

مقایسه غلظت آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی در بیماران مننژیت سلی و غیر سلی

دکتر عباسعلی نیازی^۱ - دکتر بهزاد نارویی^۲ - دکتر علی مقتدری^۳ - دکتر رؤیا علوی نائینی^۴ - دکتر سعیده یعقوبی^۵ -
دکتر عبدالصمد شیخزاده^۶ - دکتر مصیب شهریار^۶

چکیده

زمینه و هدف: تشخیص مننژیت سلی به علت علائم بالینی متفاوتی که همخوانی با دیگر بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی دارد، مشکل می‌باشد. شروع درمان ضد سل اغلب به علت عدم وجود تست‌های آزمایشگاهی در دسترس و دقیق به تأخیر می‌افتد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه غلظت آدنوزین دامیناز (ADA)، در تشخیص مننژیت سلی از غیر سلی و تعیین نقطه برش (Cut off Point) آدنوزین دامیناز در مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران مبتلا به مننژیت سلی انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۴۲ بیمار مبتلا به مننژیت (۲۱ مورد مننژیت سلی و ۲۱ مورد مننژیت غیر سلی) بستری در بیمارستان‌های بوعلی، خاتم‌الانبیا (ص) و علی ابن ابیطالب (ع) زاهدان در سال ۱۳۸۶ انتخاب شدند. از هر یک از بیماران ۵ سی‌سی مایع مغزی نخاعی جهت بررسی سلول، قند، پروتئین، اسمیر و انجام کشت از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، اسمیر و کشت باکتری و نیز سنجش سطح آدنوزین دامیناز، گرفته شد و به آزمایشگاه ارسال گردید. سطح آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی در دو گروه مقایسه شد؛ سپس منحنی ROC برای تعیین نقطه برش مناسب رسم گردید.

یافته‌ها: در مجموع ۲۱ بیمار مبتلا به مننژیت سلی، شامل ۱۷ مرد (۸۱٪ موارد) و ۴ زن (۱۹٪ موارد) و ۲۱ بیمار مبتلا به مننژیت غیر سلی شامل ۱۴ مرد (۶۶٪ موارد) و ۷ زن (۳۴٪ موارد) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی به طور کاملاً معنی‌داری بین دو گروه متفاوت بود ($P < 0.0001$). نقطه برش مناسب برای تشخیص مننژیت سلی $10/5 \text{ U/L}$ به دست آمد. حساسیت و اختصاصیت در این سطح به ترتیب $80/95\%$ و $85/71\%$ بود.

نتیجه‌گیری: سطح آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی، در بیماران مننژیت سلی با استفاده از نقطه برش $10/5 \text{ U/L}$ ، در تشخیص مننژیت سلی در استان سیستان و بلوچستان می‌تواند مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: آدنوزین دامیناز؛ مایع مغزی نخاعی؛ مننژیت سلی؛ مننژیت غیر سلی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶ (۲): ۵۴-۶۰.

دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۱۶ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۴/۱۵ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۲۵

^۱ استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۲ نویسنده مسؤول؛ پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

آدرس: زاهدان - خیابان مصطفی خمینی ۱۹ - کوچه فرهنگ ۳ - پلاک ۱

تلفن: ۰۹۱۵۵۴۳۴۴۹۳. نمابر: ۰۵۴۱-۳۴۱۴۱۰۳. پست الکترونیکی: b_narouie@yahoo.com

^۳ دانشیار گروه آموزشی داخلی - اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۴ دانشیار گروه آموزشی عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۵ پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۶ فوق تخصص ریه؛ استادیار گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

مقدمه

عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع، ممکن است موجب مرگ بیمار یا عوارض غیر قابل برگشتی شوند؛ از این رو در بیماری‌های عصبی همیشه باید عفونت‌ها را در نظر داشت. مننژیت به معنی تهاجم عامل بیماری‌زا (باکتری، ویروس و ...) به پرده‌های مغز می‌باشد. مننژیت سلی شایع‌ترین فرم سل سیستم عصبی می‌باشد که توسط باسیل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌گردد (۱). مننژیت سلی معمولاً در اثر فعال شدن عفونت نهفته مایکوباکتریوم توبرکلوزیس روی می‌دهد. علائم و نشانه‌ها شامل تب، سردرد، کاهش وزن، استفراغ، سفتی گردن، دوپینی، ضعف و تشنج می‌باشد. تب و علائم تحریک مننژ شایع‌ترین یافته‌ها در معاینه فیزیکی به شمار می‌آیند (۲).

