Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Evaluation of IL-8 level in cerebrospinal fluid in acute bacterial meningitis in adults

Zhinous Bayat-Makoo[1], Puran Karimi[2], Negar Mohtadi[*3]

[1]Department of Infectious and Tropical Disease, Infectious and Tropical Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Department of Clinical Biochemistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Student, Department of Infectious and Tropical Disease, Infectious and Tropical Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*Corresponding author; E-mail: ng.mohtadi@gmail.com

Received: 5 May 2019 Accepted: 16 June 2019 First Published online: 24 Feb 2021
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2021;42(6):634-641

Abstract

Background: Interleukin 8 increases in various types of meningitis, specifically acute bacterial meningitis inflammation, and it is important in the distinction between types of meningitis. The present paper aims at evaluation of the level of interleukin 8 in cerebrospinal fluid in acute adult bacterial meningitis.

Methods: All adult patients' with diagnosis of suspected meningitis with symptoms of fever, headache, neck stiffness, and consciousness disorder. Lumbar puncture was taken in between the third and fourth vertebra by a specialist physician for all patients suspected with meningitis. To determine the level of consciousness, the GCS of the patients was determined and the cerebrospinal fluid was cultured and sent to the laboratory for the analyses of cell count, diffraction, CSF fluid glucose, CSF fluid protein, LDH, or lactate dehydrogenase, and the level of interleukin 8.

Results: The mean of IL-8 protein was 296.17±48.57Pg/ml in patients with aseptic meningitis and 1088.96±526.55Pg/ml in the group of patients with septic meningitis. There was a significant difference between the two groups in terms of the amount of interleukin 8 ($p = 0.009$). Cutoff was 297.6 Pg/ml for the detection of positive bacterial meningitis with a sensitivity of 92% and the specificity of 83.1% was 297.6 pg/ml.

Conclusion: Interleukin 8 has a high sensitivity and specificity in the diagnosis of bacterial meningitis from aseptic meningitis, and along with the measurement of cerebrospinal fluid protein, it can be a good criterion for differentiation of bacterial from aseptic meningitis.

Keywords: Interleukin 8, Cerebrospinal Fluid, Acute Bacterial Meningitis, Aseptic Meningitis

How to cite this article: Bayat-Makoo Zh, Karimi P, Mohtadi N. [Evaluation of IL-8 level in cerebrospinal fluid in acute bacterial meningitis in adults]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2021;42(6):634-641. Persian.

© 2021 The Author. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

ارزیابی سطح اینترلوکین ۸ مایع مغزی نخاعی در مننژیت حاد باکتریال بالغین

ژینوس بیات ماکو[۱]، پوران کریمی[۲]، نگار مهتدی[۳*]

[۱] گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲] گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳] دانشجو،گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[*] نویسنده مسؤول؛ ایمیل: ng.mohtadi@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۲۶ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۱۲/۶
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛۴۲(۶):۶۳۴-۶۴۱

چکیده

زمینه: اینترلوکین ۸ در انواع التهاب مننژ به ویژه مننژیت حاد باکتریال افزایش یافته و در افتراق بین انواع مننژیت اهمیت دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی سطح اینترلوکین ۸ مایع مغزی نخاعی در مننژیت حاد باکتریال بالغین است.

روش کار: تمامی بیماران بزرگسال با علایم تب، سردرد، سفتی گردن و اختلال هوشیاری با تشخیص احتمالی مننژیت بستری شدند. از کلیه افراد مشکوک به مننژیت، پونکسیون لومبار از فضای بین مهره‌ای سوم و چهارم توسط پزشک متخصص به عمل آمد. برای تعیین سطح هوشیاری، GCS بیماران تعیین و مایع مغزی نخاعی جهت آنالیزهای شمارش سلولی، دیفراسیون، قند مایع CSF، پروتئین مایع CSF، LDH یا لاکتات دهیدروژناز، سطح اینترلوکین ۸ و کشت به آزمایشگاه ارسال شد.

یافته ها: میانگین ± انحراف معیار میزان پروتئین اینترلوکین ۸ در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک برابر ۴۸/۵۷ Pg/ml ± ۲۹۶/۱۷ و در گروه بیماران مبتلا به مننژیت سپتیک برابر ۵۲۶/۵۵ Pg/ml ± ۱۰۸۸/۹۶ بود. بین دو گروه مورد مطالعه در مقادیر اینترلوکین ۸ از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۰۹). میزان Cut off برای تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریال با حساسیت ۹۲ درصد و اختصاصیت ۸۳/۱ درصد برابر ۲۹۷/۶ Pg/ml بود.

نتیجه گیری: اینترلوکین ۸ حساسیت و اختصاصیت بالایی در تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتیک داشته و در کنار سنجش پروتئین مایع مغزی نخاعی می تواند شاخص مناسبی برای افتراق مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتیک باشد.

