

ارزش تشخیصی سطوح اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ در مایع مغزی- نخاعی کودکان و نوجوانان مبتلا به مننژیت

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۰۴ آنالیز: ۱۳۹۳/۱۲/۰۵

بهنام ثبوتی، شیمیا جوادنی نیا
ثمیله نوربخش، رامین عسگریان
نسترن خسروی، آذر دخت طباطبایی*

مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان
بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه
علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران،
تهران، ایران.

زمینه و هدف: به دلیل اهمیت تشخیص به موقع مننژیت و طولانی بودن روند کشت مایع مغزی- نخاعی (CSF)، سایر روش‌های تشخیصی مورد توجه قرار گرفتند. این پژوهش با هدف تعیین ارزش تشخیصی سطوح اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ (IL-1, IL-6, IL-8) در CSF کودکان و نوجوانان مبتلا به مننژیت اجرا گردید.

روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی، ۵۱ بیمار مبتلا به مننژیت یک ماهه تا ۱۸ ساله در طی دو سال (مهر ۱۳۹۱ تا مهر ۱۳۹۳) از بخش کودکان بیمارستان‌های رسول و علی‌اصغر تهران انتخاب شدند و تحت آسپیراسون CSF قرار گرفتند. آزمایشات معمول شامل کشت، رنگ‌آمیزی و بیوشیمیایی CSF و روش ELISA برای بررسی سطح اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ انجام شد.

یافته‌ها: ۴۹٪ نمونه‌ها مننژیت باکتریال و ۶۴٪ نمونه‌ها پسر بود و جنسیت بین دو گروه باکتریال و آسپتیک تفاوتی نداشت (P=۰/۷). میانگین سنی مجموع نمونه‌ها ۳۵۸/۴۶±۸۵۸/۴۰ روز و در مننژیت باکتریال بالاتر بود (P=۰/۰۴۷). سطح IL-1 در باکتریال ۱۰/۸۷±۳۷/۰۴ pg/ml و آسپتیک ۰/۵۵±۱/۶۴ pg/ml بود که تفاوتی نداشتند (P=۰/۱۶۸). سطح IL-6 در باکتریال ۹۰/۵۱±۱۳۹/۳ pg/ml از آسپتیک ۲۱/۳۶±۶۷/۸۴ pg/ml بالاتر بود (P=۰/۰۳۰). سطح IL-8 باکتریال ۳۶۵/۲±۷۶۵/۲ pg/ml از آسپتیک ۵۰/۶۶±۵۹/۳۴ pg/ml بالاتر بود (P=۰/۰۴۷). سطح تشخیصی IL-8 (۳۶/۸) نسبت به IL-1 (۰/۰۵) و اینترلوکین ۶ (۱/۱۸) بالاتر بود. سطوح تشخیصی IL-1 در باکتریال (۸۰/۷۷) با آسپتیک (۶۸/۰۰) تفاوتی نداشت (P=۰/۳۴۹). سطوح تشخیصی IL-6 در باکتریال (۵۳/۸۵) با آسپتیک (۶۴/۰۰) تفاوتی نداشت (P=۰/۵۷۲). سطوح تشخیصی IL-8 در باکتریال (۸۰/۷۷) از آسپتیک (۲۸/۰۰) بالاتر بود (P<۰/۰۰۱). متغیرهای رنگ‌پذیری، شاخص گلبول‌های سفید و قرمز، قند و پروتئین CSF تفاوتی بین دو گروه نداشتند.

نتیجه‌گیری: با وجود اهمیت IL-6 و IL-8 در تشخیص افتراقی مننژیت، فقط IL-8 دارای ارزش تشخیصی مناسب در افتراق دو نوع مننژیت باکتریایی و آسپتیک است.

