

ارزش آدنوزین دی آمیناز سرم در تشخیص سل ریوی

دکتر شهرام حبیب زاده^۱، دکتر لطیف گچ کار^۲، دکتر محمد رضا مسجدی^۳، دکتر علی اکبر ولایتی^۴

نویسنده مسئول: استادیار بیماری های عفونی مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری شمال غرب کشور E-mail: s.habibzadeh@arums.ac.ir

^۱دانشیار گروه عفونی ^۲استاد گروه داخلی ^۳استاد گروه عفونی ^۴دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

زمینه و هدف: برخی خصوصیات باسیل سل مثل نیاز به انکوباسیون طولانی در محیط کشت برای ظهور کلونی و فقدان روش سرولوژیک برای تشخیص، در کنار ضرورت شروع درمان در بیماران بد حال و رعایت شرایط ایزولاسیون ضرورت ابداع روش های تشخیصی سریع را کاملا ملموس می سازد. از طرفی انجام آزمون های تشخیصی خاص مانند Polymerase Chain Reaction، مستلزم شرایط آزمایشگاهی خاص است که به آسانی در دسترس پزشکان بالینی قرار نمی گیرد، به همین دلیل این مطالعه با هدف تعیین ارزش ADA (Adenosine Deaminase) سرم در تشخیص سل ریوی انجام شد تا میزان توفیق این آزمون را در تشخیص آن ارزیابی کند.

روش کار: این مطالعه مقطعی به صورت نمونه گیری مستمر و با روش مصاحبه و مشاهده در حین درمان و با یک آزمون تشخیصی از فروردین ۱۳۸۱ آغاز شد. تمام بیمارانی که طی شش ماه و بر اساس معاینه و شرح حال و رادیوگرافی ریه با تشخیص احتمالی سل ریه در بخش بستری شده بودند بررسی و بعد از شش ماه پی گیری ابتلای واقعی آنان به سل مشخص شد. در زمان بستری نمونه خون جهت ADA سرم اخذ و آزمایش های تکمیلی انجام شد. بعد از انجام آزمون ها و اقدام های لازم افراد مسلول و غیر مسلول شناسایی شدند.

یافته ها: از ۱۳۱ بیمار مطالعه شده در نهایت ۱۰۳ بیمار مسلول و ۲۸ مورد غیر مسلول تشخیص داده شد. میانگین ADA بین گروه مسلول و گروه مبتلا به علائم مشابه (سایر بیماری های عفونی ریه) تفاوت معنی داری نداشت ولی میزان ADA بالاتر از ۵۱ واحد در لیتر با ویژگی و ارزش خبری مثبت ۹۰٪ در افتراق این دو گروه همراه بود.

نتیجه گیری: ADA سرم آزمون مناسبی برای تشخیص سل ریه نیست.

واژه های کلیدی: سل ریوی، ADA سرم، ارزش تشخیصی

دریافت: ۸۳/۸/۱۰ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۴/۲/۷ پذیرش: ۸۴/۳/۲۲

مقدمه

ثانیه یک نفر به این میکروب آلوده می شود. بیماری در اکثریت موارد ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. گرچه سل می تواند تقریباً تمام اعضای بدن را مبتلا سازد، اما شایع ترین شکل بیماری، نوع ریوی است. سایر اعضای بدن هم از طریق جریان خون، لنف یا مجاورت با عضو مبتلا گرفتار می شود [۱].

سل کماکان یک بیماری مخرب در سراسر جهان است و عقیده بر آن است که یک سوم جمعیت جهان را آلوده ساخته است. سالانه هشت میلیون مورد جدید و ۲/۶ تا ۲/۹ میلیون مرگ و میر بر اثر آن در سراسر جهان روی می دهد. سازمان بهداشت جهانی تخمین می زند در هر

