Archive of SID

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۷، شماره ۴، صفحات ۲۸۱ تا ۲۸۴، زمستان ۱۳۸۱

بررسی رابطه ابتلا به سل غیر ریوی و میزان فعالیت آنزیم آدنوزین د – آمیناز

دکتر محمود جلالی[1]، حیدر طویلانی[2]، ابراهیم مصطفوی[3]

خلاصه

سابقه و هدف: *نظر به شایع بودن بیماری سل در کشور و طولانی بودن مدت زمان تشخیص آن و با توجه به گزارشاتی که درباره افزایش فعالیت آنزیم آدنوزین د ـ آمیناز (ADA) در بیماران مسلول ارائه شده‌است و به منظور بررسی تجربی این موضوع در کشور،این تحقیق روی مراجعین به بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۷۸ انجام گرفت.*

مواد و روش‌ها : *مطالعه به روش Historical Cohort انجام گرفت. فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی سه گروه شامل گروه شاهد اول (۱۰ بیمار غیر مسلول که مایع مغزی نخاعی آنها در حین بیهوشی اسپاینال گرفته شده بود)، گروه شاهد دوم (٦ بیمار غیر مسلول) و گروه بیماران مسلول (٦نفر) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین جهت ارزیابی فعالیت این آنزیم در مایع آسیت، دو گروه شامل گروه شاهد (بیماران غیر مسلول ۱۰ نفر) و گروه بیماران مسلول (۵ نفر) مورد سنجش قرار گرفت. جهت سنجش این آنزیم سویسترای آدنوزین تحت اثر آنزیم ADA به آمونیاک و اینوزین تبدیل شده و آمونیاک حاصل با روش رنگ سنجی اندازه‌گیری شده‌است.*

یافته‌ها: *میزان فعالیت آنزیم ADA در مایع مغزی نخاعی گروه شاهد اول ۰/۱۲±۰/٦٤ ، در گروه شاهد دوم ۰/۸±۲/۰۸ و در گروه بیماران مسلول ۵/۳±۱۳/۱ واحد بر لیتر بود که اختلاف موجود معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱). میزان فعالیت آنزیم ADA در مایع آسیت گروه شاهد (بیماران غیر مسلول) ۵/۷±۱۳/۹ و در گروه بیماران مسلول ۱۲/۹±٦٦ واحد بر لیتر بوده است که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (p< ۰/۰۰۱).*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *اندازه‌گیری ADA می‌تواند در تشخیص بیماری سل در آسیت و مایع مغزی نخاعی مورد استفاده قرار گیرد.*

واژگان کلیدی : *آدنوزین د ـ آمیناز (ADA)، مایع مغزی نخاعی، آسیت، سل.*

مقدمه

بیماری سل یکی از مشکلات بزرگ دنیا امروز است. این بیماری یک عفونت باکتریایی مزمن بوده که توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شود. تشخیص بیماری سل بسیار مشکل بوده و با کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس انجام می‌شود که مدت زمان انجام آن بین ٦ تا ۸ هفته می‌باشد (۱). در صورت عدم درمان مؤثر در موارد فعال بیماری معمولا سیر بیماری مزمن بوده و در نهایت مرگ عارض می‌شود. این بیماری می‌تواند به دیگران نیز سرایت نماید. در کشور ما، آمار دقیقی از تعداد بیماران مسلول گزارش نشده است. در تحقیقات جامع انجام شده در سالهای ٦۵-۱۳٦٤ در استان کرمانشاه، میزان شیوع بیماری سل ریوی در روستاهای این استان بطور متوسط ۳/۳ در هزار برآورده‌شده است (۲).

به علت مشکلات تشخیصی بیماری سل و همچنین وجود انواع غیر ریوی آن، تعدادی از محققین توجه خود را به آنزیم آدنوزین د ـ آمیناز (Adenosine deaminase = ADA) معطوف کرده و در تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که این آنزیم می‌تواند در تشخیص بیماری سل بسیار کمک کننده باشد (٤،۳). ADA یکی از آنزیمهای مسیر تجزیه

[1] دانشیار، گروه تغذیه و بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[2] کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
[3] استادیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

www.SID.ir

Archive of SID

بازهای پورین می‌باشد و باعث تجزیه غیر قابل برگشت آدنوزین به اینوزین و آمونیاک می‌شود(۵).

به منظور تعیین رابطه ADA با بیماری سل، این تحقیق بر روی افراد مسلول که با تشخیص منتژیت سلی و یا پریتونیت سلی در بیمارستان امام خمینی تهران بستری شده بودند، در سال ۱۳۷۸ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش همگروهی تاریخی (Historical Cohort) انجام گرفت. گروههای مورد بررسی، بیماران مشکوک به بیماری سل غیر ریوی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۷۸ بودند. تشخیص قطعی سل در این بیماری با کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس میسر شد. در این بیماران میزان فعالیت ADA اندازه‌گیری شد.

فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی

جهت بررسی فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی گروه شاهد اول از بیمارستان شهید مباشر کاشانی همدان و گروه شاهد دوم و گروه بیماران مسلول از بیمارستان امام خمینی تهران انتخاب شده بودند. در این راستا ۱۰ نفر تحت عنوان گروه شاهد اول انتخاب شدند. مایع مغزی نخاعی این افراد هنگام بی‌حس کردن آنها جهت انجام اعمال جراحی متفاوت و قبل از تزیق ماده بی‌حس کننده (گزیلوکائین) در کانال مهره‌ای (بیهوشی اسپاینال) جمع‌آوری شده بود. همچنین ٦ بیمار غیر مسلول که منتژیت ویروسی داشتند به عنوان گروه شاهد دوم مورد بررسی قرار گرفتند. در کنار دو گروه شاهد، ٦ بیمار با تشخیص منتژیت سلی تحت عنوان گروه بیماران مسلول مورد آزمایش قرار گرفتند. اندازه‌گیری فعالیت ADA با استفاده از روش رنگ سنجی Giusti انجام گرفت (٦). در این روش سوبسترای ADA (آدنوزین) تحت تاثیر آنزیم قرار گرفته و اینوزین و آمونیاک را تشکیل می‌دهد. این واکنش یک طرفه بوده و آمونیاک ایجاد شده با روش برتوله سنجیده می‌شود. آمونیاک ابتدا تحت تاثیر هیپوکلریت سدیم قرار گرفته و تولید آمین کلرید را کرده، سپس این ماده با فنل در محیط قلیایی تولید پارا آمینوفنیل کرده و این ماده در ترکیب با فنل تشکیل ایندوفنل آبی رنگ ر امی‌دهد که در طول موج ٦٣٠ نانومتر قرائت می‌شود. مقدار آمونیاک تولید شده متناسب با مقدار جذب ایندوفنل می‌باشد (٦).

یافته‌های گروههای فوق به همراه سن و جنس بیماران در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید و توسط آزمون ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

فعالیت ADA در مایع آسیت

جهت بررسی فعالیت ADA در مایع آسیت دو گروه، شامل گروه شاهد (بیماران غیر مسلول) و بیماران مسلول انتخاب شدند. در گروه شاهد، فعالیت ADA در ۱۰ بیمار اندازه‌گیری شد. در این گروه ٦ نفر سیروز کبدی، ۳ نفر سرطان و ۱ نفر آسیت به علت نامشخص داشتند. در گروه بیماران مسلول، ۵ بیمار انتخاب و فعالیت ADA در آنها اندازه‌گیری شد. اطلاعات حاصل به وسیله t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی

در گروه شاهد اول، ۳ زن و ۷ مرد در محدوده سنی ٦٠-٣٥ سال،در گروه شاهد دوم ، ۳ زن و ۲ مرد در محدوده سنی ٧٥-۵ سال و در گروه بیماران مسلول،۳ زن و ۳ مرد در محدوده سنی ٦٥-۵ سال قرار داشتند. میزان فعالیت ADA مایع مغزی نخاعی در سه گروه به ترتیب ۰/۱۲±۰/٦٤، ۰/۸±۲/۰۸ و ۵/۳±۱۳/۱ واحد بر لیتر بود. اختلاف موجود از نظر آماری معنی دار بود($p < ۰/۰۰۰۱$).

فعالیت ADA در مایع آسیت

در گروه شاهد (بیماران غیر مسلول)، ۱۰ بیمار شامل ٤ زن و ٦ مرد در محدوده سنی ٦٥-٤٠ سال و در گروه بیماران مسلول ۵ بیمار شامل ۲ زن و ۳ مرد در محدوده سنی ٦٥-٤٤ سال قرار داشتند. میزان فعالیت ADA در مایع آسیت در دو گروه به ترتیب ۵/۷±۱۳/۹ و ۱۲/۹±٦٦ واحد بر لیتر بود. آزمون t-test اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد ($p< ۰/۰۰۰۱$).

بحث

تحقیق نشان داد که فعالیت ADA به مقدار قابل توجهی در مایع مغزی نخاعی و آسیت بیماران مسلول افزایش یافته است. ADA در بافتهای مختلفی مانند کورتکس مغز و بافتهای لنفوئیدی وجود دارد (۵).