کلمات کلیدی: اینترلوکین، مایع مغزی نخاعی، مننژیت باکتریال، مننژیت آسپتیک، کودک، نوجوان.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان
نیایش، مجتمع آموزشی و درمانی رسول اکرم (ص)،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران.
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۱۶۰۴۹
E-mail: azar-
dokht_tatababaei@yahoo.com

مقدمه

بر اساس عوامل ایجادکننده به دو نوع سپتیک با علت باکتریایی و آسپتیک با سایر علل تقسیم می‌شود.^۱ مننژیت باکتریایی از جمله بیماری‌های بسیار پر عارضه بوده و در ۵-۲٪ موارد منجر به مرگ می‌شود. برای جلوگیری از ایجاد عوارض و کاهش مرگ و میر در

مننژیت نوعی عفونت وخیم دستگاه عصبی مرکزی است که همراه با عوارض شدید و پایدار و مرگ و میر بالا می‌باشد.^{۱-۳} مننژیت

زیادی دارد.^{۱۶،۱۷،۱۸} در پژوهش حاضر سطح IL-1، IL-6، IL-8 در CSF بیماران مبتلا به مننژیت باکتریال با سطح این سایتوکین‌ها در CSF بیماران مبتلا به مننژیت آسپتیک مقایسه گردید تا شاخص‌های تشخیصی مناسب برای افتراق این دو گروه تعیین شود.

روش بررسی

در این مطالعه تحلیلی-مقطعی از مهر ۱۳۹۱ تا مهر ۱۳۹۳، ۵۰ کودک و نوجوان یک ماهه تا ۱۸ ساله مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های رسول اکرم (ص) و علی‌اصغر (ع) که دارای تشخیص بالینی و قطعی مننژیت بودند، پس از دریافت رضایت آگاهانه از والدین به روش نمونه‌گیری غیراحتمالی ساده وارد مطالعه شدند. معیار ورود شامل سن یک ماه تا ۱۸ سال، عدم وجود کنتراست‌اندیکاسیون جهت آزمایش CSF، عدم مصرف هر گونه آنتی‌بیوتیک طی یک هفته پیش از بررسی و فقدان سابقه بیماری‌های مغزی مادرزادی و یا ضایعه‌ی فضاگیر در تصویربرداری مغز بود.

معیار خروج شامل عدم امکان دسترسی به اطلاعات مورد نیاز بیماران به دلایل مختلف مانند نواقص پرونده بیمار بود. ابزار گردآوری اطلاعات شامل پرسشنامه پژوهشگر ساخته که روایی آن از طریق ارزیابی توسط تعدادی از متخصصان تایید شد، جهت جمع‌آوری داده‌ها به کار رفت.

اطلاعات دموگرافیک و نیز علائم بیماری و نوع مننژیت با همکاری پزشک متخصص و مراجعه به پرونده‌ها و دریافت شرح حال دقیق از والدین جمع‌آوری شد. سپس کلیه بیماران تحت آسپراسون CSF قرار گرفتند و نمونه تحت آزمایشات بیوشیمیایی، کشت میکروبی و رنگ‌آمیزی قرار گرفت. همچنین غلظت IL-1، IL-6 و IL-8 به روش ایمونواسی و Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. کلیه داده‌ها و نتایج آزمایشات در پرسشنامه نگارش گردید و توسط SPSS software version 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) تحت تحلیل آماری قرار گرفت. جهت انجام آمار تحلیلی، منحنی مشخصه عملکرد سیستم (Receiver operating characteristic, ROC) برای ارزیابی ارزش تشخیصی سایتوکین‌های مورد مطالعه برای افتراق مننژیت باکتریال از نوع آسپتیک رسم شد. شاخص‌های حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری

مبتلایان به مننژیت باکتریایی، درمان آنتی‌بیوتیکی فوری و مناسب ضرورت دارد.^{۵-۷} تشخیص به موقع مننژیت می‌تواند موارد پرخطر و نیازمند مراقبت‌های حمایتی خاص را از انواع مننژیت به نسبت کم عارضه تفکیک نماید و به محدود کردن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های غیرضروری و بستری شدن در بیمارستان کمک کند.^۴ افتراق بین این دو نوع مننژیت به دلیل تشابه علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و به ویژه تجویز آنتی‌بیوتیک در زمان پذیرش بیماران و قبل از کشت مایع مغزی-نخاعی (CSF) مشکل است.^۳ کشت CSF به عنوان روش قطعی تشخیصی در مبتلایان به مننژیت، مستلزم دسترسی به امکانات لازم و صرف زمان طولانی است.^{۶-۸}