روش کار

ADA آنزیمی است که در کاتابولیسم بازهای پورین دخالت دارد. نقش فیزیولوژیک اصلی آن در افزایش لنفوسیت ها و تمایز آنها است. فعالیت ADA در بیماری هایی که پاسخ سیستم ایمنی سلولار را برانگیزد افزایش می یابد [۶]. این مطالعه مقطعی به منظور تعیین ارزش تشخیصی ADA سرم در بیماران مشکوک به سل، به صورت نمونه گیری مستمر و با روش مصاحبه و مشاهده در حین درمان، همراه با یک آزمون تشخیصی از فروردین ۱۳۸۱ آغاز شد. تمام بیمارانی که طی شش ماه و بر اساس معاینه و شرح حال و رادیوگرافی ریه با تشخیص احتمالی سل ریه در بخش بستری شدند بررسی شده و بعد از شش ماه پی گیری، ابتلای واقعی آنان به سل مشخص شد. در این مطالعه از بیمارانی به عنوان شاهد استفاده شد که در باین آنها سل به عنوان یکی از تشخیص های افتراقی مطرح بود زیرا کمک مهم و قابل استفاده اندازه گیری ADA سرم زمانی با ارزش است که بتواند در افتراق موارد مشکوک از موارد واقعی مفید واقع شود زیرا افتراق موارد سالم از ناسالم کمک مهمی به پزشکان نمی کند. به این منظور و بر اساس عملکرد معمول بیمارستان هر فرد بالغ بالای ۱۶ سال با دارا بودن شرایط شامل گرافی قفسه سینه دال بر وجود یک نمای مطرح کننده سل همراه با علائم سیستمیک مشکوک نظیر تب یا تعریق شبانه، کاهش وزن و سرفه دارای خلط یا بی اشتهایی به مدت بیش از ۲ هفته مشکوک به سل در نظر گرفته شد.

از آنجا که تمامی افراد بستری شده دارای علامت های بالینی مطرح کننده سل بودند، در این مطالعه وجود کشت یا اسمیر مثبت ملاک تشخیص و شروع درمان قرار گرفت [۷] بعد از انجام کلیه آزمون ها و اقدامات لازم تشخیصی که به صورت معمول شامل اسمیر و کشت خلط یا شیره معده (در صورت فقدان خلط)، برونکوسکوپی،

علت افزایش این بیماری در سال های اخیر، فقر، تغییرات جمعیتی، پوشش بهداشتی نامناسب، کنترل ناموفق بیماری و وقوع اپیدمی ایدز در برخی کشورها به خصوص کشورهای آسیایی و آفریقایی است که موجب شده است توجه جوامع جهانی مجدداً به سل معطوف شود. در سال های اخیر عدم توازن درآمدها و گسترش فقر در کشورهای جهان سوم در کنار بروز استرس های روانی و فیزیکی شرایط را برای فعال شدن مجدد عفونت های نهفته مهیا ساخته است [۲].

تشخیص سل به عنوان قدم اول در درمان بیماران مبتلا اهمیت و جایگاه ویژه ای داشته و علیرغم وجود روش های متنوع تشخیصی هنوز تنها روش قابل اعتماد برای تشخیص سل در اغلب کشورهای جهان سوم مشاهده میکروپ سل است. برخی خصوصیات باسیل سل مانند نیاز به انکوباسیون طولانی برای ظهور کلونی در محیط کشت و فقدان روش سرولوژیک برای تشخیص، در کنار ضرورت شروع درمان در بیماران بد حال و رعایت شرایط ایزولاسیون، ضرورت ابداع روش های تشخیصی سریع را کاملاً مشخص می کند. از طرفی انجام آزمون های خاص مثل PCR^۱ مستلزم آزمایشگاه مجهزی است که به آسانی در دسترس پزشکان بالینی قرار نمی گیرد. ارزش فعالیت آدنوزین دی آمیناز (ADA)^۲ در مایع پلور و آسیت با حساسیت و ویژگی بالای ۹۵٪ بارها به ثبت رسیده و در مقالات متعددی به آن اشاره شده است [۳-۵] اما ارزش تشخیصی فعالیت ADA در سرم هنوز به صورت کامل معلوم نشده و مرور نتایج حاصل از مطالعات مختلف بیانگر اطلاعات متناقضی در این زمینه می باشد به همین دلیل این مطالعه با هدف تعیین ارزش تشخیصی میزان ADA سرم در تشخیص سل ریه انجام شده است تا میزان توفیق این آزمون را در تشخیص سل ریه ارزیابی کند.

