỗ Văn Th	Nam	1925	210072233
322	Lê Văn T	Nam	1941	211096885
323	Lê Thi R	Nữ	1951	211104749
324	Trần Cao T	Nam	1983	211109160
325	Phạm Thị Tr	Nữ	1988	211014694
326	Đào An D	Nam	1985	211002621
327	Nguyễn Quốc H	Nam	1983	211007556
328	Nguyễn Đức L	Nam	1969	211017617
329	Trần Văn Ch	Nam	1975	211075519
330	Trần Văn Q	Nam	1949	211078199
331	Lý Trọng Nh	Nam	1989	211096081
332	Hoàng Thị Thu H	Nữ	1970	211090674

333	Lê Thăng L	Nam	1972	211080867
334	Bốc Nguyệt M	Nữ	1957	211080836
335	Lê Thị Tuyết A	Nữ	1966	211070876
336	Dương Thanh Tr	Nam	1981	211022825
337	Hồ Trần Thị Kim A	Nữ	1994	212001099
338	Nguyễn Thị L	Nữ	1984	212101496
339	Dương Quốc H	Nam	1953	211071055
340	Đặng Thị T	Nữ	1939	209015706
341	Trương Công H	Nam	1938	209079073
342	Trần Thị Gái L	Nữ	1970	209045592
343	Nguyễn Thị Kim Th	Nữ	1977	209044540
344	Nguyễn Thanh L	nam	1946	211103202
345	Nguyễn Thị Thuyên	Nữ	1925	209058881
346	Tô Văn Ng	Nam	1956	209043976
347	Đỗ Thị B	Nữ	1949	209041820
348	Nguyễn Văn Th	Nam	1934	209062224
349	Bạo Văn B	Nam	1966	212097160
350	Lê Văn T	Nam	1944	212104760
351	Nguyễn văn Ph	Nam	1958	209036062
352	Nguyễn Anh K	Nam	1973	209038482
353	Nguyễn Ph	Nam	1930	209062995
354	Đặng văn Th	Nam	1929	209057757
355	Đặng văn Th	Nam	1930	209057853
356	Trần Thị T	Nữ	1955	211078618
357	Đặng Văn T	Nam	1945	211071068
358	Nguyễn Văn D	Nam	1953	212002981
359	Nguyễn Thị B	Nữ	1962	212002685
360	Nguyễn Văn B	Nam	1922	212084813
361	Nguyễn Thị H	Nữ	1952	212066918
362	Lê Văn H	Nam	1924	212070588
363	Phạm Văn Th	Nam	1985	212069698
364	Hứa Văn T	Nam	1954	212070542
365	Nguyễn Thụ N	Nữ	1989	212078132
366	Nguyễn Công V	Nam	1992	212063886

367	Vương Quang L	Nam	1987	212052714
368	Lâm Anh M	Nữ	1924	212062507
369	Phan Thị T	Nữ	1983	212005151
370	Nguyễn Chí V	Nam	1945	212035705
371	Nguyễn Thị B	Nữ	1941	212040008
372	Lương Văn Kh	Nam	1986	212029107
373	Trần Văn Kh	Nam	1960	212090624
374	Võ Thị Mỹ Đ	Nữ	1950	212092544
375	Lê Thị Nh	Nữ	1940	212091303
376	Trần Minh Th	Nam	1954	212058882
377	Hoàng Văn A	Nam	1928	212059095
378	Pham Francois	Nam	1944	212065143
379	Trịnh Thị S	Nữ	1933	212069049
380	Lê Thị M	Nữ	1942	212017028
381	Hồ Đức Th	Nam	1966	212023143
382	Nut Men	Nam	1964	212102623
383	Phạm Văn T	Nam	1932	212046930
384	Trần Thị H	Nữ	1925	212052433
385	Tô Mạnh H	Nam	1975	212085297
386	Nguyễn Thị Bạch Ng	Nữ	1962	212058910
387	Trần Văn H	Nam	1933	211078818
388	Nguyễn Văn L	Nam	1964	212001141
389	Nguyễn Thị Th	Nữ	1935	212024367
390	Phạm Thị N	Nữ	1932	212021131
391	Lưu Thị Minh Ch	Nữ	1956	212069657
392	So Tith	Nam	1952	212108439
393	Nguyễn Thị T	Nữ	1937	212103542
394	Lê Quang H	Nam	1945	212108440
395	Danh Ph	Nam	1950	212101493
396	Từ Minh H	Nam	1976	212104114
397	Trần Thị H	Nữ	1957	212093843
398	Nguyễn Thị Xuân H	Nữ	1962	212098829
399	Lê Văn Th	Nam	1983	212093434
400	Trần Đình Ng	Nam	1968	212097682