از این رو برای کاهش عوارض ناشی از مننژیت باکتریایی، تمام بیماران با تشخیص بالینی مننژیت تحت درمان آنتی‌بیوتیکی در بدو تشخیص قرار می‌گیرند که این امر موجب ناراحتی بیمار، افزایش عوارض دارویی و صرف هزینه اضافه به سیستم درمانی جامعه می‌گردد.^۸

علاوه بر کشت عامل بیماری، امروزه روش‌های تشخیصی جدیدی تحت مطالعه قرار گرفته‌اند که اندازه‌گیری سطح برخی سایتوکین‌ها (به عنوان واسطه برای پاسخ ایمنی)، از جمله این روش‌ها محسوب می‌شود. نقش سایتوکین در تشخیص انواع التهاب تایید شده است^۹ و غلظت آن در محل التهاب نسبت به سطوح سرمی شاخص بهتری از شدت بالینی بیماری محسوب می‌شود.^{۱۰}

CSF در مننژیت باکتریایی و آسپتیک دچار تغییرات التهابی می‌شود و در نتیجه غلظت برخی از انواع سایتوکین‌های ترشح شده دچار تغییر می‌شود.^{۱۱} در پژوهش‌های مختلف، نقش اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ (IL-1، IL-6، IL-8) موجود در CSF بیماران مبتلا به مننژیت اثبات شده است.^{۱۱،۱۲} IL-1 در مراحل اولیه التهاب، سلول‌های التهابی را فعال و تولید سایر سایتوکین‌ها را تحریک می‌کند.^{۱۲،۱۳}

IL-6 به همراه IL-1 در رشد لنفوسیت‌های B و همچنین ایجاد تب و القای واکنش فاز حاد نقش دارد^{۱۴-۱۵} و کلیه بیماری‌های التهابی مننژ همراه با افزایش غلظت IL-6 در CSF می‌باشد.^۹ IL-8 در مونسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی در پاسخ به تحریک باکتریایی یا لیپوپلی ساکاریدی تولید شده^{۱۶} و نوتروفیل‌ها را به محل التهاب می‌کشاند.^{۱۲-۱۴} همچنین در انواع التهاب مننژ به ویژه مننژیت باکتریایی حاد افزایش یافته و در افتراق بین انواع مننژیت اهمیت

باکتریال $677/57 \pm 2071/06$ per mm^2 و در گروه آسپتیک $1358/92 \pm 3671/53$ per mm^2 در بود و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/498$). غلظت قند نمونه CSF در گروه باکتریال $53/50 \pm 21/69$ mg/dl و در گروه آسپتیک $45/43 \pm 24/12$ mg/dl تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/313$).

غلظت پروتئین نمونه CSF در گروه باکتریال $69/43 \pm 73/16$ mg/dl و در گروه آسپتیک $94/30 \pm 38/12$ mg/dl تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/421$). با کاربرد منحنی ROC، ارزش تشخیصی یا نقطه برش (Cut-off level) هر اینترلوکین در افتراق بین مننژیت باکتریال و مننژیت آسپتیک محاسبه شد که به همراه شاخص‌های حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، نسبت درست‌نمایی مثبت و نسبت درست‌نمایی منفی برای سطح IL-1، IL-6 و IL-8 جهت افتراق نوع مننژیت ارائه شد (جدول ۳).

کلیه شاخص‌ها در IL-8 از دو اینترلوکین دیگر بیشتر بود. فراوانی نسبی نمونه‌های دارای سطوح تشخیصی (موارد بالای نقطه برش) در هر اینترلوکین بر اساس هر یک از انواع مننژیت (جدول ۱)، آمده است نشان داد که سطوح تشخیصی IL-8 بین دو گروه باکتریایی و آسپتیک تفاوت معنادار داشت، اما سطوح تشخیصی IL-6 و IL-1 بین دو گروه تفاوتی نداشت.