مشخص شده است که در بیماران مبتلا به تب تیفوئیدی (Typhoid

www.SID.ir

Archive of SID

fever)، ADA نمی‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند و احتمالا افزایش ADA در مایع مغزی نخاعی بیماران مننژیت سلی می‌تواند ناشی از آسیب جزئی سد خونی مغزی باشد که اجازه ورود ADA از پلاسما یا بافت مغزی را به داخل مایع مغزی نخاعی می‌دهد (۷). همچنین مقدار فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت باکتریایی اندازه‌گیری شده است و بعضی از محققین افزایش فعالیت ADA (۸) و بعضی دیگر، کاهش فعالیت ADA را ذکر کرده‌اند (۹)، این در حالیست که تمامی محققین افزایش فعالیت ADA در مننژیت سلی را متذکر شده‌اند. Mishra در فعالیت بالاتر از ۵ واحد در لیتر ADA در مایع مغزی نخاعی، حساسیت ۸۲ درصدی و اختصاصیت ۹۲ درصدی را در بیماران مننژیت سلی، ذکر کرده است (۹). در این تحقیق نیز حداقل فعالیت ADA در بیماران مسلول، ۵/۷ واحد بر لیتر بدست آمد که با نتایج گزارش شده توسط محققین دیگر، همخوانی دارد.

یافته‌های رادیولوژیک و بررسی‌های شیمیایی و هماتولوژیکی مایع آسیت در پریتونیت‌های سلی غیر اختصاصی بوده (۱۰) و جداسازی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس برای تشخیص قطعی پریتونیت سلی ضرورت دارد، اما تعداد باسیل‌ها در پریتونیت سلی کم بوده و آزمایشات باکتریولوژیک و کشت باسیل سل، اغلب جواب منفی را نشان می‌دهد (۱۰). مشکل دیگر مدت زمان زیاد کشت باسیل سل (۸-۶ هفته) می‌باشد (۱۱) که می‌تواند باعث تاخیر در شروع درمان شود. Dwivedi در سال ۱۹۹۰ در فعالیت‌های بالاتر از ۳۳ واحد بر لیتر ADA در مایع آسیت بیماران مسلول، حساسیت ۱۰۰ و اختصاصیت ۹۶/۶ درصدی و Ribera نیز در فعالیت‌های بالاتر از ۴۰ واحد بر لیتر ADA در مایع آسیت بیماران مسلول، حساسیت ۱۰۰ و اختصاصیت ۹۷ درصدی گزارش کرده‌اند (۱۰،۱۱). در این بررسی نیز حداقل فعالیت ADA در مایع آسیت بیماران مسلول ۵۰ واحد بر لیتر گزارش شده است واین مقدار فعالیت با گزارشات محققین دیگر همخوانی دارد. همچنین محققین دیگر اندازه‌گیری ADA را به عنوان یک تست غربالگری در پریتونیت‌های سلی به کار برده‌اند (۱۲،۱۳).

با توجه به نتایج فوق، افزایش فعالیت ADA در مایع مغزی نخاعی بیماران مننژیت سلی و مایع آسیت بیماران مسلول در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشته و می‌توانند متخصص عفونی را در تشخیص بیماری سل یاری کند. همچنین استفاده از روش رنگ سنجی نیز در اندازه‌گیری ADA به دلیل تکرارپذیری، ارزانی و عدم نیاز به وسایل پیشرفته آزمایشگاهی در مقایسه با روش آنزیمی توصیه می‌شود.

REFERENCES

1- Raviglione MC, Brien R. Tubrculosis . In: Fauci As, et al (eds). ***Harrison's Principle of Internal Medicine.*** 14th ed , Vol 1 , New York, MCGraw- Hill , 1998;1004-14.

۲- ولایتی علی‌اکبر. ***بیماری سل*** . چاپ اول، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳٦٦.

3- Gambhir IS, Mehta M, Singh DS. Evalution of CSF- adenosine deaminase activity in tubercular meningitis . ***J Assoc Physicians India*** 1999;47(2):192-4.

4- Burgess LJ, Swanepole CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. ***Tuberculosis*** 2001;81(3):243-8.

5- Padua RA, Geiger JD. Nagy JI. Adenosine deaminase regulation of purine actions. In: Phills JW (ed). ***Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function.*** Florida, CRC Press, 1991;74-87.

6- Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, (ed). ***Methods of Enzymatic Analysis.*** 3rd ed, Wein heim , Verlag Chemie. 1984;315-23.

7- Galanti B, Nordiello S, Russo M. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. ***Scand J Infect Dis*** 1981;13:47-50.

8- Chawala R, Seth R, Raj B. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis . ***Tubercle*** 1991;72:190-2.

9- Mishra OP, Loiwal V, Ali Z. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children . ***J Trop Pediatr*** 1996; 42(3): 129-32.

www.SID.ir

Archive of SID

10- Ribera E, Ocana I, Ruiz I. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis ; comparison with adenosine deaminase activity. ***Tuberculosis*** 1991;72:193-7.

11- Dwivedi M, Misra SP, Misra V. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. ***Am J Gastroenterol*** 1990;85(9):1123-5.

12- Martinez Vazquez JM, Ocana I, Ribera E. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonits. ***Gut*** 1986;27:1049-53.

13- Voiget MD, Kalvaria I, Berman P. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. ***Lancet*** 1989; 8(1): 751-4.

www.SID.ir