کلید واژه ها: اینترلوکین ۸، مایع مغزی نخاعی، مننژیت حاد باکتریال، مننژیت آسپتیک

نحوه استناد به این مقاله: بیات ماکو ژ، کریمی پ، مهتدی ن. سطح اینترلوکین ۸ مایع مغزی نخاعی در مننژیت حاد باکتریال بالغین. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛۴۲(۶):۶۳۴-۶۴۱

حق تالیف برای مولف محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر گردیده 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

در کشورهای توسعه یافته، مننژیت باکتریال عفونت چرکی در فضای ساب آراکنوئید با شیوع سالانه ۲-۶ مورد در صد هزار فرد بالغ، مرگ و میر بیش از ۳۰ درصد دارد (۱). استرپتوکوک پنومونیه، نایسریا مننژیتیس و هموفیلوس آنفولانزا شایعترین پاتوژن‌های ایزوله شده در ۶۲ درصد موارد بوده که درجات بعدی به ترتیب شیوع شامل آنتروباکتر، استافیلوکوک وگونه سودموناس هستند (۲). در حدود ۳۳ درصد موارد عامل عفونت مشخص نمی شود. مننژیت باکتریال در کودکان گرچه شیوع بالاتری داشته ولی عوارض همراه در بالغین نیز شایع است. با استفاده واکسن علیه عوامل خاص اتیولوژیکی مننژیت باکتریال ، اپیدومیولوژی آن بخصوص در بچه ها تغییر یافته، گرچه در بالغین تغییری مشاهده نشده است (۳). قبل از کشف و استفاده از آنتی بیوتیک ها مننژیت باکتریال عموما کشنده بود. گرچه درمان آنتی بیوتیکی بیماری را بطور دراماتیک بهبود بخشیده ولی همچنان بعنوان علت قابل توجه موربیدیتی و مرگ و میر بخصوص در کودکان مطرح است (۴). مننژیت باکتریال یک بیماری تهدید کننده حیات بوده اما به‌علت قابل درمان بودن، تشخیص سریع اتیولوژی آن بسیار مهم و حساس است. افتراق مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتیک (ویرال) در فاز حاد امکان دارد برای پزشک گیج کننده باشد چون علایم و نشانه ها اغلب مشابه بوده و تست‌های آزمایشگاهی سریع، همیشه بدون ابهام دلالت بر اتیولوژی ندارد؛ چرا که در ۱۰ درصد بیماران با مننژیت حاد باکتریال (ABM) شمارش سلولی در ابتدا با ارجحیت لنفوسیتی است (۵). حتی در ابتدای سیر مننژیت در افراد سالم از نظر سیستم ایمنی و مننژیت نوزادی شمارش WBC و غلظت پروتئین مایع مغزی‌نخاعی ممکن است در محدوده نرمال باشد (۶).

پیامد مننژیت باکتریال بطور عمده بستگی به شروع زودرس درمان آنتی بیوتیکی مناسب دارد. مارکرهای بیوشیمیایی مختلفی برای تشخیص زودرس مننژیت باکتریال مانند لاکتات، LDH، CRP، فریتین و سایتوکاین‌ها بکار رفته‌اند. گزارشات اخیر نشان می‌دهد که اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها باعث افتراق مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتک می شود (۷, ۸). حساس‌ترین جنبه در پاتوژنز مننژیت باکتریال اثر ایمنی عمومی علیه عوامل عفونی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است. در CNS باکتری تکثیر شده و مولکول‌های همراه پاتوژن نظیر لیپوپلی‌ساکاریدها، پپتیدوگلیکان و اسیدنوکلئیک، آزاد شده که این پروسه منجر به فعال شدن ماکروفاژهای مقیم، آستروسیت ها و میکروگلیا از طریق Toll-like receptor می‌شود و درنهایت منجر به تولید سایتوکاین‌ها می‌شود. بعضی از این سایتوکاین‌ها موجب نفوذپذیری سد خونی مغزی (BBB) شده و منجر به تحریک حرکت توده ای نوتروفیل های پلی موفورنوکلئر (PMN) می شوند. بعد رهایی در فضای ساب آراکنوئید، تولید سایتوکاین‌های پروانفیلتراتوری باعث افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن می‌شود که به لیپید، پروتئین و اسید نوکلئیک متصل شده و منجر به فعال شدن مرگ سلولی می‌شود. پس آسیب عصبی، حادثه متداول در مننژیت باکتریال است (۳).

علی‌رغم پیشرفت های مهم در تشخیص و درمان مننژیت باکتریال، موربیدیته بالا و عارضه‌های طولانی مدت (کری و نواقص فوکال عصبی) در ۶۰ موارد و مرگ‌ومیر بالا وجود داشته و تشخیص بیومارکرهای اولیه عفونت در مننژیت باکتریال کمک کننده است (۳). بنابراین این مطالعه جهت بررسی سطح اینترلوکین ۸ در مایع مغزی نخاع در بیماران با مننژیت باکتریال حاد مننژیت باکتریال و آسپتیک صورت گرفت تا هم از نظر اختلاف سطح در افتراق این دو و هم از نظر شدت بالینی و پیامد بیماری ارزیابی شود.

