

## Original Article

# Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase Enzyme in Tuberculosis Meningitis

Parviz Saleh , Yousef Ahmadi\* 

Department of Infectious and Tropical Disease, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: dr\_yousef.ahmadi@yahoo.com

Received: 27 December 2018    Accepted: 16 January 2019    First Published online: 20 May 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2):81-88

## Abstract

**Background:** Tuberculosis is still considered as one of the major health-care problems in our country and affects annually population of 10 to 20 million TB patients. The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase enzyme in tuberculosis meningitis.

**Methods:** A total of 67 patients were included in the study based on CSF criteria that were suspected to cause saline meningitis. When performing LP, a 2-cc of CSF fluid was taken to measure the level of ADA fluid in the CSF. The level of ADA liquid CSF was measured using kinetic spectrophotometry.

**Results:** Highest ADA values in patients with TB meningitis ( $25.57 \pm 19.63$  IU/L) and the lowest ADA values in neuro-brucellosis meningitis ( $2.50 \pm 0.57$  IU/L). The amount of Cutoff Point was ADA in detecting TB meningitis with a sensitivity of 81.1% and specificity of 76.5%, equal to 9.68 IU.

**Conclusion:** ADA levels of cerebrospinal fluid in cases of TB meningitis, compared to non-TB meningitis, with a high sensitivity and specificity increase and is a simple and inexpensive diagnostic procedure, along with other diagnostic methods for the rapid diagnosis of TB meningitis.

**Keyword:** Adenosine Deaminase, Cerebrospinal Fluid, TB Meningitis, Bacterial Meningitis, Viral Meningitis

**How to cite this article:** Saleh P, Ahmadi Y. [Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase Enzyme in Tuberculosis Meningitis]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2):81-88. Persian.

## مقاله پژوهشی

### ارزش تشخیصی آنزیم آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی در مننژیت سلی

پرویز صالح<sup>۱</sup>، یوسف احمدی<sup>۱\*</sup>

گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
\* نویسنده مسوول: ایمیل: dr\_yousef.ahmadi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۰۶ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲۶ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۲/۳۰  
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، خرداد و تیر ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۸۱-۸۸

#### چکیده

**زمینه:** توبرکلوزیس یا همان سل هنوز به عنوان یکی از معضلات مهم بهداشتی-درمانی در کشور ما محسوب می‌شود و سالانه به جمعیت بیماران مبتلا به سل ۱۰ تا ۲۰ میلیون نفر افزوده می‌شود. در این مطالعه سعی بر این بود تا ارزش تشخیصی آنزیم آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی در مننژیت سلی تعیین گردد.

**روش کار:** ۶۷ مورد از بیماران بر اساس معیارهای CSF که مشکوک به مننژیت سلی بودند وارد مطالعه شدند. هنگام انجام LP برای انجام بررسی مایع مغزی- نخاعی بیماران، ۲ سی‌سی از مایع CSF برای اندازه‌گیری سطح ADA مایع CSF اخذ شد. سطح ADA مایع CSF با استفاده از روش اسپکتروفتومتری کینتیک اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** بیشترین مقادیر اندازه‌گیری شده ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز  $14/63 \pm 20/57$  IU/L و کمترین مقادیر اندازه‌گیری شده ADA در مننژیت نوروبروسلوزیس  $2/50 \pm 0/57$  IU/L مشاهده شد. مقدار ADA Cutoff Point در تشخیص مننژیت توبرکلوز با حساسیت ۸۱/۱ درصد و اختصاصیت ۷۶/۵ درصد برابر ۹/۶۵ IU بود.

**نتیجه‌گیری:** سطوح ADA مایع مغزی نخاعی در موارد مننژیت توبرکلوزی در مقایسه با مننژیت غیرتوبرکلوزی با حساسیت و اختصاصیت خوبی افزایش پیدا می‌کند و یک روش تشخیصی ساده و ارزان در کنار سایر روش‌ها برای تشخیص سریع مننژیت توبرکلوزی می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** آدنوزین دامیناز، مایع مغزی نخاعی، مننژیت سلی، مننژیت باکتریال، مننژیت ویرال

نحوه استناد به این مقاله: صالح پ، احمدی ی. ارزش تشخیصی آنزیم آدنوزین دامیناز مایع مغزی نخاعی در مننژیت سلی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۸۱-۸۸

