Archive of SID

میزان آنزیم آدنوزین د آمیناز (ADA) در مایع مغزی - نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت سلی

دکتر محبوبه حاجی‌عبدالباقی[۱]، دکتر عبدالرضا دزفولی[۲]، دکتر عبدالرضا سودبخش[۱]، دکتر مهرناز رسولی‌نژاد[۱]، دکتر بنفشه گلستان[۳]

Title: *Diagnostic evaluation of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis.*

Authors: *Hajiabdolbaghi M,(MD); Dezfuli A.,(MD); Soudbakhsh A,(MD); Rasulinejad M,(MD); Golestan B,(PhD).*

Introduction: *Diagnosis of tuberculous meningitis is one of the most complex issues in medicine. Early diagnosis decreases the mortality rate and neurological deficits of the disease. Current methods of diagnosis of TB meningitis are either expensive (e.g. PCR) and limited to reference research centers (e.g. gas liquid chromatography) or have low sensitivity in cerebrospinal fluid (CSF). Also, like other Mycobacteria, culture could take a long time to give results. The aim of this case- control study was to determine the importance of different levels of adenosine deaminase (ADA) enzyme in early diagnosis of the disease by measuring it's different levels in CSF which is a relatively cheap and fast method. Also, It was intended to determine the best cut off point in comparison to other studies.*

Methods: *Seventy-one admitted patients with diagnosis of meningitis were divided into two groups: 15 patients us TB and 56 patients as non TB group. The level of ADA and routine tests on CSF of all the patients have been performed in one laboratory. HIV positive patients were excluded from the study.*

Results: *The ADA mean in the first group was 20.8 IU/L (± 13.24) and 9.75 IU/L (± 5.85) in the second group, which showed a significant difference in the two groups (p=0.001). None of the variables like glucose, protein level, white blood cells count and lymphocyte's percentage in the CSF result were confounding factors. The sensitivity and specificity in the cut off point >11 IU/L for the ADA enzyme in diagnosis of TB meningitis was 73% and 66%, respectively.*

Conclusion: *The results of some studies show that the cut off point in Spain, Chile, india and Malaysia are lower than that of ours. Therefore, the sole measurement of this enzyme is not useful and it is necessary to take other factors into account for early diagnosis.*

Keywords: *TB meningitis, adenosine deaminase, cerebrospinal fluid.*

۱- بخش عفونی، بیمارستان امام‌خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده:

مقدمه: *تشخیص مننژیت سلی از چالش‌های مهم پزشکی می‌باشد و تشخیص زودرس آن از میزان مرگ و میر و عوارض عصبی می‌کاهد. روش‌های موجود در تشخیص مننژیت سلی یا گران قیمت مثل [1] (PCR) و در حد مراکز تحقیقاتی کاملاً پیشرفته می‌باشند مثل (کروماتوگرافی مایع گاز[2]) و یا دارای حساسیتی پائین مثل (اسمیر مستقیم میکروب سل در مایع مغزی نخاعی) بوده و یا در زمان طولانی نتیجه خواهند داد (مثل کشت میکروب سل). هدف این مطالعه مورد شاهدی این بوده است که با اندازه‌گیری میزان آنزیم آدنوزین د آمیناز* (ADA) *در مایع مغزی نخاعی که روش نسبتاً ارزان قیمت و سریعی می‌باشد، ارزش آن را در تشخیص زودرس بیماری مورد بررسی قرار داده و بهترین نقطه برش[3] را در رابطه با سایر مطالعات تعیین نماید.*

روش‌کار: *۷۱ بیمار بستری با تشخیص مننژیت به دو گروه مننژیت سلی (۱۵ بیمار) و مننژیت غیرسلی (٥٦ بیمار)تقسیم شده و تغییرهای بیوشیمیایی، سلولی، اسمیر، کشت،* PCR، ADA *و مایع نخاع تمام بیماران در یک آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفت. بیماران مبتلا به ایدز از مطالعه حذف گردیدند.*

