Archive of SID

تحقیقی

ارزش تشخیصی آنزیم آدنوزین دآمیناز سرم و ایزوآنزیم آن در تشخیص سل ریوی

دکتر حمیدرضا جوشقانی[۱]، دکتر عزت الله قائمی[۲]، فرهاد نیک نژاد[۳]، دکتر حیدر طویلانی[۴]

۱- استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گرگان و مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک. ۲- دانشیار گروه میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۳- دانشجوی دکترای قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۴- استادیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی همدان.

چکیده

زمینه و هدف : *آنزیم آدنوزین دآمیناز تبدیل شدن آدنوزین به اینوزین را کاتالیز می‌کند. این آنزیم در تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T نقش دارد. اندازه‌گیری آدنوزین دآمیناز در مایعات بدن برای تشخیص بیماری سل اهمیت دارد. در رابطه با ارزش تشخیصی آدنوزین دآمیناز سرم در تشخیص سل ریوی گزارش‌ها ضد و نقیض می‌باشند. این مطالعه به منظور بررسی ارزش تشخیصی آدنوزین دآمیناز سرم و ایزوآنزیم آن در سل ریوی با روش‌های تهیه اسمیر و کشت خلط انجام پذیرفت.*

روش بررسی: *این مطالعه توصیفی- تحلیلی در سال ۱۳۸۵ انجام شد. نمونه‌ها به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. در این پژوهش از ۲۶ بیمار مبتلا به سل ریوی، ۱۷ نفر مشکوک به سل که نتایج اسمیر و کشت آنها منفی بود و ۶۷ نفر فرد سالم نمونه خون گرفته شد. آزمایش ADA توتال با استفاده از کیت شرکت شیم آنزیم و آزمایش ADA2 با استفاده از مهار کننده EHNA انجام گردید.*

یافته‌ها : *غلظت ADA و ADA2 بر حسب IU/L در این سه گروه به ترتیب ۵/۰۴±۱۹/۳۵ و ۵/۳۴±۱۳/۳۵ در گروه اول، ۶/۲۰±۱۷/۲۴ و ۳/۹۲±۱۱/۴۷ در گروه دوم، ۴/۲۵±۱۳/۹۶ و ۲/۹۱±۷/۳۶ در گروه سوم بود. اختلاف میانگین غلظت ADA بین گروه اول و سوم و نیز بین گروه دوم و سوم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). اختلاف میانگین غلظت ADA2 بین گروه اول و سوم و همچنین دوم و سوم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). حساسیت و ویژگی آزمایش برای ADA به ترتیب ۲۶/۹ درصد و ۹۴ درصد و برای ADA2 به ترتیب ۵۰ درصد و ۹۷ درصد به دست آمد. ارزش اخباری مثبت (PPV) برای ADA و ADA2 به ترتیب ۶۳/۶ درصد و ۸۶/۷ درصد و ارزش اخباری منفی (NPV) برای ADA و ADA2 به ترتیب ۷۶/۸ درصد و ۸۳/۳ درصد به دست آمد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این مطالعه نشان داد که سنجش ADA و ADA2 در سرم برای افتراق افراد سالم از بیماران می‌تواند تا اندازه‌ای مفید باشد. لیکن این تست برای جداسازی بیماران مسلول از سایر بیماری‌های ریوی حساسیت بالایی ندارد.*

کلید واژه‌ها: *سل ، آدنوزین دآمیناز ، ADA2 ، کشت خلط*

نویسنده مسؤول : دکتر حمیدرضا جوشقانی ، پست الکترونیکی : ***joshaghanihr@goums.ac.ir***

نشانی : گرگان ، کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت ، گروه علوم آزمایشگاهی

تلفن : ۰۱۷۱-۴۴۲۱۶۶۴ ، نمابر : ۴۴۲۳۶۳۰

وصول مقاله : ۸۵/۹/۶، اصلاح نهایی : ۸۶/۲/۲۴، پذیرش مقاله : ۸۶/۱۰/۹

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سل یک بیماری عفونی است که در اثر برخی مایکوباکتریوم‌ها ایجاد می‌گردد. شایع‌ترین شکل بیماری سل فرم ریوی است. شدت بیماری سل براساس تعداد باسیل، وسعت بیماری و محل آناتومیک تعیین می‌گردد. در ایران در سال ۱۳۸۱ به ازاء هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۲۲ مورد جدید بیماری سل گزارش شد که فقط ۷۶ نمونه در ۱۰۰۰۰۰ مورد اسمیر مثبت بودند (۱).