401	Võ Văn M	Nam	1975	212094350
402	Nguyễn Văn R	Nam	1933	212092560
403	Nguyễn Văn E	Nam	1955	212099017
404	Võ Dương Đ	Nam	1961	212104191
405	Đặng Thanh Ph	Nam	1934	212098568
406	Nguyễn Thanh Ph	Nam	1944	212101766
407	Bạo Văn B	Nam	1966	212097160
408	Nguyễn Văn Nh	Nam	1996	212096306
409	Nguyễn Thanh T	Nam	1974	212104009
410	Đoàn Hữu Nh	Nam	1947	213009852
411	Nguyễn Thế Tr	Nam	1967	212022099
412	Nguyễn Thị N	Nữ	1957	212084550
413	Nông Thành N	Nam	1967	212088869
414	Nguyễn Văn Th	Nam	1947	212085729
415	Nguyễn Văn L	Nam	1954	213012108
416	Võ Văn K	Nam	1950	212097850
417	Phạm Văn B	Nam	1961	212008416
418	Huỳnh Thị T	Nữ	1959	212014385
419	Ngụy Gi	Nam	1945	212012694
420	Nguyễn Kh	Nam	1939	210084524
421	Huỳnh Văn B	Nam	1930	210074323
422	Nguyễn Tài Ch	Nam	1937	211003613
423	Trần Văn Th	Nam	1931	211067431
424	Trần Ngọc Th	Nam	1961	211087818
425	Huỳnh D	Nam	1952	212029506
426	Lê Thị M	Nữ	1920	212035002
427	Peng Sreang	Nam	1958	212036650
428	Lê Thị X	Nữ	1954	212031657
429	Trần Văn L	Nam	1927	212025699
430	Nguyễn Út E	Nam	1970	212041780
431	Nguyễn Thị Nh	Nữ	1936	212061254
432	Lương Văn R	Nam	1956	212069242
433	Quách Thị Chín Nh	Nữ	1963	212072240
434	Nguyễn Thị Xuân L	Nữ	1944	212093345

435	Trà Văn Ng	Nam	1950	212090726
436	Phan Văn Th	Nam	1930	212064647
437	Phan Thị I	Nữ	1945	212052517
438	Nguyễn Tr	Nam	1930	212041484
439	Trần Thị Đỗ	Nữ	1935	212039955
440	Nguyễn Thị L	Nữ	1984	212101496
441	Lê Phước H	Nam	1930	206033854
442	Đặng Thị Q	Nữ	1938	211016592
443	Bùi Q	Nữ	1933	210093453
444	Phan U	Nam	1934	220654133
445	Nguyễn Hữu Ph	Nam	1972	211106211
446	Phùng Thị T	Nữ	1940	212089030
447	Nguyễn Văn B	Nam	1960	212089082
448	Nguyễn Nhật Tr	Nữ	1987	212091285
449	Nguyễn Thị D	Nữ	1985	212045602
450	Lê Thị N	Nữ	1951	212045323
451	Nguyễn Văn T	Nam	1974	212040593
452	Trần Văn Ch	Nam	1975	212064082
453	Lê Văn H	Nam	1924	212060784
454	Hồ Minh L	Nam	1992	212063331
455	Mai Thị Th	Nữ	1965	212077371
456	Dương Thị D	Nữ	1941	212019172
457	Đỗ Thị Liên H	Nữ	1937	220661509
458	Cao Minh A	Nam	1959	210078556
459	Lê Ph	Nam	1915	211083901
460	Phạm Văn Q	Nam	1962	211087812
461	Nguyễn Thị Mai H	Nữ	1963	211070486
462	Trương Thị Th	Nữ	1964	211076096
463	Đinh Văn S	Nam	1929	211078335
464	Phạm Thị B	Nữ	1941	211008061
465	Nguyễn Văn H	Nam	1946	211006907
466	Trần Thị V	Nữ	1921	211010847
467	Nguyễn Thị S	Nữ	1966	211114192
468	Lương Văn H	Nam	1948	211009602

469	Thi Nh	Nữ	1967	211084954
470	Nguyễn Thị Kh	Nữ	1935	211088257
471	Nguyễn Văn S	Nam	1938	210083139
472	Đặng Văn L	Nữ	1953	210095922
473	Huỳnh Thị Th	Nữ	1963	210082148
474	Đỗ Thị Thanh Nh	Nữ	1954	210081450
475	Trần Văn B	Nam	1931	210084298
476	Nguyễn Thị Đ	Nữ	1937	212018034
477	Hồ Đức Th	Nữ	1966	212014347
478	Võ Diệu H	Nữ	1961	212002136
479	Bùi Thị Tú A	Nữ	1943	212010912
480	Lý Thị L	Nữ	1939	212024002
481	Nguyễn Thị B	Nữ	1922	212042203
482	Trần Văn T	Nam	1941	212045038
483	Lê Thị Bé N	Nữ	1966	212044251
484	Lưu Hồng Q	Nam	1993	212038352