یافته‌ها: *میانگین* ADA *در گروه اول (۱۳/۲٤±) ۲۰/۸* IU/L *و در گروه دوم (۵/۸۵±) ۹/۷۵*IU/L *بود که دارای اختلاف معنی‌داری بودند (P=۰/۰۰۱). هیچکدام از متغیرهای قند، درصد لنفوسیت، مقدار پروتئین و تعداد گلبولهای سفید* (WBC) *در مایع مغزی نخاعی نقش مخدوش کنندگی نداشته‌اند. میزان حساسیت ۷۳٪ و ویژگی ٦٦٪ در نقطه برش بالاتر از* IU/L *۱۱ برای آنزیم* ADA *در تشخیص مننژیت سلی بدست آمد.*

نتیجه‌گیری: *نقطه برش بدست آمده در کشورهای اسپانیا، شیلی، هند و مالزی پایین‌تر بوده است. لذا اندازه‌گیری این آنزیم به تنهایی در تشخیص بیماری مفید نبوده و لازم است عوامل دیگری نیز در تشخیص سریع بیماری مورد نظر قرار گیرند.*

گل‌واژگان: *مننژیت سلی، آدنوزین د آمیناز، مایع مغزی نخاعی.*

مقدمه:

علیرغم پیشرفت های مهمی که در زمینه درمان و تشخیص بیماری سل و بخصوص مننژیت سلی صورت گرفته است ولی این بیماری هنوز دارای میزان مرگ و میر و عوارض فراوانی می‌باشد. دشوارترین و خطرناک‌ترین عارضه در بیماری سل، ابتلای دستگاه عصبی مرکزی بوده و از تظاهرات بالینی آن مننژیت سلی می‌باشد. تشخیص سریع بیماری از مورتالیتی بالای آن (۳۰٪-۱۰٪) کاسته و مانع ایجاد عوارض عصبی ماندگار بیماری می‌گردد (۱ و ۲).

روش‌هایی که در حال حاضر جهت تشخیص بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند هرکدام دارای معایب و محاسنی می‌باشند. روش PCR و GLC (کروماتوگرافی مایع گاز) که از حساس‌ترین روش‌های تشخیصی می‌باشند بعلت گران قیمت بودن و یا تحقیقاتی بودن آن در دسترس عموم نمی‌باشند. اسمیر مستقیم مایکوباکتریوم سلی در مایع مغزی نخاعی در کمتر از ۱۰٪ موارد مثبت می‌شود (۳) و کشت علیرغم حساسیت بسیار خوب آن بعد از ۸-۴ هفته قابل دستیابی است (۴ و ۵).

آنزیم آدنوزین دی آمیناز آنزیمی است که در مسیر مستقیم پورین دخالت می‌کند و آدنوزین ناشی از مصرف غیرقابل برگشت را به اینوزین و آمونیاک تبدیل می‌کند. این آنزیم برای فعالیت و تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها ضروری است. غلظت سرمی ADA در بیماری‌هایی که پاسخ ایمنی سلول، پاسخ غالب بدن می‌باشد، افزایش می‌یابد (۶و۷).

افزایش این آنزیم بعنوان یک معیار تشخیصی در مایع پلور در پلورزی سلی بخوبی بررسی شده است و نتایج خوبی بدست آمده است (۸). تعیین افزایش این آنزیم در مایع CSF و استفاده از آن بعنوان یک معیار تشخیصی سریع جهت مننژیت سلی از مدت‌ها پیش مورد توجه قرار گرفته است.