مثبت و منفی، نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی و ارزش تشخیصی سایتوکین‌های مورد مطالعه برای افتراق مننژیت باکتریال از آسپتیک محاسبه گردید و حد اطمینان با روش Wilson score تعیین شد.

یافته‌ها

در مجموع ۵۰ بیمار در این پژوهش، دو گروه ۲۵ نفره مبتلا به مننژیت باکتریال و مننژیت آسپتیک مشخص شد (یک نفر نامشخص). فراوانی جنس نمونه‌ها و مقادیر تشخیصی IL-1، IL-6 و IL-8 در دو گروه مننژیت باکتریایی و آسپتیک و فراوانی متغیرهای کمی شامل سن نمونه‌ها و غلظت IL-1، IL-6 و IL-8 بین دو گروه مقایسه شد (به ترتیب جداول ۱ و ۲).

در مجموع غلظت IL-1 بین دو گروه تفاوتی نداشت، اما غلظت IL-8 و IL-6 به نحو معناداری در گروه باکتریال از گروه آسپتیک بالاتر بود. شاخص نمره رنگ‌پذیری (Color) نمونه CSF در گروه باکتریال $2/11 \pm 0/60$ و در گروه آسپتیک $2/00 \pm 0/00$ بود و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/763$). شاخص گلبول سفید نمونه CSF در گروه باکتریال $547/58 \pm 1940/32$ per mm^2 و در گروه آسپتیک $87/93 \pm 183/04$ per mm^2 در بود و تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/385$). شاخص گلبول قرمز نمونه CSF در گروه

جدول ۱: مقایسه جنس و مقادیر تشخیص اینترلوکین‌های ۱، ۶، ۸ و بین دو گروه مننژیت باکتریایی و آسپتیک

P*	مننژیت آسپتیک		مننژیت باکتریال		کل نمونه‌ها		متغیر کیفی
	فراوانی نسبی	فراوانی	فراوانی نسبی	فراوانی	فراوانی نسبی	فراوانی	
۰/۷	۶۴	۱۶	۶۸	۱۷	۶۴/۷	۳۳	مرد
	۳۶	۹	۳۲	۸	۳۳/۳	۱۷	زن
۰/۳۴۹	۶۸	۱۷	۸۰/۸	۲۱	۷۴/۵	۳۸	مقادیر تشخیصی IL-1 بالاتر از ۰/۵۸
	۳۲	۸	۱۹/۲	۵	۲۵/۵	۱۳	کمتر از ۰/۵۸ *** (pg/ml)
۰/۵۷۲	۶۴	۱۶	۵۴	۱۴	۵۸	۳۰	مقادیر تشخیصی IL-6 بالاتر از ۱/۱۷۹
	۳۶	۹	۴۶	۱۲	۴۲	۲۱	کمتر از ۱/۱۷۹ (pg/ml)
**۰/۰۰۱>	۲۸	۷	۸۰/۸	۲۱	۵۵	۲۸	مقادیر تشخیصی IL-8 بالاتر از ۳۶/۸۲
	۷۲	۱۸	۱۹/۲	۵	۴۵	۲۳	کمتر از ۳۶/۸۲ (pg/ml)

* آزمون آماری: Chi-square test، ** $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد. *** مساوی ۰/۵۸

جدول ۲: مقایسه سن و مقادیر اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ بین دو گروه مننژیت باکتریایی و آسپتیک

افراد مورد مطالعه***	کل نمونه‌ها***	مننژیت باکتریال***	مننژیت آسپتیک***	P*
میانگین سنی (روز)	۳۵۸/۴۶±۸۵۸/۴۰	۴۹۳/۶±۸۱۴/۲۵	۱۴۷/۳±۱۳۱/۰۲	** ۰/۰۴۷
IL-1 (pg/ml)	۵/۸۱±۲۶/۷۳	۱۰/۸۶±۳۷/۰۴۲	۰/۵۴±۱/۶۳	۰/۱۶
IL-6 (pg/ml)	۵۶/۶۱±۱۱۴/۹۷	۹۰/۵±۱۳۹/۹۲	۲۱/۳۶±۶۷/۸۴	** ۰/۰۳
IL-8 (pg/ml)	۲۱۱/۱۱±۵۶۵/۶۴	۳۶۵/۳۹±۷۶۵/۵۲	۵۰/۶۶±۵۹/۳۴	** ۰/۰۴

* آزمون آماری: Independent t-test. ** P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. (Mean±SD) گزارش شد.