روش کار

این مطالعه توصیفی‌مقطعی از سال ۱۳۹۴ تا سال ۱۳۹۶ در استان آذربایجان شرقی (شهر تبریز) روی ۸۴ بیمار و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج از مطالعه انجام شد. حجم نمونه مطالعه با نرم افزار Power and Sample Size با خطای آلفا ۵ درصد و توان ۸۰ درصد، ۷۶ نمونه تعیین شد که پس از جمع‌آوری داده ها در طول زمان مطالعه تعداد نهایی ۸۴ نمونه اخذ شد. از تمامی بیماران رضایت آگاهانه کسب شد و طرح به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسید. در این مطالعه مداخله ای انجام نشده و تمامی ارزیابی های انجام شده جزو موارد بررسی بیماری است و هیچ هزینه ای از بیمار بابت ارزیابی اینترلوکین ۸ گرفته نشد. معیار های ورود به مطالعه شامل وجود علایم مشابه سردرد، سفتی گردن و اختلال هوشیاری حین بستری، سن بالای ۱۳ سال و تغییرات مایع مایع مغزی نخاعی حاکی از مننژیت باکتریال یا آسپتیک بود. معیار های خروج از مطالعه شامل پونکسیون کمری تروماتیزه، اطلاعات ناقص و ناکافی، درگیری بدخیم در سیستم عصبی مرکزی، تومور مغزی، انفارکتوس مغزی، آنسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک، آنسفالیت حاد، آنسفالومیلیت حاد منتشر، مننژیت مزمن (TB یا قارچی)، سندرم گلین باره و استاتوس اپیلپتیکوس بود. بیماران مطالعه شده، با علایم تب، سردرد، سفتی گردن، اختلال هوشیاری با تشخیص احتمالی مننژیت بستری شدند. میزان هوشیاری بیماران بر اساس معیار GCS تعیین شد (۹). از تمام افراد مشکوک به مننژیت، پونکسیون لومبار (LP) از فضای بین مهره‌ای سوم و چهارم توسط پزشک متخصص به عمل آمد. مایع مغزی نخاعی جهت آنالیزهای شمارش سلولی، دیفراسیون، قند مایع CSF، پروتئین مایع CSF، LDH یا لاکتات دهیدروژناز، سطح پروتئین اینترلوکین ۸ و کشت به آزمایشگاه ارسال شد. بر اساس نتایج شمارش WBC مایع

مغزی نخاعی بیماران در دو گروه مننژیت باکتریال و مننژیت آسپتیک تقسیم بندی شدند. شمارش سلولی CSF توسط لام نئوبار ساخت شرکت مرک آلمان انجام شد. جهت شمارش افتراقی سلول ها نمونه با دور ۲۰۰۰ به مدت ۳ تا ۵ دقیقه سانترفیوژ شده و سپس از رسوب حاصل اسمیر تهیه و رنگ آمیزی گیمسا انجام شد. برای اندازه گیری گلوکز CSF از همان روش آزمایشگاهی اندازه گیری گلوکز خون محیطی و همزمان با آن به روش بیوشیمیایی انجام شد که توسط کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور آلمان تحت لیسانس ایران صورت گرفت. جهت اندازه‌گیری LDH و پروتئین توتال نیز از روش بیوشیمیایی و توسط کیت ساخت شرکت پارس آزمون ساخت کشور آلمان تحت لیسانس ایران استفاده شد. اندازه‌گیری اینترلوکین ۸ توسط کیت آزمایشگاهی به روش الایزا و با استفاده از کیت ساخت شرکت آمریکایی افیمتریکس انجام شد. در این مطالعه کلیه نمونه‌های خون آلود کنار گذاشته شده و از مطالعه خارج شدند. تمامی اطلاعات بدست آمده وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ شده و تجزیه و تحلیل آماری شدند. از آنالیز کای مجذور برای مقایسه مقادیر میانگین گلوکز خون ناشتا و پروتئین توتال در گروه های مورد بررسی استفاده شد. برای هر یک از روش های اندازه گیری پروتیئن توتال، گلوکز خون ناشتا و سطح پروتئین اینترکولین ۸ حساسیت و اختصاصیت به طور جداگانه محاسبه شده و بررسی شد. با ترسیم منحنی ROC، نقطه برش مناسب برای تشخیص مننژیت حاد باکتریال با حساسیت و ویژگی بالا بدست آمد. بررسی ارزش تشخیصی توسط تست های حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی با آزمون ROC Curve Analysis انجام شد.

