● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال چهارم، شمارهٔ ٤ (پی‌درپی١٦)، صفحه ١٧ الی ٢١، پاییز ١٣٨١

کاربرد آلکالین فسفاتاز به عنوان معیار افتراق پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو

دکتر طاهره اسماعیل‌نیا[1*]، دکتر خضراله بیژنی[2]، دکتر محمود حاجی‌احمدی[3]، دکتر بهجت‌السادات حسینی[4]

١- استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی بابل ٢- دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ٣- استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۴- پزشک عمومی

سابقه و هدف: معیارهای لایت (پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز) و کلسترول در حال حاضر جهت افتراق مایع اگزودا از ترانسودا در پلورال افیوژن بکار می‌رود که بکارگیری چند پارامتر هم وقت‌گیر و هم پرهزینه می‌باشد این مطالعه به منظور نشان دادن ارزش آلکالین فسفاتاز در مایع پلور جهت افتراق این دو مایع و مقایسه آن با پارامترهای رایج (لایت و کلسترول) انجام شده است.

مواد و روشها: این مطالعه طی سالهای ٨٠-١٣٧٧ بر روی تمام بیماران با پلورال افیوژن مراجعه کننده به بخش ریه بیمارستان شهید بهشتی انجام شد. مایع پلور و خون تمام این بیماران بطور همزمان جهت بررسی بیوشیمیک (پروتئین و لاکتیک و دهیدروژناز و کلسترول و آلکالین فسفاتاز) سیتولوژی و باکتریولوژی ارسال شد. بررسی‌های تکمیلی مانند بیوپسی پلور و سایر اقدامات تا مشخص شدن نتیجه نهائی تشخیص در صورت ضرورت انجام می‌شد. تعداد ٦٤ بیمار تا مشخص شدن نتیجه قطعی تشخیص پی‌گیری شدند. نتایج پارامترهای لایت (پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز) و کلسترول با فعالیت آلکالین فسفاتاز از نظر دقت و حساسیت در جداسازی نوع پلورال افیوژن مقایسه شده‌اند.

یافته‌ها: ٤٣ بیمار (٦٧٪) دارای پلورال افیوژن از نوع اگزوداتیو و٢١ بیمار (٣٣٪) دارای پلورال افیوژن از نوع ترانسوداتیو بوده‌اند، پارامتر آلکالین فسفاتاز در جداسازی افیوژن پلور اگزوداتیو از ترانسوداتیو به ترتیب دارای حساسیت ٨٨٪ و ویژگی ١٠٠٪ و دقت ٩٠٪ می‌باشد. در حالیکه معیارهای لایت دارای حساسیت ٩٦٪ و ویژگی ٧٧٪ بوده است.

نتیجه‌گیری: آلکالین فسفاتاز از نظر دقت، ارزشی مشابه با کرایتریای لایت در جداسازی دو نوع مایع دارد ولی با توجه به ویژگی بالای آن در مقایسه با معیارهای لایت ارزش این پارامترها در تشخیص پلورال افیوژن ترانسوداتیو واضح تر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: *مایع پلور، آلکالین فسفاتاز، اگزودا، ترانسودا، لاکتیک دهیدروژناز.*

مقدمه

شناسائی علل پلورال افیوژن همیشه امری آسان نمی‌باشد (٢و ١). در مجهزترین مراکز نیز ممکن است در ٢٠٪ موارد اتیولوژی پلورال افیوژن علیرغم انجام اقدامات تشخیصی نامشخص بماند(٣) و در بسیاری از مواقع ممکن است کاربرد روش‌های بعضاً خطرناک و با عوارض برای شناسائی ماهیت پلورال افیوژن ضرورت پیدا کند (٥ و۴). بکارگیری بیوپسی بسته سوزنی پلور در مواردیکه ماهیت مایع در پلور از نوع اگزودا باشد ضرورت پیدا می‌کند. بنابراین اولین مرحله در بررسی پلورال افیوژن شناسایی ماهیت مایع و جدا کردن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.4.3.5]

پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو می‌باشد(۷و۶). معیارهای لایت در حال حاضر برای افتراق این دو نوع مایع در پلور بکار می‌رود(۸). مع‌الوصف اخیراً چند مطالعه عدم کارائی این معیارها را در جداسازی اگزودا از ترانسودا مطرح می‌کند، بطوریکه در ۳۰-۲۰٪ از بیماران با پلورال افیوژن ترانسوداتیو براساس بکارگیری معیارهای لایت با توجه به نتیجه نهائی تشخیص، بکارگیری روش‌های تشخیصی دیگر ضرورت پیدا کرده است(۱۰-۸) و این نتایج باعث شده تا در رابطه با بکارگیری این پارامترها به عنوان معیارهای ثابت استاندارد تجدیدنظر شود. اخیراً آلکالین فسفاتاز را به عنوان معیار جداسازی در پلورال افیوژن پیشنهاد کرده‌اند و بنظر می‌رسد که با بکارگیری این پارامترها، از میزان افتراق نادرست بکارگیری معیارهای لایت کاسته شود. هدف از این مطالعه تعیین کارائی فعالیت آلکالین فسفاتاز در جداسازی پلورال اگزوداتیو از ترانسوداتیو در مقایسه با معیارهای لایت (پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز) و کلسترول می‌باشد.

مواد و روشها

این مطالعه طی سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۷ بر روی تمام بیمارانیکه بعد از انجام معاینه بالینی و استفاده از رادیوگرافی، پلورال افیوژن در آنها مشخص می‌شد، انجام شد. از تمام بیماران مورد نظر (۷۲ نفر) در وضعیت ناشتا ۲۰^{cc} مایع پلورال آسپیره شد و در لوله آزمایش آغشته به هپارین ۰/۵ (۲۵۰۰واحد) نگهداری گردید. بطور همزمان از این بیماران ۵^{cc} خون جهت انجام آزمایش‌های همانند نیز گرفته شد و همزمان این دو نمونه به آزمایشگاه واحد جهت سنجش پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز و کلسترول و آلکالین فسفاتاز و شمارش سلول و افتراق آن فرستاده شد البته نمونه‌های دیگر مایع پلور جهت ارزیابی باکتریولوژی و اتیولوژی نیز به آزمایشگاههای مربوطه فرستاده شد. در اولین مرحله بررسی، موارد اگزوداتیو پلورال افیوژن براساس پارامترهای لایت (پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز پلور و نسبت این پارامترها در مایع پلور به خون) (۳و۲) و کلسترول مایع پلور و نسبت آن به خون جدا شده‌اند. اگر پروتئین مایع پلور بیشتر از ۳ گرم در دسی لیتر، یا نسبت پروتئین پلور به سرم بیشتر از ۰/۵ بوده و یا اگر لاکتیک دهیدروژناز بیشتر از ۲۰۰ واحد، همچنین اگر نسبت لاکتیک دهیدروژناز پلور به سرم بیشتر از ۰/۶، یا کلسترول بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم در لیتر و یا نسبت کلسترول پلور به سرم بیشتر از ۱/۳ می‌بود به عنوان مایع اگزودا تلقی و موارد کمتر از این سطح به عنوان ترانسودا تلقی می‌شد و مجدداً براساس میزان فعالیت آلکالین فسفاتاز بیشتر از ۳۰ واحد در لیتر و یا نسبت آلکالین فسفاتاز پلور به سرم بیشتر از ۱/۳، به عنوان مایع اگزودا در نظر گفته شد(۳). در نهایت با توجه به نتایج قطعی تشخیصی (بیماریهایی چون توبرکولوز، پنومونی و یا بیماریهای بدخیم و بیماریهای نسج هم‌بند که ایجاد کننده پلورال افیوژن اگزوداتیو می‌باشند و بیماریهایی چون نارسائی قلب، کلیه و سیروز که ایجاد کننده پلورال افیوژن از نوع ترانسوداتیو می‌باشند) حساسیت پارامترهای لایت و کلسترول و آلکالین فسفاتاز با همدیگر مقایسه شدند.

تمام این آزمایش‌ها با روش RA۱۰۰۰ و با استفاده از کیت تکنیکون انجام و فقط اندازه‌گیری با روش دستی آنالیز شده است. اندازه‌گیری آلکالین فسفاتاز با استفاده از کیت شرکت من و با روش کینتیک اندازه‌گیری شده است. در نهایت با استفاده از معاینه بالینی، رادیوگرافی و استفاده از بررسی‌های باکتریولوژی و بیوشیمایی و بررسی‌های آسیب شناسی در برای بیماران تشخیص قطعی داده شده است.