تشخیص مننژیت سلی به علت علائم بالینی متفاوتی که همخوانی با دیگر بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی مثل مننژیت باکتریایی یا ویروسی دارد، مشکل می‌باشد (۲). نتایج درمانی در مننژیت سلی تحت تأثیر مرحله‌ای از بیماری است که درمان آغاز می‌شود. شروع درمان ضد سل اغلب به علت عدم وجود تست‌های آزمایشگاهی در دسترس و دقیق به تأخیر می‌افتد. بیشتر تست‌های آزمایشگاهی که به طور معمول انجام می‌شوند، جهت تشخیص زودرس مننژیت سلی حساس نمی‌باشند (۳، ۱). آدنوزین‌دآمیناز* (ADA) آنزیمی است که جداسازی آمین[†] از آدنوزین را کاتالیز می‌کند. عملکرد فیزیولوژیک اصلی این آنزیم با تکثیر لنفوسیت‌ها مرتبط است و فعالیت آن به عنوان یک نشانگر ایمنی سلولی در بیماری‌هایی که پاسخ ایمنی وابسته به سلول وجود دارد، افزایش پیدا می‌کند. بر اساس یافته‌های مطالعات متعدد، تخمین سطح آدنوزین‌دآمیناز در مایع مغزی نخاعی[‡] (CSF) در تشخیص مننژیت سلی و افتراق آن از دیگر اختلالات

عصبی مفید است (۴-۶)؛ اما به هر حال نتایج متغیر است و یک مطالعه دیگر نشان داده است که آدنوزین‌دآمیناز در تشخیص مننژیت سلی ارزش محدودی دارد و در انواع دیگر مننژیت‌ها بویژه مننژیت باکتریایی نیز افزایش پیدا می‌کند (۲). در مطالعه Rohani و همکاران، سطح آدنوزین‌دآمیناز در مایع مغزی نخاعی، اختصاصیت کافی به عنوان یک آزمون تشخیصی جهت مننژیت سلی را ندارد، اما وقتی که در کنار علائم و نشانه‌های بیمار و دیگر ارزیابی‌های آزمایشگاهی قرار گیرد، به عنوان یک نشانگر سریع و دقیق تشخیصی جهت مننژیت سلی مفید می‌باشد (۷). در مطالعه‌ای که توسط Gambhir و همکاران با تعیین نقطه برش[§] ۸U/L انجام شد، حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۴۴٪ و ۷۵٪ به دست آمد (۸). در تحقیق Choish و همکاران، نشان داد که نقطه برش ۱۵U/L به عنوان یک شاخص مفید در تشخیص مننژیت سلی می‌باشد (۹).

در همه موارد مشکوک به مننژیت سلی، بایستی رنگ‌آمیزی اسید فاست* مایع مغزی نخاعی انجام شود، اما فقط در ۲۰٪ موارد، نتیجه مثبت می‌شود؛ اگرچه تکرار آزمایش میزان آن را افزایش می‌دهد. بیشتر اوقات تشخیص را می‌توان با کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در مایع مغزی نخاعی ثابت کرد؛ فرایندی که معمولاً به چند هفته زمان و مقدار زیادی از مایع مغزی نخاعی برای کسب حداکثر نتیجه نیاز دارد. کشت مایع مغزی نخاعی تا ۸۰٪ موارد تشخیصی است؛ با این حال، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز^{††} (PCR) نیز برای تشخیص مورد استفاده قرار گرفته است. در بررسی‌های تصویربرداری (CT و MRI)، ممکن است هیدروسفالی و تشدید غیرطبیعی جذب ماده حاجب در سیستم‌های تحتانی یا پاندمیا دیده شود (۱۰-۱۲). از آنجا که بیماری سل یک التهاب گرانولوماتوز می‌باشد، انتظار می‌رود مقدار آدنوزین‌دآمیناز افزایش یافته و با توجه به

