บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วย Lymphocytic exudative pleural effusion การศึกษานี้สามารถเก็บตัวอย่างเข้าโครงการ 74 ราย จากผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสม (eligible) ทั้งหมด 109 ราย คิดเป็น 67.9% ด้วยเหตุผลตามที่กล่าวมาในบทที่ 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถนำเข้าการศึกษาได้ 35 ราย มี 19 รายที่น่าจะได้ประโยชน์จากการพัฒนา diagnostic test ใหม่ๆ(คือผู้ที่มีปัญหาทางการวินิจฉัย)

ผู้ป่วยที่รับเข้าทำการศึกษาจำนวน 74 ราย เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 47 ราย ดังนั้น ความชุก (Prevalence) ของวัณโรคเยื่อหุ้มปอดในกลุ่ม lymphocytic exudative pleural effusion ในการศึกษานี้เท่ากับ 63.5% ซึ่งสูงกว่าที่ประมาณไว้เมื่อคำนวนขนาดตัวอย่าง

กลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด พบมีอายุเฉลี่ย 39.9ปีและช่วงอายุ 15-75ปี ซึ่งไม่แตกต่างจากข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เคยรายงานไว้ (เฉลี่ย 38.1ปี ช่วงอายุ15-84ปี) [28] แต่พบอัตราส่วนของชายมากกว่าหญิง (อัตราส่วน 78.7% ต่อ 21.3%) ซึ่งมากกว่ารายงานเดิม(60.9% ต่อ 39.1%)[28]

กลุ่มมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งมีจำนวน 26 ราย เป็นมะเร็งเยื่อหุ้มปอด 15 ราย คิดเป็น 57.7% และเกี่ยวเนื่องกับมะเร็ง 11 ราย คิดเป็น 42.3% อย่างไรก็ตามอัตราส่วนของมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่เป็นจริงอาจสูงกว่านี้เพราะวิธีการที่ใช้คือ การตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) ของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดและการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดตรวจทางพยาธิวิทยามีความไวไม่มากนัก การตรวจด้วยวิธีทั้ง 2 ร่วมกันและทำซ้ำเมื่อการตรวจครั้งแรกให้ผลลบ (ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการศึกษานี้) ได้ผลประมาณ 81-90% [37-39] ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ย 58.9ปี ช่วงอายุ 27-94

ปี ไม่ต่างจากข้อมูลเดิม (เฉลี่ย 58.83ปี ช่วงอายุ 18-89ปี) [28] แต่พบอัตราส่วนหญิงมากกว่าชาย (80.8% ต่อ 19.2%) มากกว่าเดิม (52.1% ต่อ 47.9%)

สีของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด กลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดพบสีเหลืองฟาง (straw) มากกว่าสีน้ำปนเลือด (serosanguineous) ในอัตราส่วน 80.9กับ 19.1% (เทียบกับที่เคยมีรายงาน 97.3 ต่อ 2.7%)[28] ส่วนกลุ่มมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งก็ยังพบสีเหลืองฟางมากกว่าเล็กน้อย ในอัตราส่วน 53.8 ต่อ 46.2% ต่างจากที่เคยมีรายงานว่าพบสีน้ำปนเลือดมากกว่าเล็กน้อย 55.7 ต่อ 44.3%[28]

ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากภาพรังสีปอด ในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดพบ ปริมาณปานกลางบ่อยที่สุด(ปริมาณน้อย 34.0% ปริมาณปานกลาง 36.2% และปริมาณมาก 29.8%) ในกลุ่มมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งพบน้ำปริมาณมากบ่อยที่สุด (ปริมาณน้อย 26.9% ปริมาณปานกลาง 34.6% และปริมาณมาก 38.5%)

กลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด พบผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางอายุรกรรมที่ทำให้มีโอกาสติดเชื้อวัณโรคมากกว่าธรรมดา 31.9% ได้แก่การติดเชื้อเอชไอวี เบาหวาน และได้รับยาสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียง 16 รายเท่านั้นที่อนุญาติให้เจาะเลือดตรวจหา anti-HIV ดังนั้นจึงมีผู้ป่วย 66% ที่ไม่ทราบสถานภาพการติดเชื้อเอชไอวี