در این مطالعه پلورال افیوژن زمانی بدخیم تلقی می‌شد که سیتولوژی یا بیوپسی از پلور سلولهای بدخیم و یا ارتشاح سلولی بدخیم گزارش می‌شده است(۱۱و۱۰). پلورال افیوژن زمانی پاراپنومونیک تلقی شده است که شرح حالی از سرفه و دفع خلط چرکی و تب با کدورتی در پارانشیم ریه همراه با پلورال افیوژن بوده است. اگر در بررسی باکتریولوژیک مایع پلور باسیل کخ گزارش می‌شد و یا در بیوپسی پلور گرانولوم با نکروز کازئوس گزارش می‌شد به‌عنوان پلورال افیوژن با اتیولوژی توبرکولوز در نظر گرفته شد. بطور کلی در بیمارانیکه مستقیماً پلور درگیر بود به‌عنوان اگزودا در نظر گرفته می‌شد(۱۲). در بررسی بعمل آمده پلورال افیوژن همراه با بزرگی قلب در رایوگرافی قفسه صدری، ادم اندام تحتانی و یا اتساع ورید ژوگولر گردنی شدید و ماهیت مایع پلور ترانسودا به‌عنوان نارسایی قلب در نظر گرفته می‌شد و برای تمام موارد پلورال افیوژن که به اتیولوژی نارسائی قلب نسبت داده می‌شد اکوکاریوگرافی انجام و در صورت تأیید یافته‌هایی بنفع نارسائی قلب، این تشخیص

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.4.3.5]

پذیرفته می‌شد. در نهایت با استفاده از آزمون های آماری t-test و کای دو، بین پارامترهای مختلف مقایسه بعمل آمده و p<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شده است.

یافته‌ها

در طی مطالعه مجموعاً ۷۲ بیمار با پلورال افیوژن مورد ارزیابی قرار گرفتند که هشت بیمار بدلیل عدم تکمیل مراحل مطالعه تا تشخیص نهائی از مطالعه حذف شدند. حداقل سن بیماران ۱۶ و حداکثر ۹۴ سال با متوسط سن ۵۹/۸ بوده است. ۴۰ نفر از این بیماران مرد و بقیه زن بوده‌اند. ۴۳ بیمار (۶۷٪) مایع اگزوداتیو و ۲۱ بیمار (۳۳٪) پلورال افیوژن ترانسوداتیو داشته‌اند. شایعترین اتیولوژی در گروه ترانسوداتیو نارسایی قلبی و در گروه اگزوداتیو، پلورزی بدخیم بوده است(جدول۱).

متوسط فعالیت آلکالین فسفاتاز در بیمارانیکه براساس تشخیص نهائی اگزودا در نظر گرفته شد ۹۴/۹ واحد در لیتر بوده است در حالیکه در گروه بیمارانیکه براساس تشخیص نهایی ترانسوداتیو در نظر گرفته شده‌اند ۱۹/۹۲ واحد در لیتر بوده است(p=۰/۰۰۲). میزان حساسیت و اختصاصی بودن آلکالین فسفاتاز بر اساس تشخیص نهائی بیماریها بترتیب ۸۸ و ۱۰۰ درصد بوده است. در حالیکه این نتایج برای آلکالین فسفاتاز بر اساس معیارهای لایت ۸۵ و ۶۸٪ بوده است که بترتیب در جدول ۲ نشان داده شده است(جدول۲).

جدول۱. اتیولوژی پلورال افیوژن و میانگین و انحراف معیار آلکالین فسفاتاز در بیماران مورد مطالعه

نوع	علت	تعداد (٪)	آلکالین فسفاتاز (واحد در لیتر)
ترانسوداتیو	نارسائی قلبی	۲۰(۳۱/۳)	۱۹/۹۲±۷/۷۶
	سیروز	۱ (۱/۶)	
اگزوداتیو	پلورزی بدخیم	۱۳(۲۰/۳)	۱۰۰±۷/۸
	توبرکلوز	۱۲(۱۸/۸)	۵۷/۷۸±۵
	افیوژن پاراپنومونیک	۱۱(۱۷/۱)	۱۱۴±۴/۷
	غیراختصاصی	۷(۱۰/۹)	۹۷/۹±۹
جمع		۶۴(۱۰۰)	

جدول۲. مقایسه قدرت تشخیص (حساسیت ـ اختصاصی بودن) آلکالین فسفاتاز و سایر معیارهای مورد نظر براساس تشخیص نهایی علت افیوژن و کرایتریای لایت در بیماران مبتلا به پلورال افیوژن مراجعه کننده