در تشخیص عفونت سل موارد متعددی از جمله اپیدمیولوژی بیماری در منطقه، تاریخچهٔ بیمار، علایم بالینی، رادیوگرافی ریه، اسمیر و کشت خلط، تست‌های پوستی، آزمایشات بیوشیمیایی (مانند سنجش فعالیت ADA) و روش‌های ملکولی مانند PCR اهمیت دارند. آدنوزین دآمیناز (ADA; EC 3.5.4.4) آنزیم مسؤول تبدیل شدن آدنوزین و دزوکسی آدنوزین به اینوزین و دزوکسی اینوزین می‌باشد. این آنزیم در تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T نقش دارد(۲). در سرم ۳ نوع ایزوآنزیم ADA (ADA1, ADA1+CP, ADA2) وجود دارد که نوع غالب آن در افراد سالم و بسیاری از بیماری‌ها ایزوآنزیم ADA2 است (۳). اندازه‌گیری ADA در مایعات بدن برای تشخیص سل می‌تواند مفید باشد (۴). اولین بار Nishihara میزان ADA سرم را در سرطان ریه مورد ارزیابی قرار داد (۵). در سال ۱۹۷۸ ارزش تشخیصی ADA مایع پلور برای افتراق علل ضایعات ریوی به وسیله Piras منتشر گردید (۶).

یکی از مشکلاتی که در بیماری سل کماکان وجود دارد، سرعت در تشخیص این بیماری می‌باشد. روش رنگ‌آمیزی مستقیم از دقت و حساسیت پایینی برخوردار است و کشت خلط زمان طولانی را می‌طلبد. روش‌های ملکولی مانند PCR با این که از حساسیت، دقت و سرعت کافی برخوردارند، اما به علت پرهزینه بودن و نیاز به امکانات زیاد نتوانستند جای خود را در تشخیص روتین باز نمایند. بنابراین نیاز به روشی آسان و حساس به عنوان مکمل و تایید تشخیص بالینی احساس می‌گردد. در صورتی که ADA از حساسیت و ویژگی کافی در مقایسه با سایر روش‌ها برخوردار باشد، می‌توان از آن به عنوان یک تست مناسب و روتین در تشخیص سل ریوی استفاده نمود.

در رابطه با ارزش تشخیصی ADA سرم در تشخیص سل ریوی گزارش‌ها ضد و نقیض می‌باشند. لذا در این مطالعه تصمیم گرفته شد که ارزش تشخیصی ADA سرم و ایزوآنزیم آن در سل ریوی با سایر روش‌های روتین مقایسه گردد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی روی ۴۳ نفر از بیماران مبتلا و یا مشکوک به سل ریوی در شهرستان گرگان طی سال ۱۳۸۵ انجام پذیرفت. نمونه‌ها به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. برای این که آزمایش ADA2 دارای ارزش تشخیصی و کاربردی باشد، برای این آزمایش حساسیت ۹۰ درصد و ویژگی ۹۰ درصد مطلوب فرض گردید. با این فرض و نتایج حاصل از مطالعه Conde (۷) (حساسیت ۳۶/۹ درصد و ویژگی ۸۴/۵ درصد) با سطح اطمینان ۹۵درصد تعداد نمونه مثبت مورد نیاز ۲۱ نفر تعیین شد.

در این پژوهش از ۲۶ بیمار مبتلا به سل ریوی (علاوه بر نشانه‌های بالینی، نتایج اسمیر و کشت آنها نیز مثبت بود) و ۱۷ نفر مشکوک به سل (نتایج اسمیر و کشت آنها منفی شد) مراجعه کننده به بخش سل شهرستان گرگان پس از تکمیل پرسشنامه ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد. سرم‌ها بلافاصله جدا و در لوله‌های آزمایش مجزا تقسیم شدند. سرم‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه در فریزر منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. از ۶۷ نفر که هیچ‌گونه علایم و مشکلات ریوی نداشتند، پس از معاینه پزشک و اخذ رضایت از آنان نمونه‌گیری به عمل آمد. سعی شد گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیمار همتراز گردند.

