
Tüberküloz Menenjitte Beyin Omurilik Sıvısı Adenozin Deaminaz Düzeyinin Tanı Değeri

Emel TÜRK ARIBAŞ*, Mehmet ÖZCAN*, Mahmut AY, Mustafa SÜNBÜL***, Mehmet BİTİRGEN***

* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı,
** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim dalı, Konya
*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi, tüberküloz menenjitli 14, bakteriyel menenjitli 20 ve menenjit bulgusu olmayan 20 kontrol olgusunun beyin omurilik sıvılarında çalışıldı. En yüksek ADA aktivitesi tüberküloz menenjitli hastalarda (ortalama= 17.95 U/L) gözlemlendi. Ortalama ADA aktiviteleri, kontrollerde 0.99 U/L ve bakteriyel menenjitli hastalarda 4.31 U/L olarak bulundu. Tüberküloz ve bakteriyel menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) ADA aktivitesi kontrol grubundakine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca tüberküloz menenjitli hastaların ADA değerleri bakteriyel menenjitli hasta grubundakine göre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler : Bakteriyel Menenjit, Tüberküloz Menenjit, Adenozin Deaminaz, Beyin Omurilik Sıvısı.

SUMMARY

Diagnostic Value of Adenosine Deaminase Level of Cerebrospinal Fluid in Tuberculous Meningitis

Adenosine deaminase (ADA) activities were investigated in the cerebrospinal fluids of 14 patients with tuberculous meningitis, 20 with bacterial meningitis and 20 control cases without meningitis. The highest ADA activities were observed in patients with tuberculous meningitis (mean= 17.95 U/L). The mean ADA levels were found as 0.99 U/L in the control cases and 4.31 U/L in patients with bacterial meningitis. A statistically significant increase in the activity of ADA was found in cerebrospinal fluids (CSF) of patients with tuberculous meningitis and bacterial meningitis compared to the control groups. In addition, a statistically significant increase in the levels of ADA were found in CSF of patients with tuberculous meningitis compared to the group of bacterial meningitis.

Key Words : Bacterial Meningitis, Tuberculous Meningitis, Adenosine Deaminase, Cerebrospinal Fluid.

GİRİŞ

Adenozin deaminaz (ADA), purin metabolizmasında işlevi olan bir enzimdir. Monosit, makrofaj ve özellikle T lenfosit gibi bir çok hücrenin olgunlaşmasında rol oynar (1). ADA immün cevap sırasında T lenfosit ve makrofajlardan salgınır ve enzim aktivitesi hücre farklılaşma derecelerine ters orantılıdır (2,3). Hücrel immün cevabın aktif olarak eşlik ettiği belli infeksiyonlarda plazmatik ADA düzeyinde artış gözlenmiştir (4,5). Plevra, periton, perikard ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) bu boşluklarda tüberküloz bulunduğu zaman da ADA düzeylerinin yükselmiş olduğu belirlenmiştir. Bazı araştırmalarda, tüberküloz menenjit olgularında diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında ADA'nın anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (1,2,6,7).

Bu çalışmada, tüberküloz menenjit ve bakteriyel menenjitte BOS ADA aktivitesinin tanısal değeri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Aralık 1994-Nisan 1996 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde menenjit tanısıyla takip edilen 34 hasta ve santral sinir sistemi hastalığına ait hiçbir bulgusu olmayan, gönüllü 29 normal kontrol grubunda gerçekleştirildi. Ne menenjitli hastalar ne de kontrol grubundaki olgular lomber ponksiyon (LP) dan önce tedavi almamıştı. Tüm BOS örnekleri aseptik şartlar altında LP yapılarak alındı. Kanla karışmış travmatik BOS'lar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular 3 gruba ayrıldı:

1. Tüberküloz menenjit olguları

Bu grup yaşları 24-62 (ort=38.43) arasında değişen 6 erkek ve 8 kadın, 14 hastadan oluşuyordu. Tüberküloz menenjit tanısı için klinik ve radyolojik değerlendirme yanında BOS örneklerinde hücre sayısı, karakteri, protein ve glikoz miktarları saptandı. Ziehl-Neelsen boyama işlemi ve tüberküloz basili için kültür yapıldı. Hastaların tamamında klinik bulgular, BOS hücre sayısı, karakteri, protein ve glikoz düzeyleri tüberküloz menenjit ile uyumlu idi. Dokuz BOS örneği oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluştu ve aside dirençli basil (ARB) 7 hastada görüldü. Bir hastada bilgisayarlı tomografide araknoid kisti saptandı. Tüberküloz basilli BOS örneklerinin hiçbirisinde üretilmedi. Ancak BOS'da ARB pozitifliği ile tüberküloz menenjit düşünülen 7 olgu ve klinik, BOS özellikleriyle olası tüberküloz menenjit düşünülen 7 olguda ADA aktivitesi tayini için BOS örnekleri alındıktan sonra tüberküloz menenjit tedavisine başlanıldı.

di. Ondört hastanın tamamında tedaviye cevap alınması tanımı kuyvvetle desteklemekteydi.

2. Bakteriyel menenjit olguları:

Bu grup yaşları 14-72 (ort=36.70) arasında değişen 11 erkek ve 9 kadın, 20 hastadan oluşuyordu. Bakteriyel menenjit tanısı klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik kriterler ile doğrulandı. Hastaların hepsinde klinik bulgular menenjit ile uyumlu idi. BOS örneklerinin tamamında hücre sayısı mm³ de 1000'den fazla ve polimorfonükleler hücre hakimiyeti vardı. Sekiz olguda BOS Gram boyamasında bakteri görüldü ve bunların 3'ünde *S. pneumoniae*, 2'sinde de *N. meningitidis* kültürde izole edildi. Dokuz olguda tanı lakets aglutinasyon testi ile onuldu. Bunların 4'ünde *N. meningitidis*, 5 olguda da *S. pneumoniae* antijenleri pozitif bulundu.

3. Kontrol grubu:

Bu grup, yaşları 13-60 (ort= 39.10) arasında değişen 11 kadın ve 9 erkek, 20 kişiden oluşuyordu. Olgular, menenjit, nörolojik hastalık ve infeksiyon hastalığı düşündürecek bulgusal olmayan gönüllü bireylerden seçildi. Kontrol BOS örnekleri sitolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak normaldi.

BOS örnekleri 10 dakika 3000 devirde santrifüje edildi. Ayrılan süpernatantlarda, ADA aktivitesi hemen veya -20°C'de birkaç gün depolandıktan sonra bakıldı. Guisti'nin kolorimetrik metoduyla, BOS örneklerinde ADA aktivitesi saptandı (8). Bunun için kolorimetrik olarak Spectronic-20 A marka spektrofotometre ile çalışıldı. 50 µL'lik numuneler; pH=6.5 olan fosfat tamponu (50 mM) ile tamponlanmış 1 mL adenozin solüsyonu (21 mM) ile muamele edilerek 37°C'de 1 saat süreyle inkübe edildi. Bu süre sonunda, 3'er mL sırasıyla, fenol nitroprusid (106 mM fenol, 0.17 mM sodyum nitroprusid) ve alkali sodyum hipoklorit (11 mM NaOCl, 125 mM NaOH) test tüplerine ilave edildi. 37°C'de 30 dk daha inkübe edilerek bu süre sonunda distile suya karşı absorbansları 628 nm'de okundu. Kontrol amacıyla numuneler dışarıdan adenozin ilave etmeden 1 mL fosfat tamponu eklenerek yuradaki diğer işlemler aynen yapılarak numune körleri çalışılmış oldu. Aynı şekilde standart değerimizi oluşturabilmek için 1 mL amonyum sülfat (70 µM) solüsyon ve hacim eşitliği için 50 µL distile su alınarak deneyim sonrası yukarıdaki kalın işlem basamağından itibaren devam ettirildi. Buna karşılık reaktif körü de 1 mL fosfat tamponu alınarak deneye devam edildi. Sonuçta okunan absorbanslar aşağıdaki formülle hesaplandı:

Volüm aktivitesi = $[(A-B) \div C] \times 50$ (U/L); 37°C

Absorbans_{numune} - Absorbans_{numune körü} = A

Absorbans_{adenozin körü} - Absorbans_{reaktif körü} = B

Absorbans_{Standart} - Absorbans_{reaktif körü} = C

Sonuçlar, ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Bulunan sonuçlar Tadpole bilgisayar programında, students t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tüberküloz menenjit olgularının BOS bulguları Tablo 1'de, kontrol ve hasta gruplarındaki BOS ADA aktivitesinin dağılımı da Tablo 2'de görülmektedir. Tüberküloz menenjitli 14 hastanın tamamında 8.40 - 32.89 U/L arasında değişen yüksek ADA aktivitesi vardı. Bakteriyel menenjitli hastaların hiçbirinde 7.97 U/L üzerinde değer saptanmadı. Kontrol grubunu oluşturan olguların tamamında ise ADA aktivitesi 2.06 U/L'nin altındaydı. Tüberküloz menenjitli hastalar ile kontrol olgularındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yükselik bulundu ($p < 0.001$, $t = 11.555$). Bakteriyel menenjitli hastaların ortalama ADA seviyeleri de, kontrol grubuna ait ortalama ADA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$, $t = 7.077$). Tüberküloz menenjitli ve bakteriyel menenjitli hastaların ADA seviyelerinin istatistiksel karşılaştırılmasında tüberküloz menenjit grubunda anlamlı derecede yükseklik saptandı ($p < 0.001$, $t = 8.783$).

TARTIŞMA

Tüberküloz menenjitin erken döneminde spesifik tedavi başlanıldığında çok etkili olduğundan doğru ve erken tanı önemlidir (9). Semptomlar son derece değişkendir ve ense sertliği olguların % 40'ından fazlasında olmayabilir (10). Tanıda BOS tetkiki esastır. BOS basıncı artar, hücre sayısında orta derecede artış olur. Nadiren 1200/m³ üstüne çıkabilir. Hücrelerin çoğunluğunu lenfositler oluşturur. BOS oda ısısında bekletildiğinde fibrin ağı oluşumu gözlenir. Ayrıca protein seviyesi artar ve glikoz seviyesi düşer. BOS sedimentinin Ziehl-Neelsen Metoduyla boyanan preparatlarında ARB pozitifliği %10-40 arasında değişir. Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesi ile konur. Ancak kültür olguların %45-90'ında pozitif ve birkaç hafta sonra sonuç alınabilir (1,2,11). Bu nedenle de erken tanıda yardımcıdır.

Tüberküloz menenjitin erken tanısında BOS'da lateks aglutinasyon veya ELISA yöntemi ile mikobakteriyel antijenlerin ve ADA aktivitesinin yükselmesinin gösterilmesi erken tanıda yardımcıdır (1).

ADA, lenfoid doku ve serebral korteksi de içeren çeşitli vücut dokularında bulunur. Menenjitlerde, BOS'da ADA seviyesindeki yükseliğin kan-beyin bariyerindeki parsiyel hasarın sonucu olabileceği ve ADA'nın plazmadan veya serebral dokudan BOS'a geçebileceği bildirilmiştir (12,13):

Tablo 1. Tüberküloz Menenjit Olgularında BOS Bulguları.

Olgu No	Hücre (sayı/mm ³)	Lenfosit (%)	Protein (mg/dL)	Glikoz	ARB	ADA (U/L)
1	319	98	171	5	+	22.54
2	198	99	121	27	-	18.1
3	209	85	254	22	-	19.01
4	341	98	135	33	-	14.43
5	473	69	188	20	+	14.33
6	770	97	299	15	+	22.41
7	847	72	85	14	-	12.23
8	242	99	154	21	+	22.95
9	330	88	137	26	-	12.13
10	264	100	103	34	+	16.59
11	352	90	205	10	+	32.89
12	253	86	148	28	-	11.10
13	275	90	159	10	-	8.40
14	440	100	305	29	+	24.06

Tablo 2. Beyin Omurilik Sıvısında Adenozin Deaminaz (ADA) Seviyeleri.