§ Cut off Point

** Acid Fast Stain

†† Polymerase Chain Reaction

* Adenosine Deaminase

† Deamination

‡ Cerebrospinal Fluid

نمونه‌ها در داخل سرنگ یا لوله پلاستیکی بر روی یخ به آزمایشگاه ارسال می‌شد. در آزمایشگاه بلافاصله پس از سانتریفیوژ نمونه در دمای منفی ۲۰ درجه سانتیگراد، به مدت یک شب نگهداری و روز بعد سطح آدنوزین دآمیناز با استفاده از کیت آدنوزین دآمیناز ساخته شده توسط شرکت شیم آنزیم (ساخت ایران) با دستگاه اتوآنالیزر RA 1000 اندازه‌گیری می‌شد. واکنش بیوشیمیایی برای اندازه‌گیری در دو مرحله انجام می‌شود. در مرحله اول جداسازی آمین از آدنوزین انجام شده و آمونیاک آزاد می‌شود و در مرحله دوم آنزیم گلوتامات دهیدروژناز* در مجاورت فعال‌کننده‌های آلوستریک[†] خاص، کاتالیز می‌شود و بدین ترتیب سرعت کاهش جذب در طول موج ۳۴۰ نانومتر (تبدیل NADPH به NADP⁺) رابطه مستقیم با فعالیت (غلظت) آنزیم آدنوزین دآمیناز خواهد داشت. بعد از به دست آوردن میانگین آدنوزین دآمیناز در گروه‌های مختلف، با رسم منحنی ROC[‡]، نقطه برش آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت سلی تعیین گردید. در این مطالعه بیماران به دو گروه مننژیت سلی و غیرسلی تقسیم‌بندی شدند. حساسیت و اختصاصیت محاسبه شده و از آمار توصیفی جهت بیان میانگین، انحراف معیار، فراوانی و با توجه به نرمال بودن توزیع مقادیر آدنوزین دآمیناز، از آزمون تی جهت تعیین وجود یا عدم وجود اختلاف میانگین آدنوزین دآمیناز در بین دو گروه مننژیت سلی و غیر سلی استفاده شد.

یافته‌ها

در طی یک سال، ۴۲ بیمار مبتلا به مننژیت مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۱ مورد مننژیت سلی (۵۰٪) و ۲۱ مورد مننژیت غیر سلی، شامل ۱۱ مورد مننژیت ویروسی (۲۶/۲٪) و ۱۰ مورد مننژیت باکتریایی (۲۳/۸٪) بودند. ۲۱ بیمار مبتلا به مننژیت سلی، شامل ۱۷ مرد (۸۱٪ موارد) و ۴ زن (۱۹٪)

مقدار آن می‌توان با تعیین نقطه برش مناسب، بیماری سل را سریع تشخیص داد (۱۴،۱۳). اندازه‌گیری آدنوزین دآمیناز از سایر روش‌های تشخیصی که تاکنون برای سل استفاده می‌شود، بسیار ارزان‌تر و سریع‌تر می‌باشد (۱۶،۱۵).

با توجه به شیوع بالای سل در استان سیستان و بلوچستان، و اهمیت درمان سریع مننژیت سلی و عدم وجود تست‌های آزمایشگاهی دقیق و سریع، اهمیت تشخیص زودرس مننژیت سلی مسجل می‌شود. هدف عمده در این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی در دو گروه بیماران مبتلا به مننژیت سلی و غیر سلی و تعیین نقطه برش تشخیصی آدنوزین دآمیناز در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت سلی بوده است.

روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی (از نوع مقطعی) ۴۲ بیمار مبتلا به مننژیت (۲۱ مورد مننژیت سلی و ۲۱ مورد مننژیت غیر سلی) بستری در بیمارستان‌های بوعلی، خاتم‌الانبیا (ص) و علی‌ابن ابیطالب (ع) زاهدان در سال ۱۳۸۶ به روش متوالی در دسترس انتخاب شدند.