یافته ها

در این مطالعه توصیفی‌مقطعی تعداد ۸۴ بیمار که در طول ۲ سال با تشخیص احتمالی مننژیت حاد بستری شده بودند مطالعه شدند. میانگین ± انحراف معیار سن بیماران مطالعه ۱۵/۶۵ ± ۴۶/۳۰ سال بود. کمترین سن ۲۰ سال و بیشترین سن ۸۴ سال و میانه سن بیماران ۴۳ سال بود. از ۸۴ بیمار مطالعه شده ۴۴ نفر (۵۲/۴ درصد) مرد و ۴۰ نفر (۴۷/۶ درصد) زن بودند. میزان هوشیاری بیماران در بدو مراجعه با شاخص GCS محاسبه شد که میانگین ± انحراف معیار GCS بدو ورود بیماران به تفکیک نوع مننژیت در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: میانگین ± انحراف معیار GCS بدو ورود بیماران به تفکیک نوع مننژیت

	میانگین ± انحراف معیار	
GCS	مننژیت باکتریال	مننژیت آسپتیک
	۱۲/۸۴ ± ۰/۸۵	۱۴/۴۰ ± ۱/۰۳

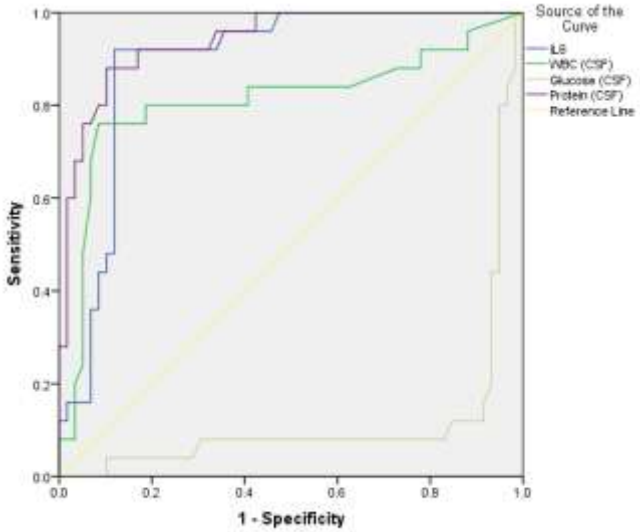
برای افتراق انواع مننژیت باکتریال از آسپتیک از آنالیز آزمایشگاهی مایع مغزی نخاعی استفاده شد که با توجه به یافته ها تعداد ۲۵ نفر (۲۶/۷۶ درصد) از بیماران مننژیت باکتریال و ۵۹ نفر (۷۳/۲۴ درصد) از بیماران مننژیت آسپتیک داشتند. نتایج آنالیز آزمایشگاهی مایع مغزی نخاعی در بیماران به تفکیک نوع مننژیت در جدول۲ نشان داده شده است. با توجه به جدول ۲، بین دو گروه مننژیت آسپتیک و باکتریال در موارد آزمایشگاهی آنالیز مایع مغزی نخاعی شامل WBC (p=۰/۰۰۵)، پروتئین (p=۰/۰۱۱)، LDH (p=۰/۰۱۹) و پروکلسیتونین سرمی (p=۰/۰۰۱) تفاوت معنی داری مشاهده شد. میانگین ± انحراف معیار میزان اینترلوکین ۸ (IL-8) در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک pg/ml ۴۸/۵۷ ± ۲۹۶/۱۷ و در گروه بیماران مبتلا به مننژیت سپتیک pg/ml ۵۲۶/۵۵ ± ۱۰۸۸/۹۶ بود. بین دو گروه در مقادیر اینترلوکین ۸ از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۰۹). ارزش تشخیصی سطح اینترلوکین ۸ مایع مغزی نخاعی در بیماران با نمودار ROC ارزیابی شد. در بررسی ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ که در نمودار ۱ نشان داده شده است، سطح زیر منحنی مربوط به اینترلوکین ۸ برابر ۰/۹۸۰ (۰/۹۶۲ – ۰/۸۱۸: 95% Confidence Interval (CI)) با p=۰/۰۰۱ بود. میزان کاتاف برای تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریال با حساسیت ۹۲ درصد و اختصاصیت ۸۳/۱ درصد pg/ml ۲۹۷/۶ بود. ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ با سایر آنالیزهای مایع مغزی نخاعی شامل WBC، گلوکوز، پروتئین، LDH، RBC و آنالیز های سرمی شامل سطح LDH و پروکلسیتونین مقایسه شد که در نمودار های ۱ و ۲ نشان داده شده است. با توجه به نتایج مقایسه ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ با سایر آنالیزهای مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران، سطح زیر منحنی پروتئین مایع مغزی نخاعی بیشتر از اینترلوکین ۸ و ۰/۹۴۰ (۰/۹۹۱ – ۰/۸۸۸: 95% CI) بود.