Grup	Sayı (n)	Ortalama değer $\pm$ SD (U/L)	En düşük değer (U/L)	En yüksek değer (U/L)
Tüberküloz menenjit	14	17.95 $\pm$ 6.56	8.40	32.89
Bakteriyel menenjit	20	4.31 $\pm$ 2.00	1.61	7.97
Kontrol	20	0.99 $\pm$ 0.66	0.17	2.06

Değişik nedenlere bağlı menenjitlerin tanısında BOS ADA tayininin değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Petterson ve arkadaşları tüberküloz menenjitli, bakteriyel menenjitli, malign lenfomalı, serebrovasküler hastalıklı ve nöroşirürjikal hastalıklı olgularda BOS ADA aktivitesini ölçmüşler ve tüberküloz menenjitli hastaların tamamında 20 U/L üzerinde BOS ADA aktivitesi saptamışlardır (2). Tüberküloz menenjitli olmayan sadece bir tek hastada aynı derecede yüksek değer bulmuşlar ve bunda da santal sinir sistemi lenfomasına bağlı BOS'da neoplastik hücreler göstermişlerdir. Sonuç olarak tüberküloz menenjit tanısı için testin spesifitesini %99, sensitivitesini %100 olarak bildirmişlerdir.

Ribera ve arkadaşları, 40 normal kontrol ve 205 hastada (tüberküloz menenjit, pürülan menenjit, neoplazm vb.) BOS ADA aktivitesini tayin etmişler ve tüberküloz menenjitli hastalar için anlamlı derecede yüksek değerler (ort= 15.7 U/L) bulmuşlardır (11). Tüberküloz menenjitli hastaların hiçbirisinde BOS ADA seviyesi 9 U/L altında değilken, diğer hastalıklardaki değerler (ort= 1.40 U/L) oldukça düşük bulunmuştur. Piras ve Gakis'in çalışmaları da bu sonuçlarla benzerlik göstermektedir (14). Onlar da tüberküloz menenjitli hastalarda BOS ADA aktivitesini 8 U/L üzerinde bulmuşlardır.

Biz de, tüberküloz menenjitli, bakteriyel menenjitli ve normal sağlıklı bireylerden oluşan toplam 54 olguda yapmış olduğumuz çalışmada, hem tüberküloz menenjitli hem de bakteriyel menenjitli olgularda BOS ADA aktivitesinde normal kontrollere göre anlamlı yükseklik saptadık. Tüberküloz menenjit için saptadığımız yüksek değerler çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (2,11,14). Ancak bakteriyel menenjit için bulduğumuz sonuçlar bu çalışmalarda bildirilen sonuçlardan çok daha yüksektir. Bununla birlikte, Chawla ve arkadaşları da hem tüberküloz menenjitli hem de bakteriyel menenjitli hastalarda BOS ADA düzeyini normal kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, fakat tüberküloz ve bakteriyel menenjit arasında belirgin fark saptayamamışlardır (12):

Baki ve arkadaşları, bakteriyel menenjitli, viral meningoensefalitli ve febril konvülsiyonlu 28 çocukta ADA serum ve BOS değerlerini araştırmışlar ve bakteriyel menenjitte diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte BOS ADA aktiviteleri saptamışlardır (15). Serum ADA değerleri arasında ise fark bulamamışlardır. Sonuç olarak BOS ADA seviyelerinin bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini göstermişlerdir.