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

توبرکلوزیس یا همان سل، هنوز به عنوان یکی از معضلات مهم بهداشتی-درمانی در کشور ما محسوب می‌شود. بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی حدود ۲ میلیارد نفر در سراسر دنیا به میکروب توبرکلوزیس آلوده شده‌اند و سالانه به جمعیت بیماران مبتلا به سل ۱۰ تا ۲۰ میلیون نفر افزوده می‌شود. بسیار قابل توجه می‌باشد که ۹۵ درصد از این موارد در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود (۱). از این رو سل یکی از عوامل عمده مرگ و میر در کشورهای جهان سوم محسوب می‌گردد. سالانه حدود ۱۳ میلیون کودک در سراسر دنیا به بیماری توبرکلوزیس مبتلا می‌شوند و نیز سالانه ۴۵۰ هزار کودک به دلیل بیماری سل فوت می‌کنند. شایع‌ترین تظاهر بیماری توبرکلوزیس، فرم ریوی آن می‌باشد. فرم خارج ریوی بیماری سل در کودکان شایع‌تر از بالغین بوده و یک سوم از موارد سل را در بر می‌گیرد. شایع‌ترین نواحی ابتلای خارج ریه به ترتیب شیوع، شامل غدد لنفاوی، پلور، دستگاه ادراری تناسلی، استخوان‌ها و مفاصل، مننژ و پریتون می‌باشد (۲). مننژیت سلی در کودکان شدیدترین عارضه سل قلمداد شده و بر اساس گزارشات مختلف از سراسر دنیا آمار آن متفاوت و مورتالیته آن از ۰/۳ تا ۲۲ درصد گزارش شده است (۱). مننژیت سلی غالباً در نتیجه پاره شدن توبرکول ساب اپاندیمال به داخل فضای ساب آراکنوئید ایجاد می‌شود. گرفتاری مننژ اغلب در قاعده مغز بارزتر بوده و در موارد طول کشیده ایجاد توده ژلاتینی می‌کند که به پونز و اعصاب بینایی و کیاسمای اپتیک انتشار می‌یابد. در موارد مزمن نسوج فیروزه، اعصاب کرانیال را تحت فشار قرار می‌دهد. همچنین واسکولیت شراین و وریدهای لوکال منجر به آنوریسم، ترومبوز و انفارکتوس‌های هموراژیک فوکال می‌گردد (۳). علیرغم پیشرفت‌های مهمی که در زمینه تشخیص و درمان بیماری توبرکلوزیس و بخصوص مننژیت سلی صورت گرفته است هنوز این بیماری با میزان مرگ و میر و عوارض فراوانی همراه می‌باشد. تشخیص سریع بیماری از مورتالیته بالای آن (۱۰ تا ۳۰ درصد) کاسته و مانع ایجاد عوارض عصبی ماندگار بیماری می‌گردد (۴). روش‌هایی که در حال حاضر جهت تشخیص بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد هر کدام دارای مزایا و معایبی می‌باشد. روش PCR و GLC (کروماتوگرافی مایع گاز) که از حساس‌ترین روش‌های تشخیصی می‌باشد، به علت گران قیمت بودن و تحقیقاتی بودن در دسترس عموم نمی‌باشند. اسمیر مستقیم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در مایع مغزی نخاعی در کمتر از ۱۰ درصد موارد مثبت می‌شود (۶-۱۰) و کشت علی‌رغم حساسیت بسیار خوب آن، بعد از ۴ تا ۸ هفته قابل دستیابی می‌باشد (۶، ۷). آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) آنزیمی است که در مسیر سنتز مستقیم پورین دخالت می‌کند و آدنوزین ناشی از مصرف غیرقابل برگشت را به اینوزین و آمونیاک تبدیل می‌کند (۱۱). این آنزیم

برای فعالیت و تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها ضروری می‌باشد. غلظت سرمی ADA در بیماری‌هایی که پاسخ ایمنی سلول، پاسخ غالب بدن می‌باشد، افزایش می‌یابد (۸، ۹). افزایش این آنزیم به عنوان یک مایع تشخیصی در مایع پلور در پلورزی سلی بخوبی بررسی شده است. همچنین تعیین افزایش این آنزیم در مایع CSF و استفاده از آن به عنوان یک معیار تشخیصی سریع جهت مننژیت سلی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به اینکه مننژیت سلی یک بیماری مهم بوده و عدم تشخیص و درمان به موقع می‌تواند سبب ایجاد عواقب جدی در بیماران گردد و همچنین در دسترس بودن یک روش تشخیصی نسبتاً سریع می‌تواند در برخورد با این بیماران کمک شایانی کند، بنابراین با در نظر گرفتن اینکه بررسی سطح ADA در مایع مغزی نخاعی، یک روش نسبتاً سریع و در دسترس پیشنهادی برای ارزیابی مننژیت توبرکلوزی می‌باشد، و با توجه به اینکه در مطالعات صورت گرفته نتایج مشخصی در ارتباط با حساسیت و ویژگی این تست در Cut of point‌های گزارش شده، موجود نمی‌باشد (۱۲)، بنابراین بر آن شدیم تا مطالعه‌ای با هدف مقایسه سطح فعالیت آنزیم ADA-CSF در انواع مننژیت انجام دهیم.