در یک بررسی جامع در اسپانیا برروی میزان ADA در CSF بیماران سلی و غیرسلی در سال ۱۹۸۷ موفق شدند در Cut-off Point >۹ IU/L به یک حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۹٪ دست یابد. در مطالعه‌ای دیگر در هند در سال ۱۹۹۶ با IU/L ۵>

[1] - Polymerase chain reaction
[2] - Gas liquid chromatography
[3] - cut of point

www.SID.ir

Archive of SID

Cut-off Point به حساسیت ۸۹٪ و ویژگی ۹۲٪ دست یافته و در شیلی در یک بررسی انجام گرفته بر روی بیماران مبتلا به مننژیت سلی وبا توجه به میزان ADA به مقدار IU/L ۶/۵ به حساسیت ۸۳/۳٪ و ویژگی ۸۵/۳٪ دست یافتند.

ولی در یک بررسی دیگر در مالزی در سال ۱۹۹۵ علیرغم تعیین حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۸۷/۶٪ در IU/L ۹< Cut-off Point اعلام شد که اندازه‌گیری ADA در مایع CSF به تنهایی نمی‌تواند در تشخیص سریع بیماری مننژیت سلی مورد استفاده قرار گیرد (۶ و ۱۱-۹)

لذا به منظور بررسی نقش آنزیم آدنوزین دی آمیناز در تشخیص مننژیت سلی و دستیابی به بهترین نقطه برش در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده که نتایج متنوعی را به همراه داشته است این مطالعه طراحی گردید.

روش‌کار:

در این بررسی که به روش مورد- شاهدی انجام گرفته است، در تعداد ۷۱ بیمار مبتلا به مننژیت که به درمانگاه اورژانس مراجعه نمودند در صورت عدم ممنوعیت، پونکسیون مایع نخاع صورت گرفته و ۱۵ بیمار در گروه مننژیت سلی (مورد) و ۵۶ نفر مننژیت غیرسلی (شاهد) تقسیم‌بندی شدند. در گروه مننژیت سلی از تمام روش‌های موجود تشخیص مثل بررسی بالینی، اپیدمیولوژیک، تغییرات سلولی و بیوشیمیایی اسمیر و کشت و PCR مایع نخاع و یا نمونه‌برداری از سایر نواحی مشکوک به سل (خارج سیستم عصبی مرکزی) و آزمون مانتو (PPD) و آزمایشات معمول خون روش‌های تصویربرداری مغزی(MRI. CT اسکن) و عکس ساده ریه و در صورت لزوم CT اسکن ریه برای تشخیص سل استفاده گردیده و مواردی‌که PCR و با کشت مثبت بوده و با شواهد قطعی سل از سایر ارگان‌ها بدست آمده و به عنوان مننژیت سلی محسوب گردیدند. در گروه مننژیت غیرسلی نیز از روش‌هایی مشابه جهت یافتن علت مننژیت در آنها استفاده شد. میزان آنزیم ADA در مایع نخاع تمام بیماران دریک آزمایشگاه معین اندازه‌گیری شد.

بیمارانی که مبتلا به ایدز بوده و یا هیچگونه علتی احتمالی برای مننژیت آنها پیدا نشد از مطالعه حذف شدند. اطلاعات مربوط به بیماران هر دو گروه بعد از انجام کارهای لازم تشخیصی از طریق پرونده آنان، در پرسشنامه‌ای خاص جمع‌آوری شده و سپس از طریق نرم افزار Epi-info وارد رایانه شده و سپس با کاربرد نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمونهای Mann-Whitney و Wilcoxon و t-test و نیز آنالیز کوواریانس برای کنترل متغیرهای مخدوش کننده و نیز منحنی ROC جهت نشان دادن حساسیت و ویژگی آزمون اندازه‌گیری ADA مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی لحاظ گردید.

