

## TÜBERKÜLOZ MENİNJİTTE BEYİN-OMURİLİK SIVISINDA ADENOSİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİ

### ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN CEREBROSPINAL FLUID IN TUBERCULOUS MENINGITIS

Bahar ÖRMEN<sup>1</sup>  
Banu ÖNVURAL<sup>2</sup>  
İlknur VARDAR<sup>1</sup>

Murat ÖRMEN<sup>2</sup>  
Figen KAPTAN<sup>1</sup>

Nesrin TÜRKER<sup>1</sup>  
Sibel EL<sup>1</sup>

Nejat Ali COŞKUN<sup>1</sup>  
Serap URAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği;

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı; İzmir

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz meninjit, adenosin deaminaz, beyin-omurilik sıvısı, tanı

**Keywords:** Tuberculous meningitis, adenosine deaminase, cerebrospinal fluid, diagnosis

Geliş: 09 Mayıs 2005

Kabul: 07 Temmuz 2005

## ÖZET

Tüberküloz meninjit; tüberkülozun en ağır klinik şeklidir. Mortalite ve sekel oranlarının yüksek olması nedeniyle hastalığın erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Tüberküloz meninjit tanısında hızlı sonuç veren ve duyarlılığı yüksek testlere gereksinim vardır. Bu amaçla, bu çalışmada; tüberküloz meninjitli olguların beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda Adenosin Deaminaz (ADA) aktivitesi ölçümünün tanıya katkısı değerlendirildi. Çalışmaya 20 tüberküloz meninjit ötanılı olgu ve 20 kontrol olgusu alındı. Beyin-omurilik sıvısı ADA aktivitesi bu iki grupta sırasıyla  $16.02 \pm 10.95$  U/L ve  $2.30 \pm 1.27$  U/L olarak saptandı. Tüberküloz meninjit ötanılı grupta BOS ADA aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p= 0.000$ ). Farklı cut-off değerlerine göre BOS ADA düzeylerinin özgüllüğü ve duyarlılığı hesaplandı. Sonuç olarak; BOS'ta ADA ölçümünün, tüberküloz meninjitin ayırıcı tanısında destekleyici bir test olduğu saptandı.

## SUMMARY

Tuberculous meningitis is the most severe form of tuberculosis. Because of high morbidity and mortality rates, early diagnosis and treatment are very important. For diagnosis of tuberculous meningitis there is requirement for rapid laboratory tests with high sensitivity. For this purpose, in this study the contribution of cerebrospinal fluid (CSF) Adenosine Deaminase (ADA) activity measurement to the diagnosis of tuberculous meningitis was evaluated. Twenty suspected tuberculous meningitis cases and 20 control cases were taken into the study. Cerebrospinal fluid ADA measurements were  $16.02 \pm 10.95$  U/L and  $2.30 \pm 1.27$  U/L in these two groups, respectively. In the suspected tuberculous meningitis group CSF ADA activity was significantly higher than the control group ( $p= 0.000$ ). Specificity and sensitivity of the CSF ADA levels were calculated for different cut-off values. As conclusion, measurement of CSF ADA activity was found to be helpful in the diagnosis of tuberculous meningitis.

## GİRİŞ

Tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş olan ülkelerde ise HIV enfeksiyonu nedeni ile daha sık görülen bir hastalık halini almıştır. Tüberküloz meninjit, toplumda tüberkülozun yaygınlığına paralel olarak görülmektedir ve bu enfeksiyonun en ağır

linik şeklidir. Günümüzde tedaviye rağmen mortalite ve sekel oranı yüksektir (1, 2).

Tüberküloz meninjitin kesin tanısı, *Mycobacterium tuberculosis*'in Beyin-omurilik Sıvısı (BOS)'nda direkt boyama ile görülmesi ve kültürde üretilmesi ile konulmaktadır. Klasik kültür yöntemleri 4-6 hafta gibi çok uzun bir

sürede sonuçlanmaktadır (1, 2). Bu nedenle kültür dışı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar arasında nükleik asit hibridizasyon yöntemleri, nükleik asit çoğaltma yöntemleri [Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), gen prop nükleik asit amplifikasyonu], Adenozin Deaminaz (ADA) aktivitesi, lizozim, tüberkülosterik asit düzeylerinin ölçümü ve serolojik yöntemler yer almaktadır. Yüksek mortalite ve sekel oranı erken tanı ve tedavi ile önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Bu nedenle daha çabuk sonuç veren ve daha duyarlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi amacı ile çalışmalar devam etmektedir (3).