بر اساس نتایج اسمیر، کشت و علایم بالینی افراد به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۲۶ نفر بودند که علاوه بر داشتن علایم بالینی، نتایج اسمیر یا کشت آنان مثبت بود. گروه دوم شامل ۱۷ نفر می‌شدند که با وجود داشتن علایم عفونت ریوی نتایج اسمیر و کشت آنان منفی بود و گروه سوم شامل ۶۷ فرد سالم و بدون علامت بودند.

برای کلیه افراد آزمایش کشت خلط از نظر باسیل سل و اسمیر به روش ذیل نلسون انجام پذیرفت. آزمایش ADA توتال با استفاده از کیت شرکت شیم آنزیم و آزمایش ADA2

www.SID.ir

Archive of SID

با استفاده از مهار کننده EHNA از شرکت سیگما انجام گردید (۸). داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون های آماری ANOVA ، LSD و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح اطمینان آزمون‌ها ۹۵درصد (α=۰/۰۵) تعیین شد.

یافته‌ها

میانگین غلظت ADA و ADA2 در این سه گروه در جدول یک آورده شده است.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار غلظت ADA و ADA2 در نمونه‌های مورد مطالعه برحسب نتایج اسمیر و کشت

	گروه اول (۲۶ نفر)	گروه دوم (۱۷ نفر)	گروه سوم (۶۷ نفر)
ADA IU/L	۱۹/۳۵±۵/۰۴	۱۷/۲۴±۶/۲۰	۱۳/۹۶±۴/۲۵
ADA2 IU/L	۱۳/۳۵±۵/۳۴	۱۱/۴۷±۳/۹۲	۷/۳۶±۲/۹۱

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار غلظت ADA و ADA2 در نمونه‌های مورد مطالعه برحسب نتایج اسمیر

نتیجه اسمیر	منفی (n=۹۲)	۱+ (n=۱۰)	۲+ (n=۴)	۳+ (n=۷)
ADA IU/L	۱۵/۱۱±۴/۹۹	۱۸/۹±۴/۰۹	۲۳/۷۵±۳/۳	۱۹/۱۴±۶/۲۳
ADA2 IU/L	۸/۸۶±۴/۱۸	۱۳±۵/۵۹	۱۷/۲۵±۶/۲۳	۱۲/۷۱±۴/۹۹

بر اساس آزمون آماری LSD اختلاف میانگین غلظت ADA بین گروه اول و سوم و نیز بین گروه دوم و سوم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). بین گروه اول و دوم اختلاف دیده شده در نمونه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین براساس آزمون آماری LSD اختلاف میانگین غلظت ADA2 بین گروه اول و سوم و همچنین گروه دوم و سوم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). بین گروه اول و دوم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

نسبت ADA2 به ADA در گروه‌های فوق به ترتیب ۰/۶۷، ۰/۶۹ و ۰/۵۴ بود و اختلاف بین گروه‌های اول و سوم و گروه‌های دوم و سوم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). بین گروه اول و دوم تفاوت محسوسی مشاهده نشد.

با توجه به میزان ADA و ADA2 گروه شاهد(mean+2sd) نمونه‌ها به دو گروه ADA و ADA2 بالا و طبیعی تقسیم شدند. براین اساس مقادیر کمتر از ADA ۲۲/۵U/L و ADA2 ۱۳/۲U/L طبیعی فرض گردیدند. حساسیت و ویژگی آزمایش برای ADA به ترتیب ۲۶/۹ درصد و ۹۴ درصد به دست آمد. همچنین حساسیت و ویژگی آزمایش برای ADA2 به ترتیب ۵۰ درصد و ۹۷ درصد تعیین شد. ارزش اخباری مثبت (PPV) برای ADA و ADA2 به ترتیب ۶۳/۶ درصد و ۸۶/۷ درصد و ارزش اخباری منفی (NPV) برای ADA و ADA2 به ترتیب ۷۶/۸درصد و ۸۳/۳ درصد به دست آمد. همچنین براساس میزان مثبت شدن اسمیر از منفی تا +۳، نمونه‌ها به ۴گروه تقسیم شدند (جدول ۲). براساس آزمون آماری LSD اختلاف میانگین غلظت ADA و ADA2 بین گروه اسمیر منفی با سایر گروه‌ها معنی‌دار، اما بین گروه‌های اسمیر مثبت اختلاف محسوسی مشاهده نشد.