بحث

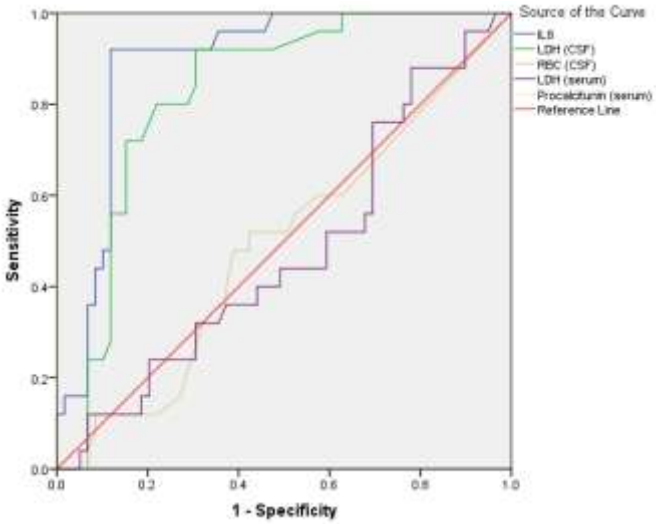
مننژیت نوعی عفونت وخیم دستگاه عصبی مرکزی است و همراه عوارض شدید و پایدار و مرگ‌ومیر بالا است(۱۰-۱۲). مننژیت بر اساس عوامل ایجادکننده به دو نوع سپتیک با علت باکتریایی وآسپتیک با سایر علل تقسیم می شود (۱۳). مننژیت باکتریایی از جمله بیماری های بسیار پرعارضه بوده و در ۵-۲ درصد موارد منجر به مرگ می شود. برای جلوگیری از ایجاد عوارض و کاهش مرگ و میر در مبتلایان به مننژیت باکتریایی، درمان آنتی بیوتیکی فوری و مناسب ضرورت دارد (۸, ۱۴, ۱۵). تشخیص به موقع مننژیت می تواند موارد پرخطر و نیازمند مراقبت‌های حمایتی خاص را از انواع مننژیت به نسبت کم عارضه تفکیک کند و به محدود کردن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های غیرضروری و بستری شدن در بیمارستان کمک کند (۱۳).

جدول۲: نتایج آنالیز آزمایشگاهی مایع مغزی نخاعی در بیماران به تفکیک نوع منژیت

	میانگین ± انحراف معیار		p-value
	منژیت باکتریال	منژیت آسپتیک	
WBC (CSF) cell/ml	۳۵۹۲/۲۰ ± ۵۹۵/۰۶	۴۸۲/۵۴ ± ۱۳۴/۹۹	۰/۰۰۵
Lymphocyte (CSF)	۲۶/۰۱ ± ۱۸/۳۷	۲۵/۰ ± ۱۶/۱۳	۰/۷۰۲
PMN (CSF)	٪ ۷۱/۰ ± ۲۱/۲۶	٪ ۶۲/۲۸ ± ۲۷/۵۱	۰/۷۰۲
Glucose (CSF) mg/dl	٪ ۵۱/۷۲ ± ۴۱/۹۲	٪ ۱۳۲/۲۳ ± ۴۸/۶۷	۰/۰۷۲
Blood Sugar (Serum) mg/dl	۲۱۵/۴۴ ± ۶۳/۵۹	۲۰۲/۰ ± ۵۵/۵۹	۰/۳۵۹
Protein (CSF) mg/dl	۲۹۹/۲۸ ± ۱۱۶/۱۲	۸۳/۷۷ ± ۷۰/۴۱	۰/۰۱۱
LDH (CSF) U/L	۱۸۴/۶۴ ± ۹۰/۹۱	۱۲۴/۷۴ ± ۲۶/۷۷	۰/۰۱۹
RBC (CSF) cell/ml	۲۴۴/۶۰ ± ۵۳/۴۵	۶۵۷/۷۱ ± ۲۵۱/۸۷	۰/۵۹۸
LDH (Serum) U/L	۶۳۲/۰۴ ± ۲۱۲/۳۰	۶۴۸/۱۸ ± ۲۲۲/۴۴	۰/۴۰۹
Pro-Calcitonin (Serum) ng/ml	۳۷/۵۱ ± ۱۴/۳۰	۰/۵۴ ± ۰/۴۵	۰/۰۰۱



نمودار ۱: مقایسه ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ با WBC، گلوکز، پروتئین مایع مغزی نخاعی در بیماران



نمودار ۲: مقایسه ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ با LDH، RBC مایع مغزی نخاعی و LDH و پروکلسیتونین سرمی در بیماران