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasında görev alan ve monosit, makrofaj ve T lenfositlerin olgunlaşmasında rol oynayan bir enzimdir. Hücresele bağışık yanıtın aktif olarak katıldığı tüberküloz ve diğer bakteri infeksiyonları, romatolojik ve lenfoproliferatif hastalıklarda efüzyonlarda ADA düzeyinin arttığı gözlenmiştir (4- 6). Bu nedenle, bu çalışmada tüberküloz meninjit öntanılı olgularda BOS ADA düzeylerinin tanıya katkısı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde izlenen ve tüberküloz meninjit öntanısı alan 20 olgu çalışma grubu olarak; klinik bulguları meninjit düşündüren ancak BOS bulguları normal bulunan meninjit olmadığı kesinleşen 20 olgu da kontrol grubu olarak alındı.

Tüm BOS örnekleri aseptik koşullarda lomber ponksiyon yapılarak alındı. Travmatik BOS örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Hastalar lomber ponksiyon öncesi hiçbir tedavi görmemişlerdi.

Çalışma grubun yaş ortalaması 33.82 (22-70) olup, erkek/kadın oranı 9/11 idi. Olguların tümünde, bir haftadan uzun süredir baş ağrısı ve ateş yakınmaları bulunup, ense sertliği pozitif idi. Tüberküloz meninjit tanısında klinik, radyolojik değerlendirme yanında BOS hücre sayısı, hücre tipi, protein, glukoz ve klorür düzeyleri kullanıldı. Beyin-omurilik sıvısı preparatları Ziehl-Neelsen tekniği ile boyanarak aside dirençli bakteri (ADB) arandı. Löwenstein-Jensen besiyerine BOS örneklerinin ekimi yapıldı. Tüberküloz meninjit tanısı beş olguda basilin kültürde üretilmesi ile, bir olguda ADB saptanması ile, bir olguda kültür ve ADB pozitifliği ile, beş olguda BOS protein > 180 mg/dL ve glukoz < 40 mg/dL (10-38, ort: 18) saptanması ile ve kraniyel bilgisayarlı tomografide üç

olguda hidrosefali, beş olguda ise bazal meninkslerde kontrast tutulumu saptanması ile konuldu.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 35.62 (17-72) olup erkek/kadın oranı 12/8 idi. Kontrol BOS örnekleri sitolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak normaldi.

Tüm BOS örnekleri 3000 devirde, 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan süpernatantlar -70° C'de bir yıl saklandı (7). Adenozin deaminaz aktivitesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Guisti'nin kolorimetrik yöntemi ile ölçüldü (8). İstatistiksel değerlendirme; Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon testi kullanılarak SPSS 10.0 bilgisayar programında yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubunda; BOS'ta; lökosit sayısı ortalama 356/mm<sup>3</sup>, protein düzeyi ortalama 131 mg/dL, glukoz düzeyi ortalama 29 mg/dL idi. Beyin-omurilik sıvısı ADA aktivitesi, tüberküloz meninjit öntanılı grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 16.02 ± 10.95 U/L ve 2.30 ± 1.27 U/L olarak saptandı. Tüberküloz meninjit öntanılı hasta grubunda BOS ADA aktivitesi düzeyleri kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.000). Tüberküloz meninjitli olguların yedisinde BOS'ta ADB ve/veya kültür pozitifliği saptandı. Kesin tüberküloz meninjit tanısı alan bu olgularda BOS ADA aktivitesi ≥10.63 U/L olarak ölçüldü. Cut-off değeri 10.63 U/L olarak alındığında testin duyarlılığı 0.65 ve özgüllüğü 1.0 olarak hesaplandı. Farklı cut-off değerlerine göre testin duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 1'de gösterilmiştir. Beyin-omurilik sıvısı ADA ile BOS glukoz (p = 0.093, r = -0.385), protein (p= 0.161, r = 0.326), hücre (p = 0.649, r = 0.108) düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre değerlendirildi. Buna göre BOS ADA ile BOS glukoz ve protein düzeyleri arasında zayıf bir ilişki saptandı.