از نظر سنی افراد مورد مطالعه به دو گروه کمتر از ۴۰ سال و بیش از ۴۰ سال تقسیم شدند. میانگین غلظت ADA و ADA2 بر حسب IU/L در افراد کمتر از ۴۰ سال گروه شاهد به ترتیب ۱۴/۵۸±۵/۴۹ و ۶/۹۶±۲/۹۴ بود. میانگین غلظت ADA و ADA2 بر حسب IU/L در افراد بیش از ۴۰ سال به ترتیب ۱۳/۶۰±۳/۴۱ و ۷/۵۸±۲/۹۰ بود. براساس روش آماری ANOVA اختلاف معنی‌داری بین میانگین غلظت ADA و ADA2 در دو گروه سنی مشاهده نشد (جدول ۳). از نظر جنسیت تفاوت معنی‌داری بین دو جنس در گروه‌های مختلف دیده نشد (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه میانگین غلظت ADA سرم در افراد سالم و مسلول به ترتیب U/L ۱۳/۹۶±۴/۲۵ و U/L ۱۹/۳۵±۵/۰۴ به دست آمد. در یک مطالعه در هند (۹) میانگین غلظت ADA سرم افراد سالم و مسلول به ترتیب U/L ۱۶/۲۰±۲/۸۵ و U/L ۳۵/۵۰±۶/۹۳ به دست آمد و در ترکیه (۱۰) به ترتیب U/L ۱۹±۷/۱ و U/L ۳۳/۲±۱۳/۹ گزارش شد. مقایسه نتایج فوق بیانگر این است که بین سطح طبیعی ADA سرم در جوامع مختلف تفاوت محسوسی وجود ندارد. اما نسبت میانگین ADA سرم افراد مسلول به سالم در دو مطالعه فوق با تحقیق

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار غلظت ADA و ADA2 در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب سن

	بدون علایم بالینی (کشت و اسمیر منفی)		با علایم بالینی (کشت یا اسمیر مثبت)		با علایم بالینی (کشت و اسمیر منفی)	
	۴۰> سال (n=۲۴)	۴۰< سال (n=۴۳)	۴۰> سال (n=۹)	۴۰< سال (n=۱۷)	۴۰> سال (n=۶)	۴۰< سال (n=۱۱)
ADA IU/L	۱۴/۵۸±۵/۴۹	۱۳/۶±۳/۴۱	۱۸/۵۶±۴/۴۴	۱۹/۷۶±۵/۴۱	۱۶/۸۳±۷/۴۶	۱۷/۴۵±۵/۷۸
ADA2 IU/L	۶/۹۶±۲/۹۴	۷/۵۸±۲/۹	۱۲/۱۱±۴/۶۲	۱۴±۵/۷۱	۱۰/۶۷±۴/۴۵	۱۱/۹۱±۳/۷۵

جدول ۴: میانگین و انحراف معیار غلظت ADA و ADA2 در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب جنس

	بدون علایم بالینی (کشت و اسمیر منفی)		با علایم بالینی (کشت یا اسمیر مثبت)		با علایم بالینی (کشت و اسمیر منفی)	
	مذکر (n=۳۲)	مونث (n=۳۵)	مذکر (n=۱۳)	مونث (n=۱۳)	مذکر (n=۵)	مونث (n=۱۲)
ADA IU/L	۱۳/۱۳±۴/۵۹	۱۴/۷۱±۳/۸۳	۱۷/۸۵±۴/۹۴	۲۰/۸۵±۴/۸۶	۱۵/۲±۴/۶۵	۱۸/۰۸±۶/۷۳
ADA2 IU/L	۷/۰۹±۲/۶۸	۷/۶±۳/۱۲	۱۲/۷۷±۴/۵۶	۱۳/۹۲±۶/۱۵	۱۰±۲/۷۳	۱۲/۰۸±۴/۲۴

حاضر تفاوت دارد که می‌تواند به علت اختلاف در نحوه انتخاب نمونه‌های بیمار باشد. در این تحقیق نمونه‌های مورد مطالعه به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. در حالی که نتایج دو مطالعه فوق مربوط به ابتدای تشخیص بیماری می‌باشد. از بررسی مقالات چنین استنباط می‌گردد که با شروع درمان از سطح ADA سرم کاسته می‌شود. برای مثال در مطالعه Kartaloglu میانگین میزان ADA سرم از ۱۳/۹ U/L ۳۳/۲± در بدو تشخیص به ۴/۷ U/L ۲۴/۶± پس از ۶ ماه کاهش یافت (۱۰). همچنین در مطالعه Collazos کاهش محسوس سطح ADA سرم در دو ماه اول تشخیص بیماری گزارش گردید که پس از آن به یک سطح ثابت می‌رسید (۱۱). هرچند مقادیر گزارش شده در کودکان با بالغین متفاوت می‌باشد. طی مطالعه Kuyucu میزان فعالیت ADA سرم در گروه بیماران U/L ۱۸/۵±۷۴/۰۶ و در گروه شاهد U/L ۱۲±۴۰/۳۶ به دست آمد و اعلام شد که هرگاه ADA سرم در کودکان بیش از U/L ۵۳/۷۶ باشد، این تست دارای حساسیت ۱۰۰درصد و ویژگی ۹۰/۷ درصد خواهد بود (۱۲).