یافته‌ها:

از مجموع ۷۱ بیمار ۱۵ مورد (۲۱/۱۳٪) مننژیت سلی و ۵۶ مورد (۷۸/۸۷٪) مننژیت غیرسلی بودند ، بیماران مننژیت غیرسلی تشخیص‌های مختلفی داشتند که در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- تشخیص انواع موارد در گروه مننژیت غیرسلی (گروه شاهد)

مننژیت غیرسلی	تعداد	درصد
مننژیت چرکی	۲۶	۴۶/۴۲
مننژیت ویرال	۱۳	۲۳/۲۱
منگوآنسفالیت هرپسی	۱۱	۱۹/۶۴
متفرقه*	۶	۱۰/۷۱
جمع	۵۶	۱۰۰

* موارد متفرقه شامل CVA – مننژیت کارسینوماتوز، واسکولیت و ... بودند.

در بیماران گروه مننژیت سلی تشخیص سل به کمک اسمیر، کشت و PCR مایع نخاع و یا بیوپسی صورت گرفته است. مایع نخاع بیماران این گروه هیچکدام اسمیر مثبت نشده، ۷ نفر دارای کشت مثبت (در یکی از آنان PCR هم مثبت بوده است)، ۶ نفر دارای PCR مثبت، ۲ نفر دارای نمونه مغز استخوان و پارانشیم مغزی مثبت از نظر سل بوده‌اند (که یک نفر از آنان دارای PCR و کشت مثبت نیز بوده است). تنها در دو مورد با استفاده از مشخصات چهارگانه تشخیص بالینیTB شامل مجموع علائم بالینی، تغییرات مایع نخاع بصورت مننژیت مونوکلئری، قند پایین، پروتئین بالا، کشت و اسمیر منفی از لحاظ سایر باکتری‌ها، یافته‌های تصویربرداری به نفع سل در ریه مانند سل ارزنی در CT ریه آنها انجام شده است (۱۲). در یکی از آنان بعد از اتوپسی واکنش گرانولوماتوز منتشر در مغز و ریه منطبق با سل دیده شده است. (جدول ۲) که در واقع در ۱۴ مورد مننژیت سلی قطعی و دریک مورد بسیار محتمل بود.

بخش عمده گروه غیرسلی، مننژیت چرکی بوده است (۴۶٪) که پاتوژن‌های جدا شده عمدتاً شامل منگوکوک، پنوموکوک و استاف اورئوس بوده است.

در تمام بیماران آنزیم ADA در مایع نخاع اندازه‌گیری شده که محدوده میزان آن در هر دو گروه مقایسه گردید. متوسط میزان ADA در دوگروه سلی و غیرسلی یکسان نبوده و مقدار آن به شکل معنی‌داری در گروه TBM بالاتر بوده است (جدول ۳).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲- روش‌های تشخیصی منتژیت سلی در گروه مورد

روش تشخیص	تعداد	درصد
اسمیر مثبت مایع نخاع (CSF)	۰	۰
کشت مثبت مایع نخاع (CSF*)	۷	۴۶
PCR مثبت **	۶	۵۴/۵
بیوپسی از مغز یا عضو خارج از مغز (CNS***)	۲	۱۳/۳
مشخصات چهارگانه تشخیصی	۲	۱۳/۳

* یک نفر دارای PCR مثبت نیز بوده است .

** PCR در ۱۱ مورد صورت گرفته است .

*** یک نفر از این گروه نیز دارای کشت مثبت مایع نخاع بوده است .

جدول ۳ - مقایسه میانگین ADA در مایع نخاع در دو گروه بیماران منتژیت سلی (مورد) و غیرسلی (شاهد)

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	ملاک آزمون*	سطح معنی دار
منتژیت سلی	۱۵	۲۰/۸۷	۱۳/۲۴	$z = -۳/۳۵۴$	P = ۰/۰۰۱
منتژیت غیرسلی	۵۶	۹/۷۵	۵/۸۵		

* ملاک آزمون z با توجه به آزمون Mann-Whitney میسر شده است .