¹ Polymerase Chain Reaction

² Adenosine Deaminase

در این روش اسپکتروفتومتری برای سنجش میزان کاهش جذب نور ناشی از تبدیل NADPH به NADP که محصول تاثیر ADA بر آدنوزین است به کار می‌رود [۶].

یافته‌ها

از ۱۳۱ بیمار مطالعه شده در نهایت ۱۰۶ بیمار مسلول و ۲۸ مورد غیر مسلول شناسایی شدند. از ۱۰۶ بیمار مسلول، ۹۴ مورد اسمیر خلط یا کشت خلط مثبت، سه مورد بیوپسی پلورال مثبت، یک مورد کشت پلورال مثبت، پنج مورد اسمیر BAL مثبت و سه مورد سل پلور داشتند که از مطالعه حذف گردید، کشت خلط در ۶۸٪ موارد مثبت بود.

در نهایت ۲۸ بیمار غیر مسلول شناخته شدند و در نه مورد از آنها BAL و برونکوسکوپی با یا بدون بیوپسی، در چهار مورد بیوپسی پلورال و در یک مورد بیوپسی لنف نود انجام شد.

BAL^۱ (در صورت منفی بودن اسمیر خلط)، بیوپسی و کشت بافت پلور (در صورت وجود افیوژن پلور) بود، فردی که یکی از نمونه‌های اسمیر یا کشت در خلط، مایع پلور، بافت پلورال، نمونه شستشوی برونش و آلوئول‌ها یا شیره معده وی از نظر باسیل کخ مثبت شد فرد مسلول محسوب گردید. فردی که تمام نمونه‌های وی از نظر اسمیر، کشت و بیوپسی منفی بود و در نهایت تشخیص دیگری در طی بستری در بخش برای وی گذاشته شد و تنها با اقدامات نگهدارنده و حمایتی بهبود بالینی داشت غیر مسلول با علایم مشابه سل نامیده شد. تمام بیماران شش ماه از نظر بروز مجدد علایم و نتیجه کشت‌های انجام شده پی گیری شدند.

قبل از شروع هر گونه درمان نمونه خون جهت اندازه گیری ADA سرم اخذ شد. روش اندازه گیری ADA به روش کالریمتریک بود و نمونه تمام بیماران پس از اخذ خون و جداسازی سرم در آزمایشگاه بیمارستان به روش Guisti & Galanti مورد سنجش قرار گرفت.

جدول ۱. مقایسه متغیرها در مسلولین با گروه شاهد

متغیر	مسلولین	گروه شاهد	تفاوت آماری
میانگین سن	۴۶/۹۳ ± ۱۹/۵	۵۳/۲ ± ۱۸/۴۵	p > ۰/۰۵
میانگین ESR	۶۰/۱۵ ± ۲۸/۴	۴۹/۳ ± ۲۹/۸	p > ۰/۰۵
تعداد مطلق لنفوسیت‌های خون	۱۸۱۱ ± ۸۸۷/۹	۲۱۵۹/۲ ± ۹۸۱	p > ۰/۰۵
ADA سرم	۳۶/۳ ± ۱۴/۴	۳۴/۴ ± ۱۵/۳	p > ۰/۰۵

جدول ۲. مقادیر مختلف ADA همراه با ارزش تشخیصی آن

صدک	حساسیت به درصد	ویژگی به درصد	PPV به درصد	NPV به درصد	کارآیی	ADA میزان
۲۵	۷۳/۸	۱۷/۸	۷۶/۷	۱۵/۶	۶۱/۸	۲۷
۵۰	۶۰/۱	۶۴	۸۰	۳۰	۵۷/۲	۳۲
~۵۵	۴۸	۷۱	۸۶/۲	۲۷	۵۳	۳۵
۷۰	۳۸	۷۸	۸۶/۹	۲۵/۸	۴۴	۳۹/۸
۸۰~	۲۵	۸۵/۷	۸۶/۶	۲۳/۷	۳۶/۱	۴۴
۸۵	۱۵	۹۲/۸	۸۹	۲۳	۳۲	۵۱
۹۵	۵	۹۲/۸	۷۱	۲۰	۲۳	۶۴/۸