در این مطالعه حساسیت هر دو آزمایش ADA و ADA2 نسبتاً پایین اما ویژگی آنها بالا به دست آمد که بیانگر توانایی این آزمایشات در رد بیماری در افراد سالم است. در این مطالعه حساسیت و ویژگی آزمایش برای ADA سرم به ترتیب ۲۶/۹ درصد و ۹۴ درصد و برای ADA2 سرم ۵۰ درصد و ۹۷ درصد تعیین شد. Canbolat حساسیت و ویژگی آزمایش ADA سرم را به ترتیب ۹۱/۷ و ۹۴/۵ گزارش نمود (۱۳)، که حساسیت گزارش شده بیشتر از نتایج این مطالعه و سایر گزارشات است. برای مثال Kartaloglu حساسیت و ویژگی آزمایش ADA سرم را به ترتیب ۴۲ درصد و ۱۰۰ درصد گزارش نموده است (۱۰). طی گزارش Conde سنجش ایزوآنزیم ADA2 در تشخیص سل ریوی در بزرگسالان مفید است. در گزارش این محقق میزان حساسیت آزمایش ADA2 ۳۶/۹درصد و ویژگی آن ۸۴/۵ درصد گزارش شد (۷)، که کمتر از حساسیت و ویژگی مطالعه حاضر است و این تفاوت ممکن است به علت اندکی تفاوت در روش سنجش ADA2 باشد.

در این مطالعه مشاهده شد که غلظت ADA و ADA2 در بیماران مسلول با افراد سالم تفاوت معنی‌داری دارد. لیکن این دو آزمایش توانایی افتراق بین افراد مسلول با بیماران مبتلا به عفونت‌های ریوی غیرسلی را ندارد. حتی استفاده از نسبت این دو تست نیز نتوانست بین دو گروه فوق تمایزی ایجاد نماید. به نظر می‌رسد که سنجش ADA در مایع پلور ارزش تشخیصی

www.SID.ir

Archive of SID

بیشتری در بیماری سل داشته باشد. طبق برخی گزارش‌ها در صورتی که سطح ADA مایع پلور در افراد زیر ۳۵ سال بالاتر از U/L ۴۷ باشد، بدون بررسی بیشتر می‌توان تشخیص سل ریوی داد (۱۴). با توجه به مطالعه Bables در صورتی که میزان ADA مایع پلور بیشتر از U/L ۵۰ باشد، حساسیت آزمایش ۹۱درصد و ویژگی آن ۸۱درصد خواهد بود (۱۵).

در این مطالعه اختلاف معنی‌داری از نظر سن و جنسیت بین میانگین مقادیر ADA و ADA2 در گروه‌های مختلف مشاهده نشد. مشابه این نتایج در سایر مطالعات نیز گزارش شده است (۹و۱۱).

بر خلاف نتایج مطالعه Bansal که اختلاف بین میزان ADA سرم را در سل ریوی، بدخیمی‌ها و بیماری‌های غیرسلی ریه محسوس مشاهده نموده بود (میزان ADA سرم در بیماران مسلول U/L ۴/۴۷±۲۳/۳۸، در بدخیمی‌ها U/L ۱/۰۸±۷/۲۹، در بیماری‌های ریوی غیرسلی U/L ۱/۹۵±۱۲/۷۱ و در افراد طبیعی U/L ۱±۲/۲۳) (۱۶)، نتایج مطالعه حاضر بیانگر اختلاف معنی‌دار بین غلظت ADA و ADA2 در بیماران مسلول و بیماری‌های ریوی غیرسلی با افراد سالم می‌باشد. لیکن توانایی افتراق بیماری‌های عفونی ریوی سلی و غیرسلی را ندارد. همچنین Antonangelo بیان کرد که اگرچه میزان فعالیت سرمی ADA در بیماران مسلول بیش از افراد سالم است، ولی با افرادی که سایر بیماری‌های ریوی را دارند، تفاوت قابل توجهی ندارد و نمی‌توان از آن برای تشخیص سل در افراد اسمیر منفی استفاده کرد (۱۷).