در گروه منتژیت سلی چهار بیمار دارای ADA با مقادیر کمتر یا مساوی ۹ IU/L بودند و جالب آنکه از این چهار نفر، دو نفر دارای کشت مثبت BK در CSF بودند. در گروه منتژیت غیرسلی چهار نفر دارای میزان ADA با مقادیر بالای ۲۰ IU/L بودند که از این تعداد یک نفر دارای سپتی سمی استاف، دو نفر دارای انسفالیت HSV و یک نفر دارای منتژیت باکتریال با علت نامشخص بوده که پس از درمان آنتی بیوتیکی با حال عمومی خوب مرخص شده است.

برای بررسی متغیرهای مخدوش کننده، آنالیز کوواریانس برای مقایسه ADA در دو گروه مورد و شاهد انجام گرفت (جدول ۴).

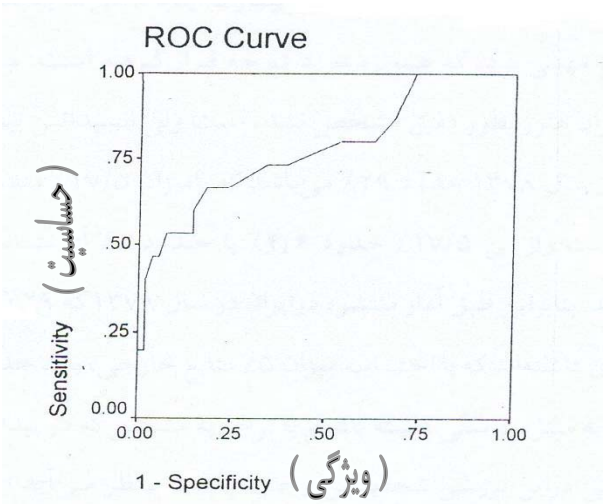
جدول ۴- آنالیز کوواریانس برای مقایسه ADA در دو گروه TBM و NTBM و کنترل برخی متغیرهای مخدوش کننده

متغیر مورد نظر	ملاک آزمون	سطح معنی دار
اثر گروه*	F=۲۲/۵۰۷	P <۰/۰۰۱
اثر میزان قند خون	F=۰/۰۰۰	P =۰/۹۸۳
اثر گروه	F=۲۳/۵۷۶	P <۰/۰۰۱
اثر درصد لنفوسیت در CSF	F = ۰/۴۹۴	P=۰/۴۸۵
اثر گروه	F = ۲۱/۶۲۹	P <۰/۰۰۱
اثر مقدار ویروس مایع نخاع	F = ۱/۶۸۰	P = ۰/۱۹۹
اثر گروه	F = ۲۴/۰۵۹	P <۰/۰۰۱
اثر تعداد گلبولهای سفید درمایع نخاع	F = ۰/۸۴۶	P = ۰/۳۶۱

* گروه شامل : ۱) منتژیت سلی ، ۲) منتژیت غیرسلی می باشد .

همانگونه که جدول فوق نشان می‌دهد در بررسی مقایسه ADA در دو گروه منتژیت سلی و غیرسلی، هیچ یک از متغیرهای قند، درصد لنفوسیت، مقدار پروتئین و تعداد WBC در CSF نقش مخدوش کنندگی نداشته‌اند به عبارت دیگر با کنترل اثر این متغیرها، اختلاف ADA بین دو گروه همچنان معنی‌دار خواهد بود.

برای تعیین حساسیت و ویژگی آزمایش ADA در CSF بیماران، منحنی ROC و جدول مربوط به آن مورد بررسی قرار گرفت. (شکل ۱). رسم نمودار ROC توأم با جدولی است که به ازای نقاط برش مختلف (Cut off Point) حساسیت و مثبت‌های کاذب داده می‌شود و محقق می‌تواند نقطه که بیشترین حساسیت و کمترین مثبت کاذب را دارد انتخاب نماید.



شکل ۱- نمودار (ROC) به منظور تعیین بهترین نقطه برش برای ADA در گروه منتژیت سلی

در این حالت هنگامی که آزمایش ADA در گروه TBM بعنوان عامل پیشگوئی کننده در تشخیص بیماری مورد استفاده قرار گیرد با میزان بزرگتر از ۱۱IU/L دارای حساسیتی معادل۷۳٪ و ویژگی ۶۶٪ می‌باشد.