**Tablo 1.** Tüberküloz meninjit öntanılı hastalarda BOS ADA düzeylerinin farklı cut-off değerlerindeki duyarlılık ve özgüllük değerleri

Cut-off (U/L)	Duyarlılık	Özgüllük
6.5	0.90	1.0
7.0	0.90	1.0
8.0	0.85	1.0
9.0	0.75	1.0
10.0	0.70	1.0

## TARTIŞMA

Tüberküloz meninjitin erken tanısına yardımcı, yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi amacı ile çalışmalar sürmektedir. Bunlardan biri de BOS ADA aktivitesinin ölçümüdür. Farklı nedenlere bağlı meninjitlerde BOS'ta ADA saptanmasının tanı değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Tüberküloz meninjit, bakteriyel ve viral meninjitlerde, santral sinir sistemi malignitelerinde BOS ADA ölçümleri yapılmış ve tüberküloz meninjitli grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak tüberküloz meninjitin ayırıcı tanısında ADA aktivitesinin cut-off değeri halen tartışmalıdır (4, 9).

Ribera ve ark. (4) 40 sağlıklı kontrol ve 205 hastada yaptıkları çalışmada (tüberküloz meninjit, bakteriyel meninjit, viral meninjit, neoplazma, inme vb.); BOS ADA aktivitesi, tüberküloz meninjitli grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş (ort=15.7 U/L) ve cut-off değeri 9 U/L alındığında duyarlılık 1.0 ve özgüllük 0.99 olarak bildirilmiştir. Yetişkul ve ark. (10) tüberküloz meninjitli olgularda BOS ADA aktivitesini ortalama 15.93 + 10.93 U/L olarak saptamışlardır. Bu değer pürülan, aseptik meninjitli olgular, santral sinir sistemi patolojisi olan ve olmayan olguları içeren kontrol grubunun BOS ADA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüzsekseniki meninjit olgusunun incelendiği diğer bir çalışmada (11), cut-off değeri 7 U/L alındığında tüberküloz meninjit grubu ile viral-aseptik meninjitler karşılaştırıldığında duyarlılık 0.83 ve özgüllük 0.95 olarak bulunmuştur. Ayrıca tüberküloz meninjit dışı olguların tümünde BOS ADA değerleri < 15 U/L saptanmıştır. Buna dayanarak 15 U/L'nin üzerindeki sonuçların tüberküloz meninjitin güçlü bir tanısalsı göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (11). Erdinç ve ark. (12)'nin tüberküloz, bakteriyel ve viral meninjitli çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada; BOS ADA aktivitesi tüberküloz meninjitli olgularda bakteriyel meninjitli olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, cut-off değeri 11U/L alındığında duyarlılık 1.0 ve özgüllük 0.96 olarak saptanmıştır. HIV ile infekte olgular üzerinde yapılan bir çalışmada (13), tüberküloz meninjit tanısında BOS ADA aktivitesi cut off değeri 8.5 IU/L alındığında duyarlılık 0.57 ve özgüllük 0.87 olarak bulunmuş, buna göre tüberküloz meninjit tanısında BOS ADA aktivitesinin sınırlı değeri olduğu sonucuna varılmıştır. Sunulan bu çalışmada, tüberküloz meninjitli olguların ortalama BOS ADA dü-

zeyleri Ribera ve ark. (4)'nin çalışması ile benzer olup (16.02 ± 10.95 U/L), cut-off değeri 9 U/L alındığında duyarlılık 0.75 ve özgüllük 1.0 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki olguların tümünde BOS ADA değerleri < 4.2 U/L saptanmıştır. Pettersson ve ark. (14), çalışmalarında BOS ADA aktivitesini tüberküloz meninjitli grupta > 20 U/L olarak bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise sadece beş olguda 20 U/L'nin üzerinde bulunmuştur. Arıbaş ve ark. (9) tüberküloz meninjitli hastalarda BOS ADA düzeyini kontrol ve bakteriyel meninjitli hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuş; tüberküloz meninjitli hastalarda en düşük 8 U/L, ortalama 17 U/L olarak bildirmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada BOS ADA değerleri ile BOS protein ve glukoz düzeyleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuş; BOS ADA değerleri ile hücre sayısı arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçlar; Ribera ve ark. (4)'nin bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada; BOS direkt preparatında ADB (+) saptanan ve BOS kültüründe basil izole edilen olguların tümünde BOS ADA aktivitesi 10 U/L'nin üzerinde bulundu. Bu değer Arıbaş ve ark. (9)'nin araştırmasında 14.33 U/L'dir. Bu bulgu, kesin tüberküloz meninjit tanısı almış hastalarda yüksek BOS ADA aktivitesi görülmesi nedeniyle önemlidir.