افتراق بین این دو نوع مننژیت به دلیل تشابه علایم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و به ویژه تجویز آنتی بیوتیک در زمان پذیرش بیماران و قبل از کشت مایع مغزی نخاعی مشکل است (۱۰). کشت مایع مغزی نخاعی به عنوان روش قطعی تشخیصی در مبتلایان به مننژیت، مستلزم دسترسی به امکانات لازم و صرف زمان طولانی است (۸، ۱۵). در این مطالعه توصیفی‌مقطعی سطح اینترلوکین ۸ مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت حاد به همراه تعیین میزان ارزش تشخیصی و تایید میزان کاتاف برای این سایتوکاین بررسی شده است. در این مطالعه ۸۴ بیمار بالغ در طول ۲ سال با تشخیص احتمالی مننژیت حاد که در بیمارستان های امام رضا (ع) و سینا تبریز بستری بودند مطالعه شدند. میانگین ± انحراف معیار سن بیماران ۱۵/۶۵ ± ۴۶/۳۰ سال بود. کمترین سن ۲۰ سال و بیشترین ۸۴ سال و میانه سن بیماران ۴۳ سال بود. از ۸۴ نمونه مطالعه، ۲۵ بیمار (۲۹/۸ درصد) مننژیت باکتریال و ۵۹ بیمار (۷۰/۲ درصد) مننژیت آسپتیک داشتند. میزان هوشیاری بیماران در بدو مراجعه با استفاده از شاخص GCS محاسبه شد و میانگین ± انحراف معیار GCS بدو ورود بیماران در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۰/۸۵ ± ۱۲/۸۴ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۱/۰۳ ± ۱۴/۴۰ بود.

برای افتراق انواع مننژیت باکتریال از آسپتیک از آنالیز آزمایشگاهی مایع مغزی نخاعی استفاده شد. تعداد WBC در CSF بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۵۹۵/۰۶ ± ۳۵۹۲/۲۰ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۱۳۴/۹۹ ± ۴۸۲/۵۴ عدد در هر میلی‌لیتر بود که بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۰۵). سطح زیر منحنی ROC برای تعداد WBC در تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریایی ۰/۸۰۸ (۰/۹۳۰ – ۰/۶۸۷: 95% CI) بود. در مطالعه ییلماز و همکاران در سال ۲۰۰۲، سطح اینترلوکین ۸ در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک، باکتریال و توبرکلوز ارزیابی شده بود. در این مطالعه تعداد WBC در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۲۴۴ ± ۲۰۹۶ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۲۳/۲ ± ۸۹/۶ عدد در هر میلی لیتر مایع مغزی نخاعی بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۱). در این مطالعه نیز همانند مطالعه ما تعداد WBC در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال بیشتر از بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک بود (۱۶).

در مطالعه ما میزان پروتئین مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۱۱۶/۱۲ ± ۲۹۹/۲۸ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۷۰/۴۱ ± ۸۳/۷۷ میلی گرم در هر دسی لیتر بود که بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۱۱). با توجه به نتایج مقایسه ارزش تشخیصی اینترلوکین ۸ با سایر آنالیز های مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران، سطح زیر منحنی پروتئین مایع مغزی نخاعی بیشتر از اینترلوکین ۸ و برابر ۰/۹۴۰ (۰/۹۹۱ – ۰/۸۸۸: 95% CI) بود. در مطالعه ییلماز و همکاران در سال ۲۰۰۲، میزان پروتئین مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۵۴/۸ ± ۱۸۲/۶ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۳۳/۳ ± ۸۵/۱ میلی گرم در هر میلی لیتر بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۱). در این مطالعه نیز همانند مطالعه ما میزان پروتئین مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال بیشتر از بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک بود (۱۶).