بحث:

منتژیت سلی علاوه بر داشتن میزان مرگ و میر بالا، عوارض عصبی پایداری را در بیماران ایجاد می‌کند لذا تشخیص زودرس آن موضوع مهمی بوده که همواره مورد توجه قرار گرفته است. روش‌های فعلی تشخیص بیماری همچون اسمیر و کشت و PCR و GLC (کروماتوگرافی مایع گاز) مایع نخاع و اندازه‌گیری گاماانترفرون یا دارای حساسیت و ویژگی پائین بوده و یا بعلت گران قیمت بودن، انجام آن کمتر در دسترس عموم می‌باشد. بنابراین یافتن روش‌های سریع و نسبتاً ارزان همیشه مورد نظر

www.SID.ir

Archive of SID

بوده است. اندازه‌گیری آنزیم ADA یکی از این روش‌ها بوده است ولی در کشورهای مختلف نتایج مختلفی از حساسیت و ویژگی این آزمون بدست آمده است. این آنزیم در مسیر سیستم پورین دخالت کرده و برای فعالیت و تکثیر لنفوسیت‌ها ضروری است و غلظت آن در مایعات فیزیولوژیک بدن در بیماری‌هایی که پاسخ ایمنی سلولی، پاسخ غالب بدن باشد، افزایش می‌یابد.

در دو گروه منتژیت سلی و غیرسلی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، میزان متوسط ADA دارای اختلاف معنی‌داری بود (p=۰/۰۰۱). عواملی همچون درصد لنفوسیت‌ها، میزان قند و پروتئین CSF نقش مخدوش کننده در ارزیابی اندازه‌گیری ADA در مایع نخاع، در این مطالعه نداشتند(جدول۴).

با استفاده از منحنی ROC و تعیین حساسیت ویژگی برای میزان ADA در مایع نخاع بیماران منتژیت سلی، مشخص گردید که با تعیین نقطه ۱۱IU/L، این آزمایش دارای حساسیتی معادل ۷۳٪ ویژگی ۶۶٪ می‌باشد. مقادیر کمتر از ۱۱IU/L هر چند که حساسیت آزمایش را بالا می‌برد ولی موارد مثبت کاذب را افزایش داده و ویژگی را پائین می‌آورد، اگرچه سطح زیر منحنی ROC به مقدار A=۰/۷۸۳ بوده و معنی‌دار می‌باشد. مطالعات مختلف در دنیا با استفاده از نقطه برش ۲۰IU/L–۸ حساسیت مختلف از ۱۰۰–۴۴٪ و اختصاصی بودن۹۹٪–۷۵ نشان داده است(۱۶–۱۴). موارد مثبت کاذب درمننژیت‌های لنفومی مشاهده شده است(۱۶). مثلاً در مطالعه Ribera و همکاران در اسپانیا که در سال ۱۹۸۷ صورت گرفت نقطه برش بیش از ۹ برای ADA حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۹٪ داشته (۶) ولی در مطالعه شیلی در سال ۱۹۹۶ با نقطه برش بیش از ۶/۵ حساسیت ۸۳/۳ و ویژگی ۸۵/۳ دیده شده است. جدول ۵ نتایج آزمایشات بعضی گروه‌های مختلف را در مورد ADA در مایع CSF نشان می‌دهد.

همانطور که مشاهده می‌شود نتیجه این تحقیق با مطالعات دیگر تا حدی متفاوت بوده و فقط نتیجه‌گیری عملی گروه مالزی نشانگر این واقعیت بوده است که علیرغم بدست آوردن حساسیت بالا در کار خود، استفاده تنها از اندازه‌گیری آنزیم ADA جهت تشخیص سریع منتژیت سلی را توصیه نکرده و لازم است این آزمون در کنار روش‌های دیگر تشخیص مورد استفاده قرار گیرد.