NPV: Normal Predictive Value

PPV: Positive Predictive Value

^۱ Broncho Alveolar Lavage

با ویژگی و ارزش اخباری مثبت ۹۰٪ در افتراق دو گروه همراه است گرچه حساسیت در این میزان کم و ۱۵٪ است. اما بالاتر بودن ADA سرم افراد مسلول از افراد سالم در تشخیص افتراقی سل کمک کننده نخواهد بود، زیرا افزایش مقادیر ADA در بسیاری از بیماری‌های گرانولوماتوز دیگر یا لوکمی حاد لنفوسیتیک و لنفوم‌ها هم روی می‌دهد و آنچه مهم است میزان افزایش است یعنی انتظار مطلوب برای این آزمون تشخیصی آن است که افزایش میزان ADA در مسلولین در مقایسه با سایر بیماری‌ها در حد معنی‌دار باشد تا بتوان از روی این تفاوت به یک ابزار تشخیصی مطلوب دست یافت.

در توضیح مطلب فوق توجه به منحنی Receiver Operating Characteristic کمک کننده است. این منحنی که منحنی ویژگی عمل کننده یا Roc نامیده می‌شود برای نمایش ارتباط بین اختصاصی بودن و حساسیت آزمایش‌هایی که مقادیر نتیجه آنها از نوع پیوسته باشد مفیدتر است. در این منحنی نسبت حساسیت یعنی مثبت واقعی به میزان مثبت کاذب (1-specificity) به دست می‌آید [۸].

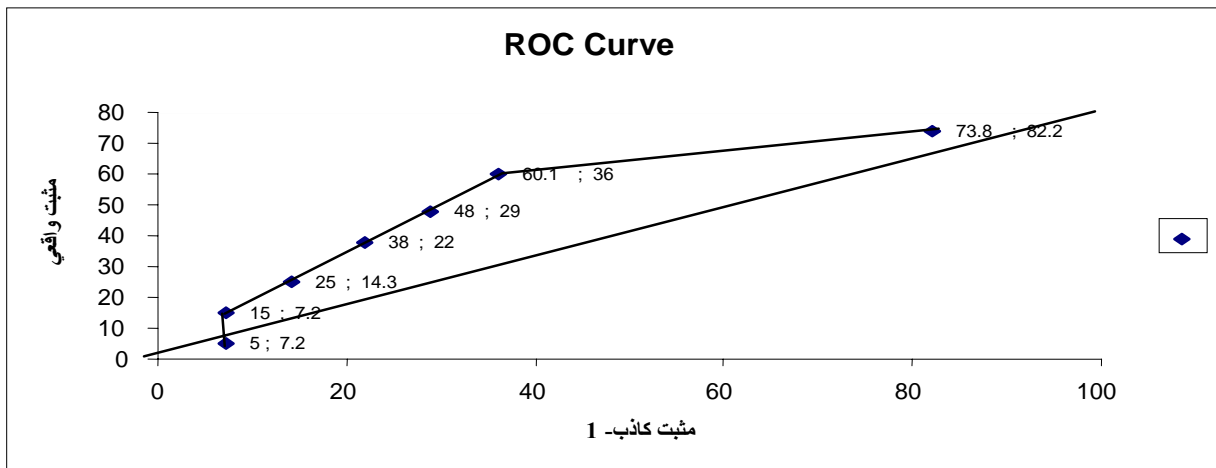
در منحنی زیر که برای ارزیابی ارزش ADA در این مطالعه رسم شده با افزایش حساسیت آزمون ویژگی آن کاهش یافته و مثبت کاذب افزایش می‌یابد و در نقطه ۵۱

در ۱۴ مورد فقط اسمیر و کشت خلط انجام شد و ضرورتی به بررسی بیشتر دیده نشد. بهبودی بالینی بدون درمان ضد سل با درمان‌های حمایتی با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف مثل کو آموکسی کلاو برای تشخیص موارد غیر سلی مورد استفاده قرار گرفت. کشت‌ها دو ماه پیگیری شد و هیچ موردی از بستری مجدد در طی پیگیری شش ماهه وجود نداشت. تشخیص‌های مثبت شده در این گروه شامل سایر بیماری‌های عفونی ریه (۲۰ مورد) و فیروز ریه در کنار پنومونی (۸ مورد) بود. میانگین ADA سرم در دو گروه مبتلا به سل ریه و سایر بیماری‌ها به ترتیب $36/3 \pm 14$ و $34/4 \pm 51/3$ واحد در لیتر بود.