جدول ۳: نقطه برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی، نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی و سطح زیر منحنی برای سطوح اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ در افتراق مننژیت باکتریایی از آسپتیک

اینترلوکین	متغیر	IL-8	IL-6	IL-1
نقطه برش منحنی (ng/L)		۳۶/۸۲	۱/۱۷۹	۰/۰۵۸
درصد حساسیت		٪۷۵	٪۴۶	٪۵۵
درصد ویژگی		٪۷۸	٪۴۲	٪۶۱
درصد ارزش اخباری مثبت		٪۸۰	٪۵۳	٪۸۰
درصد ارزش اخباری منفی		٪۷۲	٪۳۶	٪۳۲
نسبت درست‌نمایی مثبت		۳/۴۰	۰/۷۹	۱/۴۲
نسبت درست‌نمایی منفی		۳/۱۲	۰/۷۲	۱/۳۶
سطح زیر منحنی		۰/۷۳	۰/۵۰	۰/۶۶۷

بحث

مننژیت باکتریایی نسبت به آسپتیک آشکارا بیشتر بود که این یافته برابر با نتایج پژوهش‌های مشابه است. که بر اساس آن، IL-8 و IL-6 در CSF در کلیه بیماری‌های التهابی مننژ افزایش می‌یابد.^۹ در مطالعه Vazquez, Junior Pinto و همکارانشان، سطح IL-6 در CSF مبتلایان به مننژیت باکتریال از آسپتیک بالاتر بود.^{۱۵}

در مطالعه Abdelmoez, Pinto Junior و همکارانشان سطح IL-8 در مننژیت نوع باکتریایی از آسپتیک و افراد بدون مننژیت بالاتر بود.^۹ Yilmaz غلظت IL-8 در مننژیت باکتریایی و تویرکلوز را به طور قابل توجهی بالاتر از مننژیت آسپتیک و گروه شاهد اعلام کرد.^{۱۶}

در مطالعه Ostergaard و همکارانش، غلظت IL-8 در CSF در مننژیت عفونی (از علل شناخته شده و ناشناخته) بالاتر از مننژیت آسپتیک بود و در مننژیت آسپتیک از افراد بدون مننژیت به طور قابل توجهی بالاتر

در پژوهش کنونی مشخص شد، با وجود اینکه سطوح IL-6 و IL-8 در مننژیت باکتریایی نسبت به آسپتیک آشکارا بیشتر است، اما تنها IL-8 دارای تفاوت بارز در سطوح تشخیصی (تفاوت موارد بالا و پایین نقطه برش) جهت افتراق مننژیت باکتریایی از آسپتیک است. در مطالعه حاضر، جنس بین دو گروه باکتریایی و آسپتیک تفاوتی نداشت، همچنین اغلب موارد دو گروه یعنی ٪۶۸ موارد مننژیت باکتریایی و ٪۶۴ موارد مننژیت آسپتیک، پسر بودند. میانگین سنی مجموع بیماران حدود یک‌سال بود و سن مبتلایان به مننژیت نوع باکتریال در این بالاتر بود. سطح IL-1 بین دو گروه مننژیت باکتریایی و آسپتیک تفاوتی نداشت، در حالی که سطوح IL-6 و IL-8 در

از چهار پنجم موارد مننژیت باکتریایی و حدود دو سوم موارد آسپتیک دارای مقادیر تشخیصی IL-1 بودند، اما این تفاوت واضح نبود.