## روش کار

تمام بیماران مشکوک مبتلا به مننژیت سلی، مننژیت آسپتیک، مننژیت باکتریال، و نوروبروسلوزیس که در مرکز آموزشی درمانی امام رضا و سینا دانشگاه علوم پزشکی تبریز در طول سال ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۷ به مدت سه سال بستری شده‌اند، وارد مطالعه شدند و سطح آنزیم ADA در این بیماران برای تعیین نوع بیماری و روش‌های درمانی مورد نیاز چک شد. با توجه به تعداد بیماران بستری مشکوک مبتلا به مننژیت سلی، مننژیت آسپتیک، مننژیت باکتریال، و نوروبروسلوزیس به تعداد تقریبی ۷۰ مورد در سال، حجم نمونه اولیه مطالعه حاضر به تعداد تقریبی ۷۰ مورد در نظر گرفته شد. با توجه به ماهیت توصیفی تحلیلی مطالعه حاضر جمع‌آوری نمونه‌ها، به صورت تمام شماری و نمونه‌گیری در دسترس انجام گرفت. با در نظر گرفتن معیارهای ورود به مطالعه و خروج از آن، پس از شرح هدف از انجام مطالعه و نحوه اجرای آن به بیماران و یا خانواده آن‌ها، ۲۱۴ نفر از بیمارانی که مشکوک به مننژیت سلی، مننژیت آسپتیک، مننژیت باکتریال، و نوروبروسلوزیس می‌باشند و از فروردین سال ۱۳۹۴ لغایت مهر ۱۳۹۷ در بیمارستان امام رضا و سینا دانشگاه علوم پزشکی تبریز بستری می‌باشند، وارد مطالعه گردیدند. سپس بر اساس بررسی CSF تعداد ۶۷ بیمار مشکوک به مننژیت TB وارد مطالعه شدند و اطلاعات بیماران از پرونده بستری آن‌ها استخراج گردید. هنگام انجام LP برای بررسی مایع مغزی-نخاعی بیماران ۲ سی‌سی از مایع CSF برای اندازه‌گیری

۲ مورد مقادیر ADA پایین داشتند). در مطالعه حاضر میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر آدنوزین دامیناز (ADA) به تفکیک انواع مننژیت در جدول ۲ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می شود بیشترین مقادیر اندازه گیری شده ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز و کمترین مقادیر اندازه گیری شده ADA در مننژیت نوروبروسلوزیس مشاهده شد. تفاوت آماری معنی داری بین مقادیر ADA و گروه های مورد مطالعه مشاهده شد ( $P=0/001$ ).

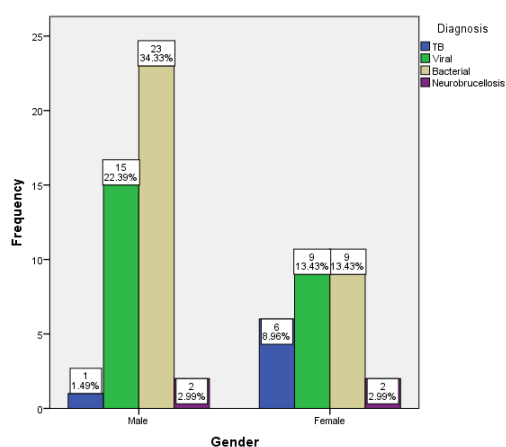
جدول ۱: میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران مورد مطالعه به تفکیک

دسته بندی	میانگین $\pm$ انحراف معیار (کمترین - بیشترین) (سال)	P-value
مننژیت توبرکلوز	۴۴/۵۷ $\pm$ ۱۴/۰۴ (۶۸-۳۰)	۰/۶۴۷
مننژیت باکتریال	۵۰/۳۸ $\pm$ ۱۱/۱۱ (۶۸-۳۴)	
مننژیت ویرال	۴۸/۸۲ $\pm$ ۱۱/۷۴ (۶۷-۳۲)	
سایر موارد مننژیت	۵۷ $\pm$ ۸۳/۱۱ (۶۹-۳۱)	