در گروه مسلولین ADA سرم همبستگی با ESR^۱ سن یا تعداد مطلق لنفوسیت‌ها نشان نداد و در مقایسه میانگین ADA بین جنس مرد و زن تفاوت معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱). حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی مقادیر مختلف ADA سرمی در جدول (۲) با لحاظ مقادیر مختلف آن به عنوان مقدار مرزی Cut. Off point آورده شده است.

بحث

در این مطالعه میزان ADA بالاتر از ۵۱ واحد در لیتر



نمودار ۱. منحنی ویژگی عمل کننده (Roc Curve)

¹ Erythrocyte Sedimentation Rate

(۱۳ نفر) $1.0 \pm 22/1$ واحد بر لیتر به دست آورده است [۱۲].

در مطالعه رسولی نژاد میانگین ADA سرم افراد مبتلا به سل ریه $21/51$ و افراد سالم $11/47$ بوده و نقطه cut off $14/5$ با حساسیت 83% و ویژگی $80/6\%$ با ارزش اخباری مثبت و منفی 81% و 71% به دست آمده است [۱۳].

در مطالعه امینی افشار و همکاران ADA در افتراق 51 بیمار مبتلا به سل ریه با اسمیر خلط مثبت از 11 بیمار مبتلا به سایر بیماری های عفونی کمک کننده نبوده است. در این مطالعه میانگین ADA در افراد مسلول $21/5 \pm 42/4$ و در سایر بیماران $23/4 \pm 38/3$ بوده است. اما مقادیر فوق اختلاف معنی داری با میانگین ADA افراد سالم داشتند [۱۴].

این یافته ها در مجموع نشانگر آن است که مقادیر ADA سرم در مطالعات انجام شده در ایران ناهمگون بوده و ارزش خوبی در تشخیص مسلولین نداشته است. اما مطالعات متعددی در هند اختلاف معنی داری در سطوح سرمی افراد مسلول از غیر مسلول را نشان داده اند [۱۵-۱۶]. جاماریا^۳ و همکاران نقطه 33 واحد در لیتر را به عنوان cut off point توصیه نموده اند. آنها 102 بیمار مبتلا به سل ریه را در کنار 20 بیمار مبتلا به عفونت های ریه (مبتلا به آئسبه ریه و برونشکتازی) و 18 بیمار مبتلا به کانسر ریه مورد مقایسه قرار داده و نتیجه گرفته اند که ADA سرمی بزرگتر یا مساوی 33 واحد بر لیتر با ویژگی 100% و حساسیت 98% در افتراق سل ریه از سایر بیماری های ریه ارزشمند است. میانگین ADA سرمی مسلولین در مطالعه فوق $3 \pm 42/4$ بوده است [۱۷].

پالیوال^۴ و همکاران با مقایسه 10 فرد سالم در کنار 65 بیمار مسلول و 10 بیمار مبتلا به پنومونی و 10 بیمار مبتلا به کانسر ریه نشان داده اند که ADA سرمی با میزان 33 واحد در لیتر با حساسیت 100% و ویژگی $88/6\%$ در

واحد در لیتر با رسیدن به ویژگی $92/8\%$ یک PPV مناسب به میزان 89% وجود دارد مفهوم این نقطه آن است که در جمعیتی که سل به عنوان یکی از تشخیص های افتراقی آن مطرح است. در صورتی که ADA اندازه گیری شده آنها قبل از شروع درمان بالاتر یا مساوی 51 باشد احتمال سل حدود 90% خواهد بود (نمودار ۱)، اما منحنی به دست آمده از ROC نشان می دهد که با بالاتر رفتن حساسیت، مثبت کاذب هم بالاتر رفته (و ویژگی کاهش یافته است) لذا این آزمون در مطالعه حاضر آزمون مناسبی نبوده است.