همچنین تفاوت آشکار در سطوح تشخیصی IL-6 نیز دیده نشد که نشان می‌دهد با وجود بالای بودن سطح آن در انواع باکتریایی، این سایتوکین ارزش تشخیصی مناسبی برای افتراق باکتریایی از آسپتیک ندارد. اما IL-8 دارای تفاوت آشکار در سطوح تشخیصی جهت افتراق مننژیت باکتریایی از آسپتیک بود و این نتیجه‌گیری کاملاً در راستای نتایج سایر مطالعات مختلف و معتبر است که نقش مهم اینترلوکین ۸ را از بین سایر انواع اینترلوکین برای افتراق دو نوع مننژیت باکتریایی و آسپتیک تایید کرده‌اند.^{۱۷،۱۶،۱۷}

به دلیل اهمیت نقش سایتوکین‌ها در بیماری‌های عفونی، اجرای مطالعات مشابه در آینده برای یافتن معیار تشخیصی معتبر و دقیق به منظور افتراق انواع پرخطر مننژیت از سایر انواع توصیه می‌شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که بررسی‌های با تعداد نمونه بیشتری انجام شود تا نتایج با دقت بالاتر حاصل گردد. در مجموع نتیجه‌گیری نمود، با وجود اینکه غلظت IL-8 و IL-6 در مننژیت باکتریایی نسبت به آسپتیک به طور آشکار بالاتر است، اما تنها IL-8 دارای ارزش بالای تشخیصی در افتراق مننژیت باکتریایی از آسپتیک است و برای تفکیک انواع مننژیت مناسب به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: از زحمات کارکنان مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان و حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران که در اجرای این پژوهش به ما یاری نمودند، قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی ارزش تشخیصی سطوح اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ در مایع مغزی نخاعی کودکان و نوجوانان مبتلا به مننژیت طی سال ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳" به کد ۱۹۴۷۱ مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران در سال ۱۳۹۱ می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی این دانشگاه اجرا گردید.

بود.^{۱۷} اما افزایش قابل توجه سطح IL-8 و IL-1 در مبتلایان به مننژیت آسپتیک ناشی از اوربون و اکو ویروس ۳۰ (Echovirus 30, EV30) نسبت به گروه بدون مننژیت در مطالعه Sulik و افزایش سطح IL-1beta در مننژیت تجربی خرگوش از حیوانات شاهد در پژوهش Handa به دلیل عدم وجود گروه بدون مننژیت در مطالعه ما، امکان مقایسه با نتایج پژوهش حاضر را ندارند.^{۱۱،۱۰}

نتایج آزمایشات شامل رنگ‌پذیری، شاخص گلبول‌های سفید و قرمز، قند و پروتئین CSF، تفاوت معناداری بین دو گروه مننژیت باکتریایی و آسپتیک نشان نداد، هر چند افزایش میزان رنگ‌پذیری، شاخص گلبول‌های سفید و پروتئین CSF و کاهش شاخص گلبول‌های قرمز و قند CSF در نوع باکتریایی دیده شد که مشابه نتایج بیشتر مطالعات از جمله Ostergaard بود.^{۱۷}

در این پژوهش، مقادیر نقطه برش در IL-8 بسیار بالاتر از دو اینترلوکین دیگر بود و سایر شاخص‌ها (حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، مثبت و نسبت درست‌نمایی منفی و سطح زیر منحنی) نیز در از دو اینترلوکین دیگر بیشتر بود که در مجموع با یافته‌های سایر مطالعات همخوانی داشت، هر چند مقادیر حساسیت و ویژگی تا حدودی از سایر مطالعات کمتر بود، به طوری که نقطه برش ۳/۶ ng/ml، حساسیت ۸۲/۵٪ و ویژگی ۸۵/۰٪ در پژوهش Abdelmoez و همکاران،^۴ نقطه برش ۳/۰۰ ng/ml، حساسیت ۸۱٪، ویژگی ۹۲٪ و ارزش اخباری مثبت ۹۶٪ در مطالعه Ostergaard^{۱۷} و نقطه برش ۱/۶۸۵ ng/ml، حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۴٪ در پژوهش Pinto Junior^۹ برای IL-8 به دست آمد. حساسیت و ویژگی در آزمون تشخیصی اینترلوکین ۱ نیز از یافته موجود در متآنالیز Panato و همکاران کمتر بود، که در آن مطالعه IL-1beta دارای حساسیت ۸۶/۰٪ و ویژگی ۹۲/۳٪ برای افتراق بین مننژیت باکتریایی و آسپتیک بود و به عنوان یک مارکر مفید در پیش‌آگهی مننژیت باکتریایی معرفی شد.^۳ در پژوهش حاضر، با وجودی که بیش