معیارهای تشخیصی	بر اساس تشخیص نهائی		بر اساس کرایتریای لایت	
	حساسیت(٪)	اختصاصی بودن(٪)	حساسیت(٪)	اختصاصی بودن(٪)
پروتئین مایع پلور	۹۲	۷۷	۹۳	۸۶
پروتئین (پلور/ سرم)	۹۲	۹۲	–	–
LDH مایع پلور	۷۴	۸۴	–	–
LDH پلور / سرم	۷۰	۸۴	–	–
کلسترول مایع پلور	۸۵	۱۰۰	۷۹	۹۳
کلسترول پلور / سرم	۹۲	۱۰۰	۸۱	۹۳
ALP مایع پلور	۸۸	۱۰۰	–	–
ALP (مایع پلور / سرم)	۷۷	۱۰۰	–	–
آلکالین فسفاتاز پلور	–	–	۸۵	۶۸
آلکالین فسفاتاز (پلور / سرم)	–	–	۸۰	۷۵
معیارهای لایت	۹۶	۷۷	–	–

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.4.3.5]

بحث

تست‌های متعددی جهت افتراق افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو در اولین مرحله بررسی پلورال افیوژن پیشنهاد شده است (۶و ۵). لایت و همکارانش (۱۹۷۲) استفاده از پروتئین و لاکتیک دهیدروژناز پلور و سرم را با میزان حساسیت و اختصاصی بودن ۱۰۰٪ به منظور جداسازی این دو نوع مایع پیشنهاد کرده‌اند (۳ و۲). نتایج بسیار بالای این پارامترها و هزینه نسبتاً پائین این آزمایشها، این پارامترها را بعنوان معیارهای استاندارد جداسازی دو نوع مایع جایگزین روشهای متعدد کرده است. در مطالعات متعددی که انجام شده کارائی معیارهای لایت با نتایج بسیار بالای آن را مورد شک، قرار داده است و پارامترهای جدیدی مثل کلسترول و آلکالین فسفاتاز دگرادیان آلپورین پلور به سرم را مطرح نموده‌اند (۹-۷) و پارامترهای خاصی به عنوان معیار ثابت پذیرفته نشده است. هرچند که در مطالعات ذکر شده، میزان اختصاصی بودن پارامترهایی چون کلسترول و آلکالین فسفاتاز را بالاتر از معیارهای لایت ذکر کرده اند ولی از اهمیت حساسیت معیارهای لایت کاسته نشده است، به هر حال این پارامترها را در حال حاضر به عنوان روش‌های تکمیلی معیارهای لایت در نظر می‌گیرند البته مطالعات انجام شده در رابطه با معیار آلکالین فسفاتاز بسیار محدود می‌باشد(۱۳و۳). در یک مطالعه آلکالین فسفاتاز در جداسازی پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو در مقایسه با معیارهای لایت با ارزش مساوی و شاید بهتر تلقی شده است (۱۳) در حالیکه در مطالعه دیگری که در ایران انجام شده است این نتایج بدست نیامده است(۳). در مطالعه حاضر میزان متوسط آلکالین فسفاتاز در گروه اگزوداتیو بمراتب بالاتر از ترانسوداتیو بوده است (۹۴/۹ واحد در لیتر در مقابل ۱۹/۹ واحد در لیتر) در این مطالعه با توجه به در نظر گرفتن مرز جداسازی اگزودا از ترانسودا (با میزان آلکالین فسفاتاز بیشتر از ۳۰ واحد در لیتر و یا نسبت آلکالین فسفاتاز پلور به سرم بیشتر از ۳/۱) توانسته است برای این پارامتر حساسیت ۸۸٪ و اختصاصی بودن ۱۰۰٪ را نشان دهد که در مقایسه با پارامترهای لایت (۵) بسیار ارزشمند می‌باشد. دقت تشخیصی آلکالین فسفاتاز در جداسازی پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو در مطالعات مختلف متفاوت می‌باشد (۱۴و۱۲و۳).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات قبلی (۵) بنظر می‌رسد که معیارهای لایت بالاترین حساسیت را در جداسازی پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو دارد در حالیکه میزان اختصاصی بودن این پارامترها (لایت) در مقایسه با پارامترها دیگر براساس تشخیص نهایی بیماری در این مطالعه و سایر مطالعات بسیار پائین‌تر می‌باشد (۱۵و۱۴و۹و۷) و اختلاف معنی‌داری بین میزان اختصاصی بودن آلکالین فسفاتاز در مایع پلور و نسبت پلور به سرم بر اساس تشخیص بیماری و معیارهای لایت وجود دارد ($p<۰/۰۵$) و در مقایسه آلکالین فسفاتاز با بقیه پارامترها اختلاف معنی‌داری نداشته است. در مطالعه حاضر با توجه به نتایج بدست آمده نشان داده شده است که ارزش این پارامتر (آلکالین فسفاتاز) در تشخیص ماهیت پلورال افیوژنهای ترانسوداتیو بسیار با ارزش می‌باشد، زیرا هیچکدام از بیماران گروه ترانسوداتیو (نارسائی قلب) براساس پارامتر آلکالین فسفاتاز و کلسترول در جداسازی این دو نوع مایع به اشتباه در گروه دیگر قرار نگرفته‌اند در حالیکه در پارامترهای دیگر این نتایج، جلب نظر نمی‌کند شاید بتوان اینطور اظهار نظر کرد، در بیمارانیکه پلورال افیوژن بدون درگیری مستقیم ریه و یا پلور ایجاد می‌شود و انتظار ماهیت ترانسوداتیو می‌رود بهتر است از پارامترهایی مثل آلکالین فسفاتاز و کلسترول جهت جداسازی پلورال افیوژن ترانسودا از اگزودا استفاده شود.