جدول ۲: میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر آدنوزین دامیناز (ADA) به تفکیک انواع مننژیت

گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P-value
مننژیت توبرکلوز	۲۰/۵۷ $\pm$ ۱۴/۶۳ IU	۰/۰۰۱
مننژیت باکتریال	۸/۶۲ $\pm$ ۴/۸۴ IU	
مننژیت ویرال	۴/۱۲ $\pm$ ۲/۱۳ IU	
مننژیت نوروبروسلوزیس	۲/۵۰ $\pm$ ۰/۵۷ IU	

در جهت تعیین ارزش تشخیصی اندازه گیری مقادیر ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز، از ROC Curve (نمودار ۱) به همراه تعیین حساسیت و اختصاصیت استفاده شد که نتایج به دست آمده در نمودار ۲ نشان داده شده است. مقدار مساحت زیر منحنی (AUC) برابر ۰/۸۵۸ با  $P=0/001$  بود. با توجه به اطلاعات به دست آمده مقدار Cutoff Point مقادیر ADA در تشخیص مننژیت توبرکلوز با حساسیت ۸۱/۱ درصد و اختصاصیت ۷۶/۵ درصد برابر ۹/۶۵ IU بود.



نمودار ۱: فراوانی انواع مننژیت در بیماران مورد مطالعه به تفکیک جنسیت

سطح ADA مایع CSF اخذ شد. سطح ADA مایع CSF با استفاده از روش اسپکتروفتومتری کینتیک اندازه گیری شد. بیماران در طول مدت زمان بستری در بخش مراقبت های معمول بخش را دریافت کردند و هیچگونه مداخله تشخیصی و درمانی اضافی برای بیماران انجام نشد. پروسه تصادفی کردن بیماران با استفاده از نرم افزار آنلاین <http://www.graphpad.com> صورت گرفت. در مطالعه حاضر، انجام نمونه گیری برای اندازه گیری سطح ADA مایع مغزی نخاعی، همزمان با انجام LP معمول برای بررسی احتمال مننژیت مرسوم در بخش صورت گرفت، و بیمار متحمل انجام LP مجدد نشد. داده های حاصله با استفاده از نرم افزار تحلیل آماری SPSS version 16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای هدف اختصاصی اول و هدف اختصاصی دوم داده ها به صورت آمار توصیفی  $Mean \pm SD$ ، و حداقل، و حداکثر گزارش شدند. برای هدف اختصاصی سوم، توزیع نرمال داده های کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی (جنسیت بیماران) از آزمون آماری Chi-Square (و در موارد لازم Fisher's exact Test) استفاده شد. و برای مقایسه متغیرهای کمی (سن بیماران، و سطح ADA در مایع CSF) در بین انواع مننژیت، آزمون Independent t Test یا Mann Whitney U Test مورد استفاده قرار گرفت و سطح معنی داری  $P > 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۶۷ بیمار وارد مطالعه شدند. پس از تحلیل اطلاعات به دست آمده، بیماران مورد مطالعه بر حسب نوع مننژیت در ۴ دسته بندی کلی مننژیت توبرکلوز، باکتریال، ویرال و سایر موارد مننژیت مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران مورد مطالعه به تفکیک در جدول ۱ نشان داده شده است. در بررسی حاضر از ۲۱۴ بیمار جمع آوری شده در طول مدت مطالعه، تعداد ۶۷ مورد با شک به مننژیت TB بر اساس CSF مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۶۰ مورد (۸۹/۵۵ درصد) Lymph Dominant و ۷ مورد (۱۰/۴۵ درصد) PMN Dominant با گلوکز کاهش یافته بودند. از ۶۰ مورد بیمار با نتیجه Lymph Dominant، ۱۴ بیمار (۲۳/۳۳ درصد) که ADA بالا نیز داشتند، درمان TB دریافت کردند. برای ۷ مورد PMN Dominant با گلوکز کاهش یافته مجدداً LP و بررسی CSF انجام شد. با توجه به نتیجه به دست آمده، ۳ مورد (۴۲/۸۵ درصد) Lymph Dominant تغییر یافته بوده (که در بررسی انجام شده یک مورد مقادیر ADA بالا و دو مورد مقادیر ADA پایین داشتند که این دو مورد، مورد درگیری سل ریوی بوده و اسامیر مثبت TB داشتند) و ۴ مورد (۵۷/۱۵ درصد) PMN Dominant بودند و تشخیص مننژیت باکتریال داشتند (که ۲ مورد مقادیر ADA بالا و