در بررسی های مطالعه ما، سطح LDH در مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ۹۰/۹۱ ± ۱۸۴/۶۴ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ۲۶/۷۷ ± ۱۲۴/۷۴ واحد در لیتر بود که بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۱۹). سطح زیر منحنی ROC برای تعداد LDH در تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریایی ۰/۸۲۳ (۰/۹۱۴ – ۰/۷۳۲: 95% CI) بود. در مطالعات مختلف میزان LDH بالا در بیماران مبتلا به مننژیت در مایع مغزی نخاعی به عنوان نشانگر تخریب بافت مغزی گزارش شده است. در مطالعه ما با توجه به پایین بودن میزان GCS در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال و بالاتر بودن میزان LDH در این بیماران به نظر می رسد که این متغیر با میزان تخریب مغز ارتباط مستقیمی داشته باشد (۱۷). سطح پروکلسیتونین سرمی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال برابر ۱۴/۳۰ ± ۳۷/۵۱ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک برابر ۰/۴۵ ± ۰/۵۴ نانوگرم در هر میلی لیتر بود که بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۰۱). در مطالعه الخولی در سال ۲۰۱۱، سطح پروکلسیتونین سرمی در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال و آسپتیک ارزیابی شد. سطح پروکلسیتونین در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال ng/ml ۲۴/۸ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک ng/ml ۰/۳ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شده بود (p=۰/۰۰۱). در این مطالعه نیز همانند مطالعه ما سطح پروکلسیتونین در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال بالاتر از بیماران مننژیت آسپتیک بود (۱۸). سایر یافته‌ها شامل گلوکز (p=۰/۰۷۲) و تعداد گلبول‌های قرمز (p=۰/۵۹۸) مایع مغزی‌نخاعی، قند خون (p=۰/۳۵۹) و LDH (p=۰/۴۰۹) سرمی بیماران نیز سنجش شدند (جدول ۲) که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. در مطالعه ما میانگین ± انحراف معیار میزان اینترلوکین ۸ در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک pg/ml ۴۸/۵۷ ± ۲۹۶/۱۷ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک pg/ml ۵۲۶/۵۵ ± ۱۰۸۸/۹۶ بود. بین دو گروه در مقادیر اینترلوکین ۸ از لحاظ آماری رابطه معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۰۹). در مطالعه ثبوتی و همکاران در سال ۲۰۱۵، ارزش تشخیصی سطوح اینترلوکین های ۱، ۶ و ۸ در مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مننژیت حاد ارزیابی شد. در این مطالعه سطح اینترلوکین ۸ در

بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال برابر pg/ml ۳۶۵/۳۹ ± ۷۶۵/۵۲ و در بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک برابر pg/ml ۲۱۱/۱۱ ± ۵۶۵/۶۴ بود. در این مطالعه سطح اینترلوکین ۸ در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال بالاتر از بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک بود و همچنین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشتند (p=۰/۰۴) که این مطالعه با مطالعه ما همسو می باشد (۱۹). همچنین در مطالعه ییلماز و همکاران، سطح اینترلوکین ۸ در بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال بالاتر از بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک بود (pg/ml ۵۲۷ ± ۴۵۸۱ در مقابل pg/ml ۴۴ ± ۱۷۵) ولی برخلاف مطالعه ما بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۶۰۷) که به نظر می رسد به علت تعداد کم جامعه آماری باشد (۱۶).

سطح زیر منحنی مربوط به اینترلوکین ۸ برابر ۰/۹۸۰ (۰/۹۶۲ – ۰/۸۱۸: 95% Confidence Interval (CI)) با p=۰/۰۰۱ بود. میزان کاتاف برای تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریال با حساسیت ۹۲ درصد و اختصاصیت ۸۳/۱ درصد برابر pg/ml ۲۹۷/۶ بود. در مطالعه ثبوتی و همکاران در سال ۲۰۱۵، سطح زیر منحنی نمودار ROC ۰/۷۳ و میزان کاتاف با حساسیت ۷۵ درصد و اختصاصیت ۷۸ درصد pg/ml ۳۶۸/۲ بود. بنابراین در مطالعه ما اینترلوکین ۸ در تشخیص و افتراق مننژیت حاد باکتریال از مننژیت حاد آسپتیک دقت و حساسیت بالاتری داشته و همچنین با توجه به کاتاف مطالعه ما، به نظر می رسد دقت و حساسیت پایین کاتاف در مطالعه بالا به دلیل تفاوت در روش آنالیز آزمایشگاهی باشد (۱۹).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج ، اینترلوکین ۸ حساسیت و اختصاصیت بالایی در تشخیص موارد مثبت مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتیک داشته و در کنار سنجش پروتئین مایع مغزی نخاعی می تواند شاخص مناسبی برای افتراق مننژیت باکتریال از مننژیت آسپتیک باشد. این نشانگر در این مطالعه همانند سنجش سطح پروتئین مایع مغزی نخاعی حساسیت و اختصاصیت بالا داشته ولی به دلیل جوابدهی زودتر می تواند به عنوان یک ملاک تشخیصی اورژانس در بیماران مبتلا به مننژیت سپتیک و درمان زودهنگام شود.

منابع مالی

مطالعه حاضر منابع مالی ندارد.

قدردانی

طرح حاضر نتیجه پایان نامه تخصصی رشته بیماری‌های عفونی و گرمسیری خانم دکتر نگار مهتدی است و با کد ۵۸۲۸۱ در سامانه پایان نامه های دانشگاه علوم پزشکی تبریز ثبت شده است. نویسندگان از حوزه معاونت پژوهشی و فناوری به دلیل فراهم کردن امکانات اجرای مطالعه قدردانی می کنند.