در سایر مطالعات نتایج متفاوتی به دست آمده است. در مطالعه نجدت کوچو^۱ در آنکارا [۹] و میشر^۲ و همکاران در بنارس [۱۰] جمعیت مورد بررسی کودک بوده اند و میانگین ADA سرم در کودکان سالم مورد مطالعه آنها در حد بیماران بالغ مطالعه حاضر بوده است (به ترتیب $3/40$ و $11/32$). کوچو در مطالعه خود نقطه $53/7$ را به عنوان cut off point معرفی نموده و برای این نقطه حساسیت 100% و ویژگی $90/7\%$ را ذکر نموده است. میشر نیز در مطالعه خود نقطه 44 واحد بر لیتر را با حساسیت 100% ذکر نموده است، ولی باتوجه به این که بیماری های مزمن ریوی در کودکان نسبت به بزرگسالان از شیوع بسیار پایینی برخوردار است، واضح است که این یافته قابل تعمیم به بزرگسالان نخواهد بود. از طرفی نحوه انجام آزمون نیز می تواند در مراکز مختلف متفاوت بوده و توجیهی برای اختلافات باشد هر چند که در تمام موارد روش بکار رفته و واحد اندازه گیری یکسان بوده اند.

در مطالعه دو کوهکی و همکاران در مرکز مسیح دانشوری میانگین ADA سرم در مبتلایان به سل ریه همراه با افیوژن پلور $41/94$ بوده است [۱۱]. از طرفی مجیبیان میانگین ADA سرم در افراد مبتلا به سل شکم را (۶ نفر) $13 \pm 27/8$ و در مبتلایان به افیوژن پلورال سلی

³ Jahamaria

⁴ Paliwal

¹ Kuyucu

² Mishra

در مطالعه حاضر ADA سرم در افتراق انواع بیماری های ریه از هم، حتی در مقادیر بالا، حساسیت و NPV خوبی نداشته است ولی هر چه میزان ADA سرم از میزان فیزیولوژیک آن که در حدود ۱۹ واحد در لیتر (میانگین سه مطالعه) تخمین زده می شود بالا باشد شک به سل بیشتر است و در صورت شواهد بالینی لازم عدد بالاتر از ۵۱ واحد در لیتر با ارزش پیشگویی مثبت بیشتر از ۹۰٪ مفید خواهد بود.

تشکر و قدر دانی

از زحمات پرسنل بیمارستان مسیح دانشوری که در انجام این پژوهش از هیچ کوششی فروگذار نکردند کمال قدردانی و تشکر را می نمایم.

منابع

- 1-Review of tuberculosis epidemiology. Available from: www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/230EFC03-64C3-4B2A-94C9-F28CF7F1B2B8/0/tb1999.
- 2- Bennett S, Lienhardt C, Bah-Sow Q, Gustafson P, Manneh K, Del Prete G, et al. Investigation of environmental and host-related risk factors for tuberculosis in Africa. *Am J Epidemiol.* 2002 Jun; 155(11): 1074-9
- 3-Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis Thorax. 1995 Jun;50(6):593-4.
- 4-Brant CQ, Silva MR J, Macedo EP, Vasconcelos C, Tamaki N, Ferraz ML. The value of adenosine deaminase (ADA) determination in the diagnosis of tuberculous ascites. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Sep-Oct;37(5):449-53.
- 5-Gimenez Roca A, Xiol X, Castellote J, Sanchez M, Iglesias C, Ramon JM, et al. The value of ADA in peritoneal tuberculosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 1992 Jul;82(1):32-4

افتراق سل ریه از سایر بیماری های ریه کمک کننده است [۱۸].

در مطالعه مجیبیان و همکاران بر روی ۲۱ نمونه سرمی افراد سالم در آزمایشگاه همین مرکز میانگین ADA سرمی $11/7 \pm 7$ واحد در لیتر بدست آمده است [۱۲] که با حداقل ۱ و حداکثر ۱۴ با ارقام حاصل از ADA سرمی گروه مسلول و غیر مسلول مطالعه حاضر اختلاف دارد.