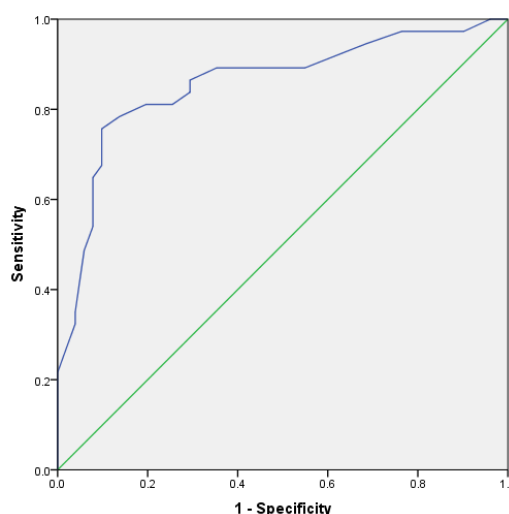
جمله این روش‌ها محسوب می‌شود. نقش سایتوکاین‌ها و آنزیم آدنوزین دامیناز در تشخیص انواع التهاب تایید شده است و غلظت آن در محل التهاب نسبت به سطوح سرمی شاخص بهتری از شدت بالینی بیماری محسوب می‌شود (۱۷، ۱۸). با توجه به میزان بالای مورتالیت و آسیب‌های ثانویه که به دنبال مننژیت توبرکلوز ایجاد می‌شود، به یک تست سریع و با حساسیت و دقت بالا برای تشخیص سریع این بیماری نیاز است (۱۹). تعدادی از مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در تشخیص سریع، اندازه‌گیری مایع مغزی نخاعی دقت بیشتری نسبت به PCR دارد (۲۰).

به علل مختلفی مقادیر تشخیصی ADA در مایع مغزی نخاعی در مطالعات مختلف اندازه‌گیری شده است و مقادیر به دست آمده به طور معنی داری در گروه بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوزی بیشتر از بیماران مبتلا به مننژیت ویرال و باکتریال به دست آمده است (۲۱، ۲۲).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ توسط Choi و همکاران انجام شد، با حساسیت ۸۳ درصد و اختصاصیت ۹۵ درصد مقدار Cut off ADA برابر ۷ IU/L برای تشخیص مننژیت توبرکلوزی به دست آمد (۲۳). در مطالعه Lopez و همکاران در سال ۱۹۹۵ نیز مقدار Cut off ADA بالای ۱۰ IU/L با حساسیت ۴۸ درصد و اختصاصیت ۱۰۰ درصد به دست آمد (۲۴).

در مطالعه حاضر تعداد ۶۷ بیمار مبتلا به مننژیت در چهار گروه مننژیت توبرکلوزی، باکتریال، ویرال و سایر موارد مننژیت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در مطالعه حاضر بیشترین مقادیر اندازه‌گیری شده ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز (۱۴/۶۳ IU) و کمترین مقادیر اندازه‌گیری شده ADA در مننژیت نوروبروسلوزیس برابر (۲/۵۰ ± ۰/۵۷ IU) مشاهده شد. همچنین مقدار ADA در مننژیت باکتریال برابر ۴/۸۴ ± ۰/۶۲ و در مننژیت ویرال برابر ۲/۱۳ ± ۰/۴۲ بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین مقادیر ADA و گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). همچنین در بررسی حاضر مقدار Cutoff Point مقادیر ADA در تشخیص مننژیت توبرکلوز با حساسیت ۸۱/۱ درصد و اختصاصیت ۷۶/۵ درصد برابر ۹/۶۵ IU بود.

در مطالعه‌ای که توسط Chander و همکاران در سال ۲۰۱۳ در زمینه مقایسه مقادیر آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) در مننژیت توبرکلوز و غیرتوبرکلوز اندازه‌گیری شد و تعداد ۲۸ بیمار مبتلا به مننژیت سلی و ۲۲ بیمار مبتلا به مننژیت غیر سلی مورد مطالعه قرار گرفتند. با توجه به اطلاعات به دست آمده در این مطالعه، همسو با مطالعه ما مقدار ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز برابر ۶/۲۴ IU/L ± ۱۶/۴۶ و در بیماران مبتلا به مننژیت غیرتوبرکلوز برابر ۵/۱۳ ± ۲/۹۶ IU/L بود؛ که به طور معنی‌داری میزان ADA در مننژیت توبرکلوز بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین در این مطالعه همسو با مطالعه ما مقدار Cut off ADA بالاتر از



نمودار ۲: ROC Curve مربوط به ارزش تشخیصی اندازه‌گیری مقادیر ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز

در بررسی حاضر در مقایسه مقادیر اندازه‌گیری شده ADA بین دو جنس تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۰۵۷). با توجه به نتایج به دست آمده، مقدار اندازه‌گیری شده ADA در جنس مذکر برابر ۱۰/۶۶ ± ۶/۶۶ IU و در جنس مونث برابر ۱۱/۵۷ ± ۹/۰۵ IU بود.