ملاحظات اخلاقی

این طرح با کد IR.TBZMED.REC.1396.425 در کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تایید شد. از تمامی بیمارانی که وارد مطالعه شدند رضایت آگاهانه گرفته شد که در صورت هوشیاری، رضایت نامه از خود بیمار و در صورت عدم هوشیاری رضایت نامه از اقوام درجه یک بیمار گرفته شد. در مطالعه حاضر به جز آزمایشات و هزینه های پروسه درمانی بیماران هیچ هزینه اضافی دیگری برای بیماران تحمیل نشد. در این مطالعه به دلیل ماهیت مقطعی مطالعه هیچ اقدام تهاجمی و مداخله ای خارج از روند درمانی بیماران که منجر به آسیب بیمار شود انجام نشد.

منافع متقابل

تمامی نویسندگان اظهار می‌کنند که هیچ منافع متقابلی از انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

ژ. ب طراحی مطالعه و نظارت بر روند اجرایی مطالعه و پ.ک و ن.م جمع آوری و آنالیز آماری داده ها را عهده داشتند.

References

1. Liechti FD, Grandgirard D, Leib SL. The antidepressant fluoxetine protects the hippocampus from brain damage in experimental pneumococcal meningitis. Neuroscience. 2015 Jun 25;297:89-94. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.056. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25839149.
2. Valls Serón M, Ferwerda B, Engelen-Lee J, Geldhoff M, Jaspers V, Zwinderman AH, et al. V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 3 (AKT3) contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. Acta Neuropathol Commun. 2016 May 18;4(1):50. doi: 10.1186/s40478-016-0320-9. PMID: 27193124; PMCID: PMC4870776.
3. Perdomo-Celis F, Torres MA, Ostos H, Gutierrez-Achury J, Molano V, Durán LF, et al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term

Sequelae. Biomark Insights. 2015 Dec 20;10:125-31. doi: 10.4137/BMI.S35005. PMID: 26715831; PMCID: PMC4687976.
4. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain. 2003 May;126(Pt 5):1015-25. doi: 10.1093/brain/awg113. PMID: 12690042.
5. Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, van de Beek D. Update on bacterial meningitis: epidemiology, trials and genetic association studies. Curr Opin Neurol. 2013 Jun;26(3):282-8. doi: 10.1097/WCO.0b013e328360415c. PMID: 23493159.
6. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol. 2006 Feb;5(2):123-9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70288-X. PMID: 16426988.
7. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology reviews. 2010;23(3):467-92. doi: 10.1128/cmr.00070-09
8. Takahashi W, Nakada TA, Abe R, Tanaka K, Matsumura Y, Oda S. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. J Crit Care. 2014 Aug; 29(4):693.e1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.020. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24636923.
9. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan;75(1):161-2. PMID: 14707332; PMCID: PMC1757441.
10. Panato AP, Tomasi LT, Simon CS, Madeira K, Simoes LR, Medeiros LR, et al. Meta-analysis identifies tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta as diagnostic biomarkers for bacterial and aseptic meningitis. Curr Neurovasc Res. 2014;11(4):340-8. doi: 10.2174/1567202611666140912120940. PMID: 25219657.
11. Tsai ML, Chen WC, Wang YC, Hung KL. Cerebrospinal fluid interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in children with central nervous system infections. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1996 Jan-Feb;37(1):16-21. PMID: 8936005.
12. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. J Infect Dis. 1995 Aug;172(2):433-9. doi: 10.1093/infdis/172.2.433. PMID: 7622886.
13. Abdelmoez AT, Zaky DZ, Maher AM. 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):205-10. doi: 10.12816/0006460
14. Watson MA, Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. Clin Chem. 1995 Mar;41(3):343-60. Erratum in: Clin Chem 1995 Aug;41(8 Pt 1):1207. PMID: 7882508.
15. 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. Clin Lab. 2011;57(1-2):37-46. PMID: 21391463.
16. Yilmaz E, Gürgöze MK, Ilhan N, Doğan Y, Aydinoğlu H. Interleukin-8 levels in children with bacterial, tuberculous and aseptic meningitis. Indian J Pediatr. 2002 Mar;69(3):219-21. doi: 10.1007/BF02734223. PMID: 12003295.
17. Beaty HN, Oppenheimer S. Cerebrospinal-fluid lactic dehydrogenase and its isoenzymes in infections of the central nervous system. N Engl J Med. 1968 Nov 28;279(22):1197-202. doi: 10.1056/NEJM196811282792204. PMID: 5687395.
18. Mohandas V, Ballal M. Distribution of Candida species in different clinical samples and their virulence: biofilm formation, proteinase and phospholipase production: a study on hospitalized patients in southern India. J Glob Infect Dis. 2011 Jan; 3(1):4-8. doi: 10.4103/0974-777X.77288. PMID: 21572601; PMCID: PMC3068577.
19. Soboti B, Javadinia S, Noorbaksh S, Asgarian R, Khosravi N, Tabatabaee A. Diagnostic value of the level of interleukins in cerebrospinal fluid in children meningitis. Tehran University Medical Journal. 2015;72(12):19-26. doi: 10.1007/iop.98o223