نتیجه گیری

از مجموع این اختلافات و تشابهات می توان چنین استنباط کرد که میانگین ADA سرم در کودکان و بالغین مسلول تفاوت عمده ای دارد. در نمونه های شاهد سالم هم میانگین ADA سرم در کودکان سالم با میانگین های ۳۰ تا ۴۰ در برابر میانگین های ADA شاهدان سالم در گروه بالغین با میانگین های ۱۱ تا ۲۱ رقم بالاتری داشته است. نکته مهم آن است که استفاده از گروه شاهد سالم به عنوان گروه کنترل که در اکثر مطالعات وجود داشته است کمک زیادی به تشخیص سل نمی کند زیرا مشکل اصلی موجود در بالغین بیمار افتراق فرد مسلول از فرد سالم نیست بلکه مشکل واقعی، افتراق سل از سایر بیماری های مزمن ریه و یا موارد سل قدیمی دچار عارضه شده با عفونت های ثانوی است، بنابراین بر اساس نتایج این مطالعه به دلیل افزایش میزان ADA در برخی از موارد دیگر بیماری های مزمن ریه این آزمون در افتراق سل از سایر موارد مزمن بیماری های ریوی چندان مفید نمی باشد. ADA سرم در سایر بیماری های مزمن ریه و در برخی سرطان ها می تواند بالا رود اما مقادیر بالاتر از ۵۱ واحد در لیتر در فرد مبتلا به علایم مشکوک به سل مطرح کننده سل می باشد، به طوری که در ADA سرمی بیشتر از ۵۱ واحد در لیتر در بیماری با علایم و نشانه های سل، احتمال ابتلا به سل ۹۰٪ است (این رقم در ADA کمتر از ۳۰ واحد در لیتر، ۷۵٪ است) یعنی هرچه عدد حاصله از میزان طبیعی بالاتر رود احتمال سل بیشتر خواهد بود.

Respiratory Diseases. Indian J Clinical Biochemistry. 2004; 19(1): 129-31.

17- Jhamaria JP, Jenaw RK, Luhadia SK, Mathur DK, Parihar HL, Sharma SK. Serum adenosine deaminase (ADA) in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and common non tubercular respiratory diseases.. Indian Journal of Tuberculosis. 1988 Jan; 35(1): 25-7.

18- Paliwal R, Shah KV. Serum adenosine deaminase estimation in patients with pulmonary tuberculosis and other non-tuberculous respiratory conditions. Indian Tuberculosis. 1998 July; 45(3): 174.

6- Ungerer IP, Osthuizen HM. Serum adenosindeaminase isoenzymes and diagnostic application. Clin Chem. 1992 Jul; 38(7): 1322-6.

7- Treatment of Tuberculosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003; 167: 603-63.

8- Dawson B, Trapp RG. Basic clinical Biostatistics, 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill Company. 2000-2001, 274-5.

9- Kuyucu N, Karakurt C, Bilaloglu E, Karacan C, Tezic T. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum. J. Trop Pediatr. 1999 Aug; 45(4): 245-7.

10- Mishra OP, Yusaf S, Ali Z, Nath G, Das BK. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in children with tuberculosis J Trop Pediatr. 2000 Jun; 46(3): 175-89.

۱۱- دوکوهکی پونه، فدائی زاده لیدا. بررسی میزان در مایع پلور و سرم افراد مبتلا به افیوژن پلور، پایان نامه دکترای حرفه ای شماره ۱۸۷۲ دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی، سال ۷۲-۱۳۷۱.

۱۲- مجیبیان مجید. تشخیص افتراقی افیوژن پلورال سلی از طریق اندازه گیری آدنوزین دی آمیناز، پایان نامه دکترای تخصصی شماره ۳۱۱ دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۷۱-۱۳۷۲.

۱۳- رسولی نژاد مهرناز. ارزش اندازه گیری آدنوزین دی آمیناز سرم در تشخیص مبتلایان به سل ریه، مجله بیماری های عفونی و گرمسیری، دوره هشتم، شماره ۲۰، سال ۱۳۸۲، صفحات ۱۵ تا ۱۹.

۱۴- امینی افشار سعید. اندازه گیری سطح سرمی آدنوزین دی آمیناز در افتراق سل فعال ریوی از سایر بیماری های عفونی، سیزدهمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، آذر ماه ۱۳۸۳، صفحه ۷.

15- Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A. Prospective Study of Sensitivity and Specificity of Adenosine deaminase estimation in the Diagnosis of Tuberculosis Pleural Effusion. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2001 Jul-Sep; 43(3): 149-55.

16- Verma M, Narang S, Moonat A. Akshra Study of Adenosine Deaminase Activity in Pulmonary Tuberculosis and Other Common