در یک مطالعه که در ایران روی ۱۰ بیمار مسلول انجام شد، ایزوآنزیم‌های ADA به روش ژل فیلتراسیون جداسازی نسبی شد و سپس به روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری گردید که بیانگر اختلاف معنی‌دار این ایزوآنزیم در افراد سالم و مسلول بود (۱۸).

نتیجه‌گیری

علی‌رغم ارزش تشخیصی بالای ADA و ADA2 در مایع پلور، از نتایج این مطالعه چنین برمی‌آید که سنجش این دو آنزیم در سرم در افتراق افراد سالم از بیماران می‌تواند تااندازه‌ای مفید باشد. لیکن این تست برای افتراق بیماران مسلول از سایر بیماری‌های ریوی حساسیت بالایی ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان به سبب حمایت از انجام این طرح تحقیقاتی، معاونت محترم بهداشتی و کارکنان محترم بخش سل گرگان به ویژه آقای مجیددهناد به خاطر همکاری صمیمانه‌شان سپاسگزاری می‌کنیم.

References

1) Khazaei HA, Rezaei N, Bagheri GR, Dankoub MA, Shahryari K, Tahai A, et al. Epidemiology of Tuberculosis in the Southeastern Iran. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(10):879-83.

2) Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest.* 1990; 97:605-610.

3) Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem.* 1992 ;38(7):1322-1326.

4) Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem.* 1989; 22(2):141-8.

5) Nishihara H, Akedo H, Okada H, Hattori S. Multienzyme patterns of serum adenosine deaminase by agar gel electrophoresis: an evaluation of the diagnostic value in lung cancer. *Clin Chim Acta*. 1970;30(2):251-8.

6) Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J*. 1978; 2: 1751-1752.

7) Conde MB, Marinho SR, de Fatima Pereira M, Lapa E Silva JR Saad MHF, Sales CL, et al. The usefulness of serum adenosine deaminase 2 (ADA2) activity in adults for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2002; 96(8): 607-610.

8) Muraoka T, Katsuramaki T, Shiraishi H, Yokoyama MM. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. *Anal Biochem.* 1990; 187(2):268–272.

9) Verma M, Narang S, Moonat A, Verma A. Study of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis and other common respiratory diseases. *Indian J Clin Biochemistry*. 2004, 19 (1) 129-131.

10) Kartaloglu Z, Okutan O, Bozkanat E, Ugan MH, Ilvan A. The course of serum adenosine deaminase levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Med Sci Monit.* 2006 ;12(11):CR476-480.

11) Collazos J, España P, Mayo J, Martínez E, Izquierdo F. Sequential Evaluation of Serum Adenosine Deaminase in Patients Treated for Tuberculosis. *Chest.* 1998; 114:432-435.

12) Kuyucu N, Karakurt c, Bilaloglu E, Karacan C, Teziç T.

www.SID.ir

Archive of SID

Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(4): 245-247.

13) Canbolat O, Ulusdoyuran S, Ozgen G, Ceyhan I, Gumuslu F, Akbay A. The comparison of adenosine deaminase activity values with polymerase chain reaction results in patients with tuberculosis. *J Clin Lab Anal*. 1999;13(5):209-12.

14) Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1997;10(4):942-7.

15) Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest*. 1991;99(2):355-7.

16) Bansal SK, Singh RP, Narang RK, Joshi LD, Bansal A, Agrawal AK. Serum adenosine deaminase in pulmonary tuberculosis, malignancy and non-tubercular respiratory diseases. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1991;33(4):189-93.

17) Antonangelo L, Vargas FS, Figueiredo VR, Acencio MM, Teixeira LR, Sales RK. Interferon-gamma and adenosine deaminase in the bronchoalveolar lavage (BAL) of patients with pulmonary tuberculosis (PT) and negative sputum. *Chest*. 2006; 130(4): 94S.

18) Tavilani H, Jalali M. Serum adenosine deaminase isoenzymes in normals and tuberculosis patients. *Urmia Medical Journal*. 2001; 1(12): 32-37.

www.SID.ir