Tüberküloz meninjitin ayırıcı tanısında ADA testinin tanısalsı yeterliliği sınırlı gözükmeyle birlikte, ileri bir test olan PZR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada cut-off değeri 8 U/L alındığında her iki testin duyarlılık ve özgüllüğü yakın bulunmuştur (sırasıyla; duyarlılık 0.80, 0.80 ve özgüllük 0.91, 0.97) (15). Caws ve ark. (16) tüberküloz meninjit tanısında farklı tanı yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, işaretli PZR yönteminin hızlı, duyarlı ve özgül bir test olduğu belirtmişler ancak BOS ADA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamışlardır.

Sonuç olarak; Türkiye gibi tüberküloz sıklığının yüksek ve ileri tanısalsı testlerin pahalı olduğu ülkelerde tüberküloz meninjitin erken tanısında BOS ADA aktivitesinin saptanması önemli katkı sağlayabilir. Özellikle bu çalışmada kesin tüberküloz meninjit tanısı alan olguların BOS ADA değerlerinin >10 U/L olduğu göz önüne alındığında, diğer çalışmalar ışığında, bu değerın uygun bir cut-off değeri olabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. **Berktaş M.** Tüberkülozda tanı. 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (1999, Antalya) Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1999**: 122-4.
2. **Daniel TM.** New approaches to rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* **1987**; 155: 599-602.
3. **Kaptan F.** Tüberküloz meninjit. *İnfek Derg* **2005**; 19: 129-38.
4. **Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al.** Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* **1987**; 155: 603-7.
5. **Pettersson T, Ojala K, Weber TH, et al.** Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* **1984**; 215: 299-305.
6. **Kocagöz T.** Tüberküloz tanısında yeni laboratuvar yöntemleri. *İnfeksiyon Bülteni* **1996**; 1: 30-2.
7. **Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez Mateos J, et al.** Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis. Utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* **1995**; 20: 525-30.
8. **Guisti G.** Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. Vol. 2. New York: Academic Press, **1974**: 1092-9.
9. **Arıbaş Türk E, Özcan M, Ay M, Sünbül M, Bitirgen M.** Tüberküloz menenjitte beyin omurilik sıvısı adenozin deaminaz düzeyinin tanı değeri. *Flora* **1997**; 2: 127-31.
10. **Yetişkul F, Yücel N, Fincancı M, Nazlıcan Ö.** Tüberküloz menenjit tanısında beyin omurilik sıvısında adenozin deaminaz aktivitesi ölçümünün değeri [Özet]. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (1999, Antalya) Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1997**: 388.
11. **Choi SH, Kim YS, Bae IG, et al.** The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neural Neurosurg* **2002**; 104: 10-5.
12. **Erdinç L, Işık B, Mete M, Bircan Z, Batun S.** The value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination in the diagnosis of tuberculous meningitis. *İnfek Derg* **1997**; 11: 49-52.
13. **Corral I, Quereda C, Navas E, et al.** Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23: 471-6.
14. **Pettersson T, Klockars M, Weber TH, et al.** Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* **1991**; 23: 97-100.
15. **Correa MF, Armas E, Diaz D, et al.** Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of adenosine deaminase activity and amplification of nucleotide sequences with PCR. *Acta Cient Venez* **2001**; 52: 52-4.
16. **Caws M, Wilson SM, CloughC, Drobniewski F.** Role of IS6110 –Targeted PCR, culture, biochemical, clinical and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 3150-5.

#### İLETİŞİM

Dr. Bahar ÖRMEN  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği  
35360 Yeşilyurt, İZMİR  
e-posta: bormen2002@yahoo.com