مبنای آزمایشگاهی تشخیص مننژیت، افزایش سطح پروتئین، شمارش سلولی، اسمیر و کشت مثبت مایع مغزی نخاعی بوده است که به طور معمول استفاده می‌شود. از تمامی بیماران با علائم بالینی مننژیت، ۵ سی‌سی مایع مغزی نخاعی جهت بررسی تعداد سلول، میزان قند، پروتئین، انجام اسمیر و کشت از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و اسمیر و کشت باکتری، و سنجش سطح آدنوزین دآمیناز گرفته شد و به آزمایشگاه ارسال گردید؛ سپس برای هریک از بیماران فرم اطلاعاتی شامل نام و نام خانوادگی، جنس، سن و تشخیص بیماری، تکمیل گردید؛ همچنین نتایج بررسی مایع مغزی نخاعی، اسمیر و کشت باکتری و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و سطح آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی پس از تهیه، به فرم‌ها افزوده شد.

* Glutamate Dehydrogenase Enzyme

† Allosteric Activator Enzymes

‡ Receiver Operator Characteristics

۹/۳۹±۵/۱۸ بود.

مقایسه میانگین آدنوزین دآمیناز در دو گروه مننژیت سلی و غیر سلی نشان داد که این میزان در گروه سلی بیشتر از غیر سلی است و این اختلاف در دو گروه کاملاً معنی دار بود ($P < 0.0001$). در این مطالعه، با توجه به منحنی ROC رسم شده (نمودار ۱)، نقطه برش مناسب جهت تشخیص مننژیت سلی $10/5 U/L$ محاسبه شده است. با در نظر گرفتن این مقدار، ۸۱٪ موارد در گروه مننژیت سلی بالای این عدد و ۱۹٪ موارد پایین این عدد بودند و در گروه مننژیت غیر سلی ۱۴/۵٪ موارد بالای این عدد و ۸۵/۵٪ موارد پایین این عدد بودند. حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۸۰/۹۵٪ و ۸۵/۷۱٪ به دست آمد.

موارد) و ۲۱ بیمار مبتلا به مننژیت غیر سلی شامل ۱۴ مرد (۶۶٪ موارد) و ۷ زن (۳۴٪ موارد) بودند. محدوده سنی در گروه مننژیت سلی، ۱۸ تا ۹۰ سال با میانگین $45/10 \pm 19/61$ ، مننژیت ویروسی، ۱۵ تا ۷۲ سال با میانگین $36/18 \pm 12/21$ و مننژیت باکتریایی ۱۵ تا ۶۲ سال با میانگین $34/30 \pm 13/89$ بود.

نتایج مربوط به آنالیز مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت سلی و غیر سلی (ویروسی، باکتریایی) به ترتیب در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی (U/L) در گروه مننژیت سلی $23/04 \pm 13/10$ ، گروه مننژیت ویروسی $9/66 \pm 7/21$ ، مننژیت باکتریایی $9/10 \pm 1/28$ و در کل گروه غیر سلی (ویروسی و باکتریایی)،

جدول ۱- شاخص‌های مرکزی و پراکندگی آنالیز مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت در گروه‌های مختلف

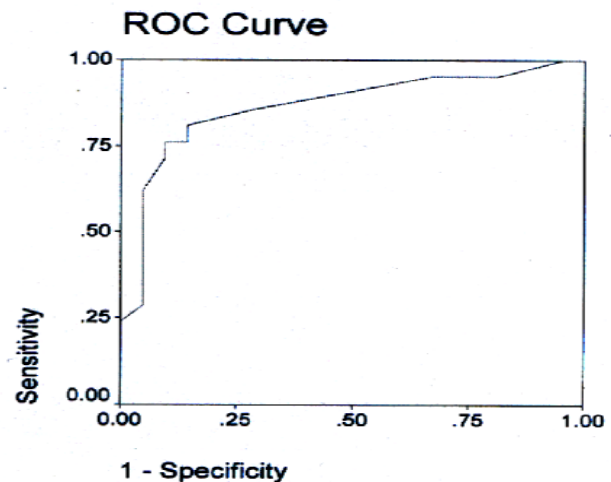
متغیر	گروه	مننژیت سلی	مننژیت ویروسی	مننژیت باکتریایی
گلبول سفید (mm^3)		$384/97 \pm 314/81$	$53/30 \pm 38$	$1372 \pm 1003/40$
		(۱۴۰۰-۰)	(۱۶۰-۶)	(۳۲۰۰-۷)
		۱۸۰	۱۰	۲۳۵
پلی مورف نوکلئر (mm^3)		$10/86 \pm 10/85$	$7/44 \pm 3/64$	$90/30 \pm 9/34$
		(۴۰-۰)	(۲۵-۰)	(۱۰۰-۷۰)
		۱۰	۵	۹۰
لنفوسیت (mm^3)		$74/86 \pm 32/82$	$96/36 \pm 7/44$	$9/70 \pm 9/34$
		(۱۰۰-۰)	(۱۰۰-۷۵)	(۳۰-۰)
		۸۰	۱۰۰	۱۰
گلبول قرمز (mm^3)		$10875/26 \pm 2792/71$	$50/06 \pm 32/27$	$2805/82 \pm 1033$
		(۵۰۰۰۰-۰)	(۱۶۰-۰)	(۹۰۰۰۰-۰)
		۴۲	۱۰	۱۰۰
پروتئین (mm^3)		$246/80 \pm 161/81$	$50/82 \pm 22/185$	$99/60 \pm 62/55$
		(۱۰۸۰-۱۸)	(۸۰-۱۷)	(۲۶۰-۱۵)
		۸۰	۴۵	۹۱
گلوکز (mm^3)		$38/67 \pm 22/41$	$71/27 \pm 48/69$	$26/90 \pm 19/19$
		(۹۸-۵)	(۲۱۱-۳۵)	(۶۵-۶)
		۳۴	۶۰	۲۵
آدنوزین دآمیناز (U/L)		$23/04 \pm 13/10$	$9/66 \pm 7/21$	$9/10 \pm 1/28$
		(۵۶-۶)	(۳۰-۵)	(۱۲-۸)
		۲۲	۷	۹

مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار، حداقل- حداکثر و میانه ارائه شده‌اند.

در مطالعه Kashyap و همکاران بر روی ۲۸۱ بیمار (۱۱۷ مورد مننژیت سلی، ۴۱ مورد مننژیت باکتریایی و ۱۹ مورد مننژیت ویروسی و ۱۰۴ مورد گروه شاهد که اختلال نورولوژیک غیر عفونی داشتند)، میانگین آدنوزین دآمیناز در مایع مغزی نخاعی (U/L) در گروه‌های مننژیت سلی، غیرسلی و کنترل به ترتیب $۱۴/۳۱ \pm ۳/۸۷$ ، $۹/۲۵ \pm ۲/۱۴$ و $۲/۷۱ \pm ۱/۹۶$ بود. نقطه برش آدنوزین دآمیناز برای مننژیت سلی $۱۱/۳۹$ U/L به دست آمد که با در نظر گرفتن این مقدار، حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۸۲% و ۸۳% بود (۲).

در مطالعه Prasad و همکاران بر روی ۲۹ مورد مننژیت سلی، ۱۵ مورد مننژیت باکتریایی، ۱۲ مورد مننژیت آسپتیک و ۲۰ مورد گروه شاهد انجام شد، میانگین آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی (U/L) در گروه‌های مننژیت سلی، باکتریایی، آسپتیک و کنترل به ترتیب $۶/۴۳$ ، $۱/۸۹$ ، $۰/۹$ ، $۰/۶۴$ و حساسیت و اختصاصیت این تست برای تشخیص مننژیت سلی با نقطه برش بیشتر از $۳/۳۰$ U/L به ترتیب ۱۰۰% و $۹۷/۸\%$ گزارش شد (۴).

در مطالعه Rohani و همکاران نیز با در نظر گرفتن نقطه برش ۹ U/L، اختصاصیت $۸۷/۶\%$ برای مننژیت غیرسلی به دست آمد که تا حدودی مشابه نتایج حاصل از این تحقیق می‌باشد. این مطالعه نشان داد که میزان آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی اختصاصیت کافی به عنوان یک آزمون تشخیصی جهت مننژیت سلی را ندارد، اما وقتی که در کنار سایر علائم و نشانه‌های بیمار و دیگر آزمون‌های تشخیصی قرار گیرد، به عنوان یک نشانگر سریع و دقیق تشخیصی جهت مننژیت سلی مفید می‌باشد (۷). در مطالعه‌ای که توسط Gambhir و همکاران انجام شد، با در نظر گرفتن نقطه برش ۸ U/L، حساسیت و اختصاصیت به ترتیب ۴۴% و ۷۵% به دست آمد (۸). در مطالعه Choi و همکاران بر روی چهار گروه مورد مطالعه (۳۶ مورد مننژیت سلی، ۱۳۰ مورد مننژیت ویروسی، ۹ مورد مننژیت باکتریایی و ۷ مورد مننژیت کریپتوکوکال)، میانگین آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی



نمودار ۱- منحنی ROC برای تعیین نقطه برش مناسب در تشخیص مننژیت سلی به وسیله آدنوزین دآمیناز مایع مغزی نخاعی

بحث

در این مطالعه متوسط سطح آدنوزین دآمیناز در گروه مننژیت سلی $۲۳/۰۴$ U/L و همچنین نقطه برش مطلوب جهت تشخیص مننژیت سلی $۱۰/۵$ U/L به دست آمد که نسبت به اغلب مطالعات انجام شده در سایر کشورها پایین تر می‌باشد.

مقایسه میانگین آدنوزین دآمیناز در دو گروه مننژیت سلی و غیرسلی نشان داد که این میزان در گروه سلی بیشتر از غیرسلی است و این اختلاف در دو گروه کاملاً معنی دار بود. نتایج درمانی در مننژیت سلی تحت تأثیر مرحله‌ای از بیماری است که درمان آغاز می‌شود. شروع درمان ضد سل اغلب به علت عدم وجود تست‌های آزمایشگاهی در دسترس و دقیق به تأخیر می‌افتد (۳،۱). مطالعات متعدد نشان داده که تخمین میزان آدنوزین دآمیناز در مایع مغزی نخاعی در تشخیص مننژیت سلی و افتراق آن از دیگر اختلالات عصبی مفید است (۴-۶)؛ اما به هر حال نتایج متغیر است و یک مطالعه دیگر نشان داده است که آدنوزین دآمیناز در تشخیص مننژیت سلی ارزش محدودی دارد و در انواع دیگر مننژیت‌ها بویژه مننژیت باکتریایی نیز افزایش می‌یابد (۷).

توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌شود آدنوزین دآمیناز در جوامع مختلف به گونه‌ای متفاوت تفسیر شود و تعیین یک نقطه برش واحد، کارایی لازم برای تشخیص مننژیت سلی در همه جوامع را ندارد و لازم است در هر منطقه جغرافیایی مطالعه‌ای به این منظور صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و همکاران آزمایشگاه توحید زاهدان، کمیته تحقیقات دانشجویی و مرکز توسعه تحقیقات بالینی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند.

(U/L) در چهار گروه مننژیت سلی، مننژیت ویروسی، مننژیت باکتریایی و مننژیت کریپتوکوکال به ترتیب $۱۲/۷۶ \pm ۷/۵۳$ ، $۲/۵۸ \pm ۲/۳۷$ ، $۷/۳۸ \pm ۳/۲۷$ و $۷/۲۴ \pm ۴/۳۸$ گزارش شد؛ همچنین این مطالعه نشان داد که نقطه برش $۱۵U/L$ به عنوان یک شاخص در تشخیص مننژیت سلی کمک‌کننده می‌باشد (۹).

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، میانگین آدنوزین دآمیناز در مایع مغزی نخاعی (U/L) دو گروه مننژیت سلی و غیرسلی به ترتیب $۲۳/۰۴ \pm ۱۳/۱۰$ و $۹/۳۹ \pm ۵/۱۸$ بود که اختلاف واضح و معنی‌داری وجود داشت ($P < ۰/۰۰۰۱$). نقطه برش مطلوب جهت تشخیص مننژیت سلی $۱۰/۵U/L$ به دست آمد. با

منابع:

- 1- Eintracht S, Silber E, Sonnenberg P, Koornhof HJ, Saffer D. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA(2)) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69 (1): 137-138.
- 2- Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2006; 3: 5.
- 3- Sütlaş PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbaş D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003; 31(6): 387-391.
- 4- Prasad R, Kumar A, Khanna BK, Mukerji PK, Agarwal SK, Kumar A, et al. Adenosine deaminase activity in cerebro-spinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis. *Ind J Tub*. 1991; 38 (9): 99-102.
- 5- Baro M, Acevedo L, Lagos M.E. Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for diagnosis of meningeal tuberculous: 4 years experience at a public hospital. *J Rev Med Chil*. 1996; 124 (3): 319-326.
- 6- Pettersson T, Klockars M, Weber TH, Somer H. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis*. 1991; 23 (1): 97-100.
- 7- Rohani MY, Cheong YM, Rani JM. The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Malays J Pathol*. 1995; 17 (2): 67-71.
- 8- Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47 (2): 192-194.
- 9- Choi SH, Kim YS, Bae IG, Churg JW, Lee MS, Kang JM, et al. The possible role of cerebrospinal fluid Adenosine deaminase activity in diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002; 104 (1): 10-15.
- 10- Azizi F, Hatami H. *Epidemiology and Control of Common Diseases in Iran*. 2nd ed. Tehran: Teimoorzadeh Publication; 2001. [Persian]
- 11- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Infectious Diseases*. Translated by: Mohaghegh Montazeri S, Farhoodi B. 1st ed. Tehran. Teimoorzadeh Publication: 2005. [Persian]