ในกลุ่มมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งพบว่า อวัยวะที่เป็นต้นเหตุของมะเร็ง (primary site) ที่บ่อยที่สุดคือ มะเร็งปอด (46.2%) ซึ่งมากกว่าที่เคยมีการรวบรวมและรายงานไว้ในวารสารต่างประเทศ[37]

การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีมาตรฐาน

การย้อมสีทนกรด (AFB stain) ของตัวอย่างน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดไม่มีตัวอย่างใดที่ให้ผลบวก จึงมี yield เท่ากับ 0% ซึ่งตรงกับที่มีผู้รายงานไว้[1,2] และยืนยันข้อเสนอที่ว่า ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องย้อมสีทนกรดตัวอย่างน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด (ยกเว้นจะสงสัย Tuberculous Empyema)

การเพาะเชื้อตัวอย่างน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด ให้ผลบวก 23.4% ซึ่งใกล้เคียงกับบางรายงานที่เคยมีรายงานไว้[5] แต่น้อยกว่ารายงานในประเทศไทยในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกับการศึกษานี้

(67.6%)[2] เมื่อเปรียบเทียบกับการย้อมสีทนกรดของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด พบว่าการเพาะเชื้อมีความไวมากกว่าการย้อมสีทนกรด ($p<0.05$)

การเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด ให้ผลบวก 34.1% ใกล้เคียงกับที่มีรายงานในประเทศไทยในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกับการศึกษานี้ (32.3%)[2] พบว่าการเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดมีความไวมากกว่าการเพาะเชื้อน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ผู้ป่วยจำนวน 18 ราย มีผลการเพาะเชื้อวัณโรคจากตัวอย่างน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดหรือชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดอย่างใดอย่างหนึ่งให้ผลบวก (38.3%) แบ่งเป็นผู้ที่ได้ผลบวกจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอย่างเดียว 16.7% ผลบวกจากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดอย่างเดียว 38.9% และผลบวกจากตัวอย่างทั้งสองร่วมกัน 44.4%

การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ Granuloma ในตัวอย่างชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด ให้ผลบวก 73.3% ซึ่งเป็นวิธีที่ให้ผลบวกสูงสุดในการศึกษานี้ และใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงาน (63% และ 71.4%)[3,5] และมีผู้รายงานว่าการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดซ้ำ 3 ครั้งให้ผลบวกเพิ่มขึ้นเป็น 80%[1] (แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดทุกรายได้รับการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดเพียงครั้งเดียว)

เมื่อรวมผลของการตรวจพบ Granuloma กับการเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดเข้าด้วยกัน ซึ่งเคยมีรายงานว่าจะเพิ่มผลบวกได้ถึง 95.2% นั้น[3] การศึกษานี้ให้ผลบวกเพิ่มเป็น 81.8%

ในตัวอย่างที่พบ Granuloma จำนวน 33ตัวอย่าง พบเป็น caseous granuloma 60.6% และ non-caseous granuloma 39.4% การติดตามประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยที่พบ granuloma แต่ผลการเพาะเชื้อและย้อมสีทนกรดให้ผลลบซึ่งในช่วงแรกของการรับเข้าศึกษามีจำนวน 14 ราย แบ่งเป็น caseous granuloma 6 ราย และ non-caseous granuloma 8 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี caseous granuloma ทุกรายตอบสนองต่อการรักษา แต่มีผู้ป่วยที่มี non caseous granuloma 3 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาวัณโรคและมีอาการที่บ่งว่าน่าจะเป็นโรคอื่นแต่ไม่ได้รับการตรวจที่ให้ผลยืนยันจึงได้ตัดผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้ออกจากการศึกษา (อย่างไรก็ตามได้ตรวจระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนของผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้จะแสดงไว้ในภาคผนวก) เหลือผู้ป่วยที่ตรวจพบ granuloma อย่างเดียวเข้าร่วมในการศึกษา 11ราย

ในปัจจุบันการสืบค้นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ทำเป็นประจำ (routine) ที่หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาศัยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดโดยไม่

ได้ส่งตัวอย่างชิ้นเนื้อหรือน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อเพาะเชื้อวัณโรค ข้อมูลจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่ตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด 45 ราย พบ granuloma 33 ราย และมีผู้ป่วยที่ไม่ใช่วัณโรคแต่ตรวจพบ granuloma 3 ราย ดังนั้นวิธีที่ใช้กันเป็นประจำในปัจจุบันจะมีความไว 73.3% และมีผลบวกปลอม (false positive) 8.3%