جدول ۵- مقایسه نتایج بررسی گروههای مختلف در مورد ADA در CSF بیماران مبتلا به منتژیت سلی

گروه	سال تحقیق	cut-off point IU/L	حساسیت ٪	ویژگی ٪
اسپانیا	۱۹۸۷	> ۹	۱۰۰	۹۹
مالزی	۱۹۹۵	> ۹	۱۰۰	۸۷/۶
شیلی	۱۹۹۶	> ۶/۵	۸۳/۳	۸۵/۳
هند	۱۹۹۶	> ۵	۸۹	۹۲
ایران	۲۰۰۱	> ۱۱	۷۳	۶۶

با توجه به سادگی شیوه اندازه‌گیری ADA در مایع CSF بنظر می‌رسد خطاهای تکنیکی آزمایشگاهی (همچون مورد PCR در تشخیص منتژیت سلی)، کمتر تأثیر گذار می‌باشد. در بررسی‌های اخیر تعیین ایزوآنزیم‌های ADA_1 و ADA_2 روشی پرهزینه‌تر بوده و نیز استفاده از نسبت2′deoxyadenosine/AD که آسانتر بدست می‌آید بعنوان روش‌های دقیق‌تری در تشخیص منتژیت سلی پیشنهاد شده است (۸ و ۱۳) و لازم است در این موارد مطالعات بیشتری با تعداد بیماران بیشتر صورت گیرد.

تشکر و قدردانی:

در پایان لازم است از همکاری‌های صمیمانه دستیاران عفونی بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات علوم پزشکی و آقای مجیدی در آزمایشگاه نور که بدون زحمات و تلاش‌های آنان این مهم مقدور نمی‌شد، تشکر نمود.

References:

1- Hass WD. Principles and Practice of the Infectious Diseases. Mandell GL, et al. 5th. edition. Churchill livingstone ; 2000 : 2576-607.
2- Zuger A, Lowy FD. Tuberculosis. First edition, Little Brown and Company ; 1996 : 1004-14.
3- Kasik JE. Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacteria Infections. 14th ed. 1999; 175-83.
4- Klein NC, Damskr B, Hirschman SZ. Mycobacterial meningitis: Retrospective analysis 1970 to 1983. Am J Med 1985; 79: 29-34.
5- Meyes BR. Tuberculous Meningitis Med Clin North Am 1982; 66: 155-62.
6- Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al. Activity of adenosine deaminase in CSF for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. J Infec Dis 1987; 4: 603-7.
7- Venkatesh J, Kaur A. Molecular forms of adenosine deaminase do not aid the diagnosis of tuberculosis. J trop Med Hygi 1996 ; 90 : 652-3.
8- Valdes L. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relrvance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J 1996: 9 : 747-51.

www.SID.ir

Archive of SID

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

10- Baro M, Acevedo L, Lagos M. Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for detection of mbningeal tuberculosis: 4 years. Rev Med Chile 1996 ; 124(3): 319-126.

11- Rohani MU, Chang JM. The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. Malays J Pathology 1995 ; 17(2): 67-71.

12- Rhuja Gk. Dignostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. J Tubercle Lung Dis 1994 ; 75, 149-52.

13- Gakis C. Idenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. Eur Respir Gournal 1996; 9 : 632-3.

14- Silber EI, Sonnenberg P. Analysis of adenosine deaminase Isoenzyme-2 (ADA-2) in Cerebrospinal fluid in the diagnosis of TB meningitis. Y Neurol Surg Psychiatr 2000; 69 : 137-8.

15- Gambbir IS, Mehta M, Singh DS, et al Evaluation of CSF- adenosind deaminase activty in tubercular meningitis. J Assoc Physician India 1999 ; 47: 192-4.

16- Petterson T, Klockars M, Weber TH, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. Scand J Infect Dis 1992; 24: 121-2.

www.SID.ir