- 12- Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. *Clinical Neurology*. Translated by: Bigvand Shahrooz F. 1st ed. Tehran: Nasle Farda Publication: 2002. [Persian]
- 13- Yagawa K, Okamura J. Role of adenosine deaminase in activation of macrophages. *Infect Immun*. 1981; 32 (1): 394-397.
- 14- Andreasyan NA, Hairapetian HL, Sargisova YG, Mardanyan SS, Badalyan LT, Khanoyan AS. Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis. *Med Sci Monit*. 2002; 8 (10): CR708-712.
- 15- Andreasyan NA, Hairapetyan HL, Sargisova YG, Mardanyan SS. ADA2 isoform of adenosine deaminase from pleural fluid. *FEBS Lett*. 2005; 579 (3): 643-647.
- 16- Valdés L, San José E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*. 1996; 9 (4): 747-751.

Comparison of cerebrospinal fluid adenosine deaminase concentration of tuberculous and non-tuberculous meningitis

A.A. Niazi¹, B. Narouie², A. Moghtaderi³, R. Alavi Naeini⁴, S. Yaghobi⁵,
A.S. Sheikhzadeh⁵, M. Shahriar⁶

Background and Aim: Diagnosis of tuberculous meningitis is difficult because of its non-specific clinical presentations which may be confused with other disorders of central nervous system. The initiation of anti-TB medication can often be delayed because of lack of available laboratory tests. This study was aimed at evaluating the adenosine deaminase (ADA) concentration in differentiating tuberculous meningitis from non-tuberculous meningitis to determine the cut-off point of ADA in the cerebrospinal fluid (CSF) of tuberculous meningitis patients.

Materials and Methods: In this descriptive-analytical study, 42 meningitic patients (21 patients with tuberculous meningitis and 21 with non-tuberculous meningitis) admitted to Boali, Khatam al anbia and Ali ebne Abitaleb hospitals in Zahedan between 2006 and 2007 were selected. From each patient 5 ml of CSF was taken and sent to laboratory to analyze ADA concentration, cells, blood sugar, protein, smear and culturing of Mycobacterium tuberculosis. ADA concentration of CSF in TB meningitic patients was compared with that of non-TB meningitis patients. By using receiver operator characteristics curve (ROC), the optimal Cut-off point for tuberculous meningitis was determined.

Results: Out of 21 patients with TB meningitis, 17 (81%) were males and 4 (19%) females; and out of 21 patients with non-TB meningitis 14 (66%) were males and 7 (34%) were females. There was a statistically significant difference ($P < 0.0001$) between mean of ADA levels in CSF among the TB and non-TB meningitic patients. The cut off value for the diagnosing of TB meningitis was 10.5 U/L with a sensitivity of 80.95% and specificity of 85.71%.

Conclusion: This study demonstrated that ADA concentration in the CSF of TB meningitis patients, using a cut off value 10.5 U/L, can be useful in diagnosing of TB meningitis in Sistan and Balochestan province.

Key Words: Cerebrospinal fluid (CSF); Adenosine deaminase (ADA); Tuberculous meningitis; Non tuberculous meningitis

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (2): 54-60.

Received: 5.2.2008 Last Revised: 5.7.2008 Accepted: 15.7.2008

¹ Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan Iran.

² Corresponding Author; General Physician, Zahedan University of Medical Sciences, Clinical Research Development Center, Zahedan Iran.

³ Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan Iran.

⁵ General Physician, Zahedan University of Medical Sciences, Clinical Research Development Center, Zahedan Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan Iran