ข้อมูลของการตรวจพบ granuloma ในเยื่อหุ้มปอดจากรายงานของต่างประเทศ พบว่าเป็นวัณโรคประมาณ 95% โรคอื่นที่มีรายงานคือ การติดเชื้อรา (Blastomycosis, Coccidioidomycosis, Histoplasmosis), Sarcoidosis, Tularemia และ Rheumatoid Arthritis[1] ดังนั้นจึงต้องระวังการแปลผลในกรณีตรวจพบ Non-caseous granuloma ในเยื่อหุ้มปอดว่าอาจมีสาเหตุจากโรคอื่นๆได้[6]

การย้อมสีทนกรดของชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด มีผลบวก 17ตัวอย่าง จึงได้ผลบวกโดยรวม 37.8% ถ้าคิดผลบวกเฉพาะตัวอย่างที่พบ granuloma จะเพิ่มเป็น 51.5% พบว่าความไวของการย้อมสีทนกรดของชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดและการเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดใกล้เคียงกัน ($p>0.05$)

ได้เปรียบเทียบผลของการวินิจฉัยด้วยวิธีต่างๆกับการศึกษาอื่นๆไว้ในตารางที่ 4 จะเห็นว่าการศึกษาต่างๆให้ผลที่แตกต่างกันมากพอควร แต่ควรคำนึงด้วยว่าเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคในรายงานต่างๆมีความแตกต่างกัน

เมื่อวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยใช้เกณฑ์ว่าได้ผลบวกอย่างน้อยหนึ่งวิธี จะมีความไวเท่ากับ 83.0% ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยอีก 8 ราย ที่ผลการสืบค้นในช่องเยื่อหุ้มปอดไม่พบหลักฐานของวัณโรค จึงไม่อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดตามที่ได้กำหนดไว้ก่อนทำการศึกษา เมื่อได้ติดตามอาการทางคลินิกและภาพรังสีหลังได้ยาต้านวัณโรคแล้วพบมีการตอบสนองและไม่มีโรคอื่นที่จะเป็นเหตุของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด จึงได้ให้การวินิจฉัยว่า "น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด" ตามเกณฑ์ที่กล่าวไว้ในบทที่ 3 การวิเคราะห์ผลในขั้นถัดไปเพื่อหาจุดตัดของระดับ IFN-γ ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดจะแสดงผลทั้งสองทางคือ การรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้(ต่อไปจะเรียกว่ากลุ่ม N=74) หรือตัดออก(เรียกกลุ่ม N=66) ในกรณีนี้ผู้ศึกษามีความเห็นว่า การรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้จะเป็นตัวแทนของวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่ดีกว่า รวมทั้งผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่จะได้ประโยชน์จากการพัฒนา diagnostic test ใหม่ๆ และเมื่อจะนำผลการศึกษานี้ไปใช้จะรวมถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย ดังนั้น การสรุปผลการศึกษาจะใช้ข้อมูลที่รวมผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นหลัก

ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด และการใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

ระดับ IFN-γ ในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีค่าเฉลี่ย (mean) 1415.782 pg/mL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 810.968 pg/mL พิสัย (range) 3 ถึง 2749.968 pg/mL ในกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีค่าเฉลี่ย 80.069 pg/mL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 261.750 pg/mL พิสัย 3 ถึง 1365.081 pg/mL แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=2.17\times10^{-15}$

จากแผนภูมิที่ 4 แสดงการกระจายของระดับ IFN-γ ใน 2 กลุ่มนี้ พบว่ามีค่าคาบเกี่ยวกันเล็กน้อย

จากตารางที่ 6 แสดงระดับ IFN-γ ในกลุ่มที่มีปริมาณน้ำในภาพรังสีน้อย ปานกลางและมาก ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (one way ANOVA , p=0.645) แสดงว่าปริมาณน้ำไม่มีผลกระทบต่อระดับ IFN-γ ตรงกับที่ Ribera เคยรายงานไว้[23]