بهرحال با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی باید اذعان کنیم اگرچه براساس تشخیص نهایی بیماریها، کلسترول و آلکالین فسفاتاز دارای ارزش تشخیصی بالاتری از معیارهای لایت می‌باشند ولیکن با توجه به حساسیت بالای معیارهای لایت در این مطالعه و مطالعات قبلی، هنوز معیار لایت در قدم اول بررسی به عنوان پارامترهای استاندارد جداسازی پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو کاربرد دارد و در مواردیکه نتایج جداسازی با پارامترهای لایت، مطابقت با علائم کلینیکی و حدس تشخیصی اولیه بیماری ندارد بهتر است از پارامترهای آلکالین فسفاتاز و کلسترول بطور همزمان استفاده شود و استفاده از این دو پارامتر بخصوص در بیماران مبتلا به نارسائی قلبی با پلورال افیوژن پیشنهاد می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.4.3.5]

References

1. Storey DD, Dines DE, Closles DT. Pleural effusion: A diagnostic dilemma. JAMA 1976; 236: 2183-6.

2. Gannels JJ. Perplexing pleural effusion. Chest 1978; 74: 390-3.

3. Keshmiri M, Hashemzadeh M. Use of cholesterol in differentiating of exudative and transudative pleural effusion. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran 1997; 2(3): 187-90.

4. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. Matoclin Proc 1981; 56: 145-59.

5. Light RW, Maccregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507-13.

6. Petrman TA, Specicher CE. Evaluating pleural effusions. A two stage laboratory approach. JAMA 1984; 252:1051-3.

7. Hamm H, Brohan A, Bohmer R, Missmahi V. Cholesterol in pleural effusion: a diagnostic aid. Chest 1987; 92: 296-302.

8. Waldes L, Pose A, Suares J, et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudate and transudate. Chest 1991 ; 99 : 1097-1102.

9. Rith BJ, Omeara TF, Cragan WH. The serum effusion albumin pleural effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusion. Chest 1990; 98: 546-9.

10. Meisel S, Shamis A, Thaler M, et al. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio form the sepatation of transudates from exudates. Chest 1990; 98: 191-9.

11. Health and public policy committee, America college of chest physicians. Diagnostic throacentesis and pleural biopsy in pleural effusion. An Inter Med 1995; 103: 799-802.

12. Metintas M, Altas O, Altas F, Colak O, Ademir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates. Clin Clim Acta 1997; 264(2): 142-62.

13. Fergusson RJ, Fisken J, Mcintyre MA. Measurement of placental alkaline phosphatase activity in benigh and malignant pleural effusion. J Clin Pathol 1992; 45(12): 1114-5.

14. Romero S, Candela A, Martine C, et al. Evaluation of different criteria or the separation of pleural transudates from exudates. Chest 1993; 104: 399-404.

15. Gill Suay V, Mathinez Moragon E, Cases Viedma E, et al. Pleural cholesterol in differentiation transudates and exudates. Respiration 1995; 62(2): 57-63.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۳-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.4.3.5]