## بحث

مننژیت نوعی عفونت وخیم دستگاه عصبی مرکزی است که با عوارض شدید و پایدار و مرگ و میر بالا همراه می‌باشد. مننژیت بر اساس عوامل ایجاد کننده به دو نوع سپتیک با علت باکتریایی و آسپتیک با سایر علل تقسیم می‌شود. مننژیت باکتریایی از جمله بیماری‌های بسیار پر عارضه بوده و در ۵-۲ درصد موارد منجر به مرگ می‌شود. برای جلوگیری از ایجاد عوارض و کاهش مرگ و میر در مبتلایان به مننژیت باکتریایی، درمان آنتی‌بیوتیکی فوری و مناسب ضرورت دارد (۲، ۱۳، ۱۴). تشخیص به موقع مننژیت می‌تواند موارد پرخطر و نیازمند مراقبت‌های حمایتی خاص را از انواع مننژیت به نسبت کم عارضه تفکیک نماید و به محدود کردن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های غیرضروری و بستری شدن در بیمارستان کمک کند (۱۵). افتراق بین این دو نوع مننژیت به دلیل تشابه علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و به ویژه تجویز آنتی‌بیوتیک در زمان پذیرش بیماران و قبل از کشت مایع مغزی نخاعی مشکل است (۱۶). کشت مایع مغزی نخاعی به عنوان روش قطعی تشخیصی در مبتلایان به مننژیت، مستلزم دسترسی به امکانات لازم و صرف زمان طولانی است (۲، ۱۴).

علاوه بر کشت عامل بیماری، امروزه روش‌های تشخیصی جدید تحت مطالعه قرار گرفته‌اند که اندازه‌گیری سطح برخی سایتوکاین‌ها (به عنوان واسطه برای پاسخ ایمنی) و آنزیم‌ها، از

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که سطوح ADA مایع مغزی نخاعی در موارد مننژیت توبرکلوزی در مقایسه با مننژیت غیرتوبرکلوزی با حساسیت و اختصاصیت خوبی افزایش پیدا می‌کند. این تست، یک روش تشخیصی ساده و ارزان در کنار سایر روش‌های تشخیصی برای تشخیص سریع مننژیت توبرکلوزی می‌باشد.

## قدردانی

طرح حاضر نتیجه پایان نامه تخصصی رشته بیماری‌های عفونی و گرمسیری می‌باشد که با کد ۵۷۷۲۷ در سامانه پایان‌نامه‌های دانشگاه علوم پزشکی تبریز ثبت گردیده است. نویسندگان از حوزه معاونت پژوهشی و فناوری به دلیل فراهم کردن امکانات اجرای مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

## ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر با کد اخلاقی IR.TBZMED.REC.1397.029 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است. فرایندهای بکار رفته منطبق با استانداردهای اخلاقی کمیته مسئول در رابطه با آزمایش‌های انسانی (موسسه‌ای و ملی) و همچنین بیانیه هلسینکی در سال ۱۹۷۵ (بازبینی شده در سال ۲۰۰۸) بوده است. اگر شبهه‌ای در قبال اینکه آیا تحقیق انجام گرفته با بیانیه هلسینکی مطابقت دارد. بیماران، پس از شرح هدف از انجام مطالعه و نحوه انجام آن، و اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از خود بیمار و یا بستگان درجه ۱ بیمار (در صورت عدم هوشیاری مناسب بیمار) وارد مطالعه شدند. همچنین در مطالعه حاضر هیچگونه هزینه اضافی از خانواده بیماران دریافت نشد و تمامی آزمایشات مربوط به روند درمانی روتین بیمارستانی می‌باشند. تمام اطلاعات به دست آمده در این مطالعه از پرونده بستری بیماران استخراج گردیده است و مداخله‌ای برای بیماران جهت این طرح انجام نشده است.

## منابع مالی

منابع مالی ندارد.