ไม่พบสหสัมพันธ์ระหว่างระดับ IFN-γ และระดับโปรตีนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด (r= -0.242 , p>0.05) สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ว่า IFN-γ ถูกสร้างขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอดเองไม่ได้เกิดจากการรั่วไหลเข้ามากับโปรตีนจากเลือด[18,20,22]

จากตารางที่ 6 และแผนภูมิที่ 5 แสดงระดับ IFN-γ ในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดตามเกณฑ์การวินิจฉัย กับกลุ่มที่น่าจะเป็นวัณโรค พบว่าระดับเฉลี่ยของ IFN-γ ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.064)

ในกลุ่มของวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 47 ราย มี 44 รายที่มีระดับ IFN-γ สูงกว่า 240 pg/mL อีก 3 รายที่เหลือ มีผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับต่ำมาก (3 pg/mL) ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ชาย อายุ 69ปี วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดจากการเพาะเชื้อวัณโรคได้ผลบวกทั้งชิ้นเนื้อและน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด แต่การตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบ granuloma และผู้ป่วยได้รับยารักษาวัณโรคแล้วไม่ได้มาติดตามการรักษาอีก การศึกษาของ Villena[24] พบผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่มีระดับ IFN-γ ต่ำมาก (0.8 U/mL) เช่นกันจำนวน 1 รายโดยไม่พบคำอธิบายที่ชัดเจน

ผู้ป่วยในกลุ่มที่วินิจฉัยว่าน่าจะเป็นวัณโรค 8 ราย มี 1 รายที่มีระดับ IFN-γ ต่ำกว่า 240 pg/mL (=49.9 pg/mL) ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ชาย อายุ 26ปี พบมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ร่วมด้วย และการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มหัวใจพบ caseous granuloma

จากตารางที่ 6 และแผนภูมิที่ 6 แสดงระดับ IFN-γ แบ่งตามสถานภาพการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วยกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ทราบสถานภาพการติดเชื้อเอชไอวีมีจำนวนน้อยและการกระจายไม่เป็นแบบปกติ จึงใช้การทดสอบทางสถิติที่ไม่ใช้พารามิเตอร์ (nonparametric) พบว่ากลุ่มที่ anti-HIV positive มี มัธยฐาน 1177.988 pg/mL กลุ่มที่ anti-HIV negative มีมัธยฐาน 502.734 pg/mL ทำการทดสอบ median test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.128) และผู้ป่วยที่ anti-HIV positive (มีจำนวน 11ราย) นั้นมีระดับ IFN-γ สูงกว่า 420 pg/mL ทุกราย สอดคล้องกับการศึกษาของ Villena และคณะ[24] ซึ่งมีผู้ป่วย anti-HIV positive 9 ราย (ในจำนวนนี้ 6 ราย มี CD4+ T cell <200/μL) และไม่พบความแตกต่างของระดับ IFN-γ ระหว่างผู้ที่มี anti-HIV positive กับ negative อย่างไรก็ตามข้อมูลในเรื่องนี้ยังถือว่ามีค่อนข้างน้อยและจากข้อมูลของผู้ป่วยในโครงการนำร่องพบผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับ IFN-γ เพียง 29.5 pg/mL เท่านั้น (ข้อมูลแสดงในภาคผนวก)

ในกลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอด 27 ราย มี 26 รายที่มีระดับ IFN-γ ต่ำกว่า 240 pg/mL (โดย 17 รายมีระดับ IFN-γ ต่ำมาก) อีก 1 รายมีระดับ IFN-γ สูงถึง 1365.1 pg/mL ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 32ปีพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด 1 ครั้งและการตรวจทางเซลล์วิทยาให้ผลบวก 2 ครั้ง และการติดตามผู้ป่วยต่อมาพบว่าอาการเลวลงจากตัวโรคเองและไม่พบอาการที่จะทำให้สงสัยว่ามีวัณโรคร่วมด้วย จากรายงานอื่นๆ พบผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดที่มีระดับ IFN-γ สูงมากในการศึกษาของ Shimokata[25] มี 1 รายที่มีระดับ IFN-γ 570 U/mL แต่ผู้รายงานไม่ได้บอกรายละเอียดของผู้ป่วยรายนี้ไว้