Malan ve arkadaşları, hem tüberküloz menenjitte hem de bakteriyel menenjitte BOS ADA aktivitesinde artış saptamışlar ve iki menenjit tipini ayırmada yararlı olduğunu, 6 U/L'den yüksek değerlerin tüberküloz menenjit, 6 U/L'den düşük değerlerin de bakteriyel menenjit için karakteristik olduğunu iddia etmişlerdir (16). Biz de, bakteriyel menenjit olgularında BOS ADA düzeyini 8 U/L altında bulurken, tüberküloz menenjitli olguların tamamında 8 U/L üzerinde değerler bulduk. BOS ADA düzeyi bakımından da tüberküloz ve bakteriyel menenjit arasında anlamlı fark saptadık.

Sonuç olarak, BOS ADA seviyelerindeki yüksekliğin tüberküloz menenjitte özgü olmadığını, aynı zamanda bakteriyel menenjit olgularında da yükseklik olabileceğini belirledik. Bununla birlikte tüberküloz menenjitte BOS ADA seviyelerinin, bakteriyel menenjit ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, en düşük değer bile 8 U/L'nin üzerinde bulunması ve ortalama değerlerin oldukça yüksek (17.95 U/L) olması nedeniyle, ADA testinin tüberküloz menenjitin erken tanısında kullanılabilecek bir test olduğu kanaatine vardık. Bununla birlikte, tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkemizde, tüberküloz menenjit tanısı için BOS'ta ADA tayinin ucuz ve kolay bir test olarak rutin laboratuvar testleri arasına girebileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kocagöz T. Tüberküloz tanısında yeni laboratuvar yöntemleri. *İnfeksiyon Bülteni* 1996;1(1):30-3.
2. Petterson T, Klockars M, Weber TH, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* 1991;23:97-100.

3. Barton R, Martiniuk F, Hirschhorn R, et al. The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat. *J Immunol* 1979;122:216-20.
4. Galanti B, Nardiello S, Russo M, et al. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981;13:47-50.
5. Piras MA, Gakis C, Budroni M, et al. Immunological studies in mediterranean spotted fever (letter). *Lancet* 1982;1:1249.
6. Gripshover BM, Ellner JJ. Chronic meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 1995:865-74.
7. Martinez-Vazquez JM, Ocana I, Segura RM, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis. *Gut* 1986;27:1049-53.
8. Guisti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HV (ed). *Methods in enzymatic analysis*. 2nd ed. Wiehen: Verlag Chemie 1974:1092-9.
9. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264-8.
10. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospital. *Medicine* 1984;63:25-55.
11. Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana S, et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid of the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155: 603-7.
12. Chawla RK, Seth RK, Baj B et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercle* 1991;72:190-2.
13. Adams A, Harkness RA. Adenosine deaminase activity in tymus and other human tissues. *Clin Exp Immunol* 1976;26:647-9.
14. Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973; 14:311-7.
15. Baki A, Uçar B, Değer O. The value of CSF adenosine deaminase levels in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Türk J Pediatr* 1992;34:99-101.
16. Malan C, Donald PR, Golden M et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg* 1984;87:33-40.

Yazışma Adresi:

Dr. Emel TÜRK ARIBAŞ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji

Anabilim Dalı

KONYA

Makalenin Geliş Tarihi: 12.07.1996, Kabul Tarihi: 20.12.1996

BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Sürekli Yayınlar

- * Türkiye Tıp Dergisi
2 ayda bir (Yılda 6 sayı)
- * Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Dergisi
3 ayda bir (Yılda 4 sayı)
- * Prognoz Güncel Derleme Dergisi
3 ayda bir (Yılda 4 sayı)

Dizgi-Baskı ve Tasarım Yapılan Yayınlar

- * THOD Türkiye Hematoloji Onkoloji
Dergisi
Yılda 3 sayı
- * Beslenme ve Diyet Dergisi
6 ayda bir (Yılda 2 sayı)

Kitaplar

- * Kardiyolojide Klinik Problemler El
Kitabı (Çeviri- Spiral serisi)
- * Tüm Yönleriyle Osteoporoz

BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Adres: Bükreş sokak 3/20 Kavaklıdere - ANKARA Tel: (0312) 426 47 47 Faks: (0312) 426 93 93