## منافع متقابل

مؤلفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

۱۰ IU/L با حساسیت ۸۲/۱۴ درصد و اختصاصیت ۹۰/۹۱ درصد در نظر گرفته شد (۱۰).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط Moghtaderi و همکاران در زمینه مقایسه مقادیر ADA مایع مغزی نخاعی در مننژیت توبرکلوز و غیرتوبرکلوز انجام شد، تعداد ۴۲ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین مقادیر ADA مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوزی ( $13/1 \pm 23/05$  IU/L) به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران مبتلا به مننژیت غیرتوبرکلوزی ( $5/18 \pm 9/39$  IU/L) بود ( $P=0/001$ ). بالاترین دقت مشاهده شده در تشخیص مننژیت توبرکلوزی در مطالعه فوق در مقادیر ADA برابر  $10/5$  IU/L مشاهده شد که حساسیت برابر ۸۱ درصد و اختصاصیت برابر ۸۶ درصد گزارش شد (۲۲).

در مطالعاتی که در خصوص افتراق مننژیت توبرکلوزی از غیرتوبرکلوزی انجام شده است، مننژیت غیرتوبرکلوز را شامل مننژیت‌های چرکی، آسپتیک و غیرعفونی تعریف کرده‌اند. همچنین برخی مطالعات مننژیت‌های غیرتوبرکلوزی را مربوط به مننژیت‌های کریپتوکوکال و نوروبرسلوزیس معرفی کرده‌اند. مقادیر مختلفی از Cut off ADA با حساسیت و اختصاصیت متفاوت گزارش شده‌اند. در مطالعه Chotmongkol و همکاران در سال ۲۰۰۶ مقادیر Cut off ADA برابر  $15/5$  IU/L با حساسیت ۷۵ درصد و اختصاصیت ۹۳ درصد ( $AUC=0/92$ ) برای افتراق مننژیت توبرکلوز و غیرتوبرکلوز گزارش شده است (۲۵). در مطالعه Kashyap و همکاران در سال ۲۰۰۶ با حساسیت ۸۲ درصد و اختصاصیت ۸۳ درصد Cut off ADA برابر  $11/4$  IU/L بود (۲۶). در مطالعه Rana و همکاران در سال ۲۰۰۴ با حساسیت  $66/6$  درصد و اختصاصیت ۹۰ درصد مقدار Cut off ADA برابر  $10$  IU/L گزارش شد (۲۷).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ توسط Santa و همکاران در زمینه بررسی مارکر بیوشیمیایی ADA در تشخیص مننژیت توبرکلوز و رابطه آن با غلظت پروتئین CSF انجام شد، حساسیت  $86/4$  درصد و اختصاصیت ۷۰ درصد با Cut off بالای  $5/6$  IU/L گزارش شد. همچنین در این مطالعه حساسیت پروتئین CSF با Cut off بالای  $100$  mg/dL با حساسیت  $82/8$  درصد و اختصاصیت  $80/7$  درصد در تشخیص مننژیت توبرکلوز گزارش شد (۲۸).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ توسط Panjan و همکاران در زمینه بررسی ارزش تشخیصی ADA در سل خارج ریوی انجام شد، طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه، مقادیر ADA در بیماران مبتلا به مننژیت توبرکلوز بین  $77/0$  -  $11/5$  IU/L میانگین  $29/6$  IU/L بود. در این مطالعه حساسیت ۹۸ درصد و اختصاصیت ۹۵ درصد برای ADA در تشخیص مننژیت توبرکلوز گزارش شد (۲۹).

## مشارکت مولفان

پ. ص و ی ا طراحی مطالعه و نظارت بر روند اجرایی مطالعه را بر عهده داشت. احمدی جمع‌آوری داده‌ها و آنالیز آماری

داده‌ها را بر عهده داشت، همچنین مقاله را تألیف نموده و نسخه نهایی آن را خواننده و تأیید کرده است.