กำหนดจุดตัดต่างๆที่เป็นไปได้สำหรับการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด (หมายถึง ระดับ IFN-γ ที่มากกว่าหรือเท่ากับจุดตัดนั้นๆจะวินิจฉัยเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด) สร้างตาราง 2×2 เพื่อคำนวนค่าความไว ความจำเพาะ และ Likelihood ratio for positive test result ของจุดตัดนั้นๆ แสดงในตารางที่ 7 (กลุ่ม N=74) และตารางที่ 8 (กลุ่ม N=66) การที่เลือกวิเคราะห์ผลการศึกษาโดยใช้ค่าทั้งสามนี้เนื่องจากเป็นค่าที่ไม่มีผลกระทบจากความชุกของโรคที่ต้องการวินิจฉัย ซึ่งต่างจากการใช้ค่า Positive predictive value, Negative predictive value หรือ Accuracy[27]

จากตารางที่ 7 จะเห็นว่าจุดตัดที่มีค่า likelihood ratio for positive test สูงที่สุด (หมายถึงมีสัดส่วนของ true positive ต่อ false positive สูงสุด[26] ซึ่งถือว่าเป็นจุดตัดที่ดีที่สุด) คือ 240

pg/mL ซึ่งมี ความไว 93.6% (95% CI = 86.6-100%) ความจำเพาะ 96.3% (95% CI = 89.2-100%) และ LR+ 25.28

จากตารางที่ 8 ซึ่งไม่นำกลุ่มที่น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมาวิเคราะห์ จุดตัดที่มี LR+ สูงสุดยังเป็น 240 pg/mL เช่นเดิม โดยมี ความไว 94.9% (95% CI = 88.0-100%) ความจำเพาะ 96.3% (95% CI = 89.2-100%) และ LR+ 25.62

ในความเป็นจริง จุดตัดที่ให้ความไว ความจำเพาะและ LR+ ตามที่ได้กล่าวมาจะมีค่าระหว่าง 232-254 pg/mL และให้ค่าของ Positive predictive value 97.8% Negative predictive value 89.7% และ Accuracy 94.6%

จากทั้ง 2 ตารางจะเห็นว่าการใช้ระดับ IFN-γ ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มีความไวและความจำเพาะที่สูงมาก (และอยู่ในระดับที่คาดหวังไว้ตามวัตถุประสงค์ของการศึกษา) โดยการใช้ test ดังกล่าวมี Likelihood ratio for positive test ประมาณ 25 ซึ่งยืนยันว่าน่าจะเป็น test ที่มีประโยชน์ เนื่องจากค่า LR+ ที่มากกว่า 10 มักจะมีความสามารถในการแยกโรคได้สูง[26]

นำข้อมูลจากตารางที่ 7 และ 8 มาสร้าง Receiver Operating Characteristic Curve ดังแสดงในแผนภูมิที่ 7 และ 8 ตามลำดับ

การวิเคราะห์ diagnostic test โดยใช้ ROC curve นั้น test ที่มีความสามารถในการแยกโรคได้ดีจะต้องมีเส้นกราฟชิดแกนตั้งด้านซ้ายและอยู่เหนือเส้นทะแยงมุม y=x จุดตัดที่ดีที่สุดคือจุดที่เส้นกราฟชันที่สุดก่อนจะเริ่มลาดลง ซึ่งแสดงว่าเมื่อเพิ่มความไวของ test โดยการลด threshold ลงถึงจุดหนึ่ง ความไวจะเพิ่มขึ้นไม่มากขณะที่ผลบวกปลอม (false positive) จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่วน test ที่มีเส้นกราฟทับหรืออยู่ใต้เส้น y=x จะเป็น test ที่ไม่มีประโยชน์[37]

จากแผนภูมิที่ 7 และ 8 จะเห็นว่าเส้นกราฟของ test นี้มีลักษณะตามที่ได้กล่าวมาสำหรับ test ที่แยกโรคได้ดี โดยที่ threshold = 240 pg/mL เป็นจุดตัดที่ดีที่สุด

แผนภูมิที่ 9 แสดงให้เห็นว่าการวิเคราะห์ผลโดยการรวมกลุ่มที่วินิจฉัยว่าน่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอดหรือตัดกลุ่มนี้ออกก็ให้ลักษณะของ ROC curve สำหรับ test นี้ไม่ต่างกัน

จะเห็นว่าการใช้ระดับ IFN-γ ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดมีความไวในการวินิจฉัยที่สูงกว่าวิธีการมาตรฐานทุกวิธีรวมกัน (93.6% และ 83.0%) แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เปรียบเทียบค่าความไวและความจำเพาะจากการศึกษานี้กับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า

ใกล้เคียงกัน แม้ว่ารายงานต่างๆเกี่ยวกับการใช้เป็น diagnostic test นั้นจะมีความแตกต่างกันทั้งในด้านประชากรที่ศึกษา วิธีที่ใช้ในการวัด (RIA และ ELISA) หน่วยที่ใช้รายงานค่าระดับ IFN-γ (U/mL และ pg/mL) และวิธีการเก็บตัวอย่างบ้างก็ตาม (ตารางที่ 9)

เมื่อเปรียบเทียบจุดตัดที่เหมาะสมของการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ พบว่ามีค่าต่างกันพอควร ตารางที่ 10 แสดงให้เห็นว่า เมื่อรับเอาจุดตัดที่รายงานจากการศึกษาอื่นมาใช้กับการศึกษานี้ ก็ยังได้ความไว ความจำเพาะและ LR+ ที่สูง

เมื่อพิจารณาว่าตัวอย่างนั้นเป็นตัวแทนที่ดีของประชากรที่ต้องการศึกษาหรือไม่ พบว่าตัวอย่างที่ได้รับการคัดเลือกนั้นประกอบด้วยวัณโรค มะเร็ง และการอักเสบเรื้อรังแบบไม่จำเพาะ (chronic non-specific inflammation) เท่านั้น ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถคัดเลือกผู้ป่วย Lymphocytic exudative pleural effusion ที่มีสาเหตุจากการอักเสบอื่นๆที่ไม่ใช่การติดเชื้อและมี activated T lymphocyte ได้ เช่น Systemic Lupus Erythematosus หรือ Rheumatiod Arthritis ได้ เมื่อพิจารณาข้อมูลเกี่ยวกับระดับ IFN-γ ในโรคเหล่านี้จากรายงานอื่นๆ การศึกษาของ Aoki และคณะ[9] มีผู้ป่วย autoimmune disease 4 ราย เป็น rheumatoid arthritis, polymyositis, polyarteritis nodosa และ Wegener's granulomatosis อย่างละ 1 ราย พบระดับ IFN-γ น้อยกว่า 0.3 U/mL (30.9 pg/mL) ทั้งหมด ส่วนการศึกษาของ Villena และคณะ[24] มีผู้ป่วยที่เป็น connective tissue disease 7 ราย ไม่มีรายใดมีระดับ IFN-γ สูงกว่า 3.7 U/mL ซึ่งเป็นระดับที่ผู้รายงานเสนอให้ใช้เป็นจุดตัดในการวินิจฉัยเลย อย่างไรก็ตามข้อมูลในโรคเหล่านี้ยังต้องการผลการศึกษาในขนาดตัวอย่างที่มากกว่านี้

ข้อมูลของระดับ IFN-γ ในวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีเซลล์ PMN เด่น (ซึ่งไม่อยู่ในประชากรที่ศึกษา) แสดงในภาคผนวก จากข้อมูลจะเห็นว่า ในกลุ่มนี้ระดับ IFN-γ ยังสูงกว่า 240 pg/mL แต่จากข้อมูลเพียง 5 รายนี้ไม่เพียงพอที่จะสรุปเกี่ยวกับ diagnostic value ได้

การพบระดับ IFN-γ สูงในวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคสูง ทั้งที่ IFN-γ เกิดจากการหลั่งของ activated T lymphocyte อันเป็นส่วนหนึ่งของ cell mediated immunity ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ไม่จำเพาะนั้น ยังไม่มีการศึกษาที่ตอบคำถามนี้ จะเป็นไปได้หรือไม่ว่า IFN-γ อาจเป็น marker ของ granulomatous inflammation และ granuloma ในเยื่อหุ้มปอดมักเป็นวัณโรคเกือบทั้งหมด ในปัจจุบันมีข้อมูลของ IFN-γ ใน granulomatous disease อื่นๆของเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ใช่วัณโรคน้อยมาก การศึกษานี้มีตัวอย่างเยื่อหุ้มปอดที่พบ granuloma แต่