## References

1. Curless R G, Mitchell C D. Central nervous system tuberculosis in children. *Pediatric neurology* 1991; **7**(4): 270-274. doi: 10.1016/0887-8994(91)90044-L
2. Kanoh Y, Ohara T, Akahoshi T. Acute inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid as indicators of blood cerebrospinal fluid barrier damage in Japanese subjects with infectious meningitis. *Clinical laboratory* 2011; **57**(1-2): 37-46. doi: 10.1007/s10753-007-9054-y
3. Victor M, Ropper A H. *Adams and Victor's principles of neurology*. McGraw-Hill, New York, 2001. doi: 10.1136/jnnp.73.2.211-b
4. Heathcote E J, Shiffman M L, Cooksley W. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2000; **343**(23): 1673-1680. doi: 10.1056/NEJM200012073432302
5. Hajiabdolbaghi M, Dezfuli A, Soudbakhsh A. Diagnostic evaluation of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *J Assoc Physician India* 1999; **47**: 192-194. doi: 10.18535/jmscr/v4i9.43
6. Klein N C, Damsker B, Hirschman S Z. Mycobacterial meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. *The American journal of medicine* 1985; **79**(1): 29-34. doi: 10.1016/0002-9343(85)90542-X
7. Prabu V, Agrawal S. Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interactions of complicated diseases. *Journal of Postgraduate Medicine* 2010; **56**(3): 24. doi: 10.4103/0022-3859.68653
8. Ribera E, Martinez-Vazquez J M, Ocaña I. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *Journal of Infectious Diseases* 1987; **155**(4): 603-607. doi: 10.1093/infdis/155.4.603
9. Venkatesh J, Kaur A, Zachariah A. Molecular forms of adenosine deaminase do not aid the diagnosis of tuberculosis. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 1996; **90**(6): 652-653. doi: 10.1016/S0035-9203(96)90421-6
10. Chander A, Shrestha C D. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels as a diagnostic marker in tuberculous meningitis in adult Nepalese patients. *Asian Pacific journal of tropical disease* 2013; **3**(1): 16-19. doi: 10.1016/S2222-1808(13)60004-3
11. Piras M, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1972; **14**: 311-317. doi: 10.1159/000459493
12. Prasad R, Kumar A, Khanna B. Adenosine deaminase activity in cerebro-spinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis. *Ind J Tub* 1991; **38**: 99-102. doi: 10.1097/00006454-198803000-00025
13. Watson M A, Scott M G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry* 1995; **41**(3): 343-360. doi: 10.1373/clinchem.2007.099986
14. Takahashi W, Nakada T-a, Abe R. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. *Journal of critical care* 2014; **29**(4): 693. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.02.020
15. Abdelmoez A T, Zaky D Z, Maher A M. Role of cerebrospinal fluid IL-8 as a marker for differentiation between acute bacterial and aseptic meningitis. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 2014; **44**(1): 205-210. doi: 10.12816/0006460
16. Paula Ronzani Panato A, Trajano Tomasi L, Sasso Simon C. Meta-analysis identifies tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta as diagnostic biomarkers for bacterial and aseptic meningitis. *Current neurovascular research* 2014; **11**(4): 340-348. doi: 10.2174/1567202611666140912120940
17. Junior P, Laerte V L, Rebelo M. C. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2011; **15**(2): 156-158. doi: 10.1590/S1413-86702011000200011
18. Ju E J, Ahn I C, Lee J H. The clinical significance of cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in viral meningitis. *Korean Journal of Pediatrics* 2000; **43**(4): 496-501. doi: 10.1093/tropej/46.6.378
19. Mishra O, Loival V, Ali Z. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Indian pediatrics* 1995; **32**(8): 886-889. doi: 10.1093/tropej/42.3.129
20. Rana S, Chacko F, Lal V. To compare CSF adenosine deaminase levels and CSF-PCR for tuberculous meningitis. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010; **112**(5): 424-430. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.02.012
21. Tuon F F, Litvoc M N, Lopes M I. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis—a systematic review with meta-analysis. *Acta tropica* 2006; **99**(1): 67-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2006.07.004
22. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in

- tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010; **112**(6): 459-462. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.006
23. Choi S.-H, Kim Y S, Bae I-G. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clinical neurology and neurosurgery* 2002; **104**(1): 10-15. doi: 10.1016/S0303-8467(01)00159-7
24. Lopez-Cortes L, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clinical infectious diseases* 1995; **20**(3): 525-530. doi: 10.1093/clindis/20.3.525
25. Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health* 2006; **948**(5): 37. doi: 10.1093/tropej/42.3.129
26. Kashyap R S, Kainthla R P, Mudaliar A V. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal fluid research* 2006; **3**(1): 5. doi: 10.1186/1743-8454-3-5
27. Rana S V, Singhal R K, Singh K. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid as a diagnostic test for tuberculous meningitis in children. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2004; **19**(2): 5. doi: 10.1007/BF02894249
28. Sen G, Banerjee S, Hazra A. CSF-Adenosine Deaminase Activity As A Biochemical Marker Of Tb Meningitis Diagnosis And Its Correlation With CSF-Protein Concentration-A Cross-Sectional Study In A Super-Speciality Hospital. *International Journal of Scientific Research* 2018; **7**(4): 15-18. doi: 10.7860/JCDR/2017/25823.9625
29. Ranjan P K, Vikram K, Prasad N. Diagnostic Value of Adenosine Deaminase (Ada) Activity in Extra Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Scientific Research* 2018; **7**(1): 13-19. doi: 10.21276/ijlssr.2017.3.3.17