เมื่อติดตามแล้วไม่เหมือนกับวัณโรคจำนวน 3 ราย ระดับ IFN-γ จากตัวอย่างทั้ง 3 นี้(แสดงในภาคผนวก) มี 1 รายที่มีระดับสูงกว่า 240 pg/mL อีก 2 รายมีระดับต่ำมาก แต่ผู้ป่วยทั้งสามรายถูกตัดออกจากการศึกษาไปเนื่องจากไม่สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่แน่นอน การจะตอบคำถามนี้จึงต้องการการศึกษาต่อไป

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ว่าน่าจะเป็นวัณโรค มี 7 ใน 8 รายที่มีระดับ IFN-γ สูงกว่า 240 pg/mL ดังนั้นระดับ IFN-γ ช่วยในการวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ 87.5% ส่วนผู้ป่วยที่ผลการสืบค้นในช่องเยื่อหุ้มปอด (ซึ่งไม่รวมการเพาะเชื้อวัณโรค) แล้วไม่ได้การวินิจฉัยในระยะแรก ได้แก่ผู้ที่ผลพยาธิวิทยาไม่พบทั้งเซลล์มะเร็งและ granuloma และผลทางเซลล์วิทยาให้ผลลบมีจำนวน 26 ราย เมื่อพิจารณาค่า IFN-γ ประกอบจะช่วยให้วินิจฉัยได้ 23 ราย ดังนั้นระดับ IFN-γ จะช่วยแพทย์ผู้รักษาในการตัดสินใจตรวจรักษาต่อไปได้ถูกต้อง 88.5%

การตรวจวัดระดับสารต่างๆด้วยวิธี ELISA นี้ ปัจจุบันเป็นวิธีการซึ่งมีใช้ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทั่วไปโดยใช้เครื่องมือและความชำนาญในการทำไม่มากนัก ส่วนการเก็บตัวอย่างน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในกรณีที่เก็บไม่เกิน 3 เดือนก่อนทำการตรวจสามารถเก็บในช่องแช่แข็งของตู้เย็นธรรมดาได้ ดังนั้นการตรวจระดับ IFN-γ ในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดจึงเป็นวิธีการตรวจที่มีความเป็นไปได้ที่จะนำไปใช้ได้จริง (Feasibility)

ปัจจุบันการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดตรวจทางพยาธิวิทยาและเพาะเชื้อวัณโรคจะเสียค่าใช้จ่ายอย่างต่ำ 400 บาท ส่วนค่าใช้จ่ายของการตรวจระดับ IFN-γ ต่อหนึ่งตัวอย่างโดยไม่ทำ duplication ประมาณ 360 บาท เมื่อเปรียบเทียบการตรวจทั้งสองแล้ว การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดและการเพาะเชื้อวัณโรค (วิธีมาตรฐาน) จะต้องมีการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงมากกว่า อาศัยเครื่องมือพิเศษและความชำนาญ รวมทั้งต้องใช้ห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาที่สามารถเพาะเชื้อวัณโรคได้ และการเตรียมชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาและอาศัยพยาธิแพทย์ด้วย ส่วนการตรวจระดับ IFN-γ ใช้ตัวอย่างจากการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งใช้เครื่องมือและความชำนาญไม่มาก มีความเสี่ยงต่อโรคแทรกซ้อนน้อยกว่า การตรวจในห้องปฏิบัติการใช้เครื่องมือที่มีอยู่แล้วและฝึกหัดเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเพิ่มขึ้นอีกเล็กน้อย ดังนั้นการตรวจระดับ IFN-γ ในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดจึงเป็นวิธีที่มีความคุ้มค่า (cost-effectiveness) เป็นทางเลือกที่น่าจะพิจารณานำมาใช้ในโรงพยาบาลที่พบผู้ป่วย Lymphocytic exudative pleural effusion มากพอสมควรแต่ขาดแพทย์ผู้ชำนาญการตัดชิ้นเนื้อ

เยื่อหุ้มปอดหรือขาดความพร้อมทางห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาหรือจุลชีววิทยา ซึ่งจะลดความยุ่งยากในขั้นตอนการตรวจรักษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ เหลือผู้ป่วยส่วนน้อยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีระดับ IFN-γ ต่ำ หรือมีอาการแสดงให้สงสัยโรคอื่นๆเช่น มะเร็งเยื่อหุ้มปอด ที่จะต้องตรวจเพิ่มเติมด้วยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดต่อไป