References

1. 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;37(1):16-21.
2. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis* 1995;172(2):433-9.

3. 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.
4. Abdelmoez AT, Zaky DZ, Maher AM. Role of cerebrospinal fluid IL-8 as a marker for differentiation between acute bacterial and aseptic meningitis. *J Egypt Soc Parasitol* 2014;44(1):205-10.
5. Thompson EJ, Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem* 1990;27 (Pt 5):425-35.
6. 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.
7. 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;29(4):693.e1-6.
8. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003;61(3):287-97.
9. Pinto Junior VL, Rebelo MC, Gomes RN, Assis EF, Castro-Faria-Neto HC, Bóia MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011;15(2):156-8.
10. Handa S. Concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8 and TNF-alpha in cerebrospinal fluid from children with septic or aseptic meningitis. *Kurume Med J* 1992;39(4):257-65.
11. Sulik A, Kroten A, Wojtkowska M, Oldak E. Increased levels of cytokines in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis caused by mumps virus and echovirus 30. *Scand J Immunol* 2014;79(1):68-72.
12. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK. There is more than one interleukin 1. *Immunol Today* 1986;7(2):45-56.
13. Detmers PA, Lo SK, Olsen-Egbert E, Walz A, Baggiolini M, Cohn ZA. Neutrophil-activating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils. *J Exp Med* 1990;171(4):1155-62.
14. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J* 1988;2(2):108-15.
15. Vazquez JA, Adducci Mdel C, Coll C, Godoy Monzón D, Iserson KV. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *J Emerg Med* 2012;43(2):322-7.
16. Yilmaz E, Gurgoze MK, Ilhan N, Dogan Y, Aydinoglu H. Interleukin-8 levels in children with bacterial, tuberculous and aseptic meningitis. *Indian J Pediatr* 2002;69(3):219-21.
17. Ostergaard C, Benfield TL, Sellebjerg F, Kronborg G, Lohse N, Lundgren JD. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with septic and aseptic meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(2):166-9.

Diagnostic value of the level of interleukins in cerebrospinal fluid in children meningitis

Behnam Soboti M.D.
Shima Javadinia M.D.
Samileh Noorbaksh M.D.
Ramin Asgarian M.D.
Nastaran Khosravi M.D.
Azardokht Tabatabaee M.Sc.*

Department of Pediatric Infectious Disease, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66516049
E-mail: azardokht_tabatabaee@yahoo.com

Abstract

Received: 14 Dec. 2014 Accepted: 24 Jan. 2015 Available online: 24 Feb. 2015

Background: Cerebrospinal Fluid (CSF) culture for distinction between aseptic and bacterial meningitis can be difficult and long-term, and other diagnostic methods are under studying. This study aimed to assess the diagnostic value for the levels of Interleukin 1 (IL-1), IL-6 and IL-8 of CSF in the children and adolescent with meningitis.

Methods: Fifty-one patient with meningitis between one month and 18 year included in a Cross-Sectional Studies in the Rasul Hospital, Tehran, from 2012 to 2014. All of samples underwent aspiration of CSF. The routine tests performed that include culture; coloring and biochemical of CSF. The concentrations of IL-1, IL-6 and IL-8 were determined by Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) method and all of data were analyzed.

Results: Frequency of bacterial and aseptic meningitis was equal (49%). 64.7% of samples were boys and gender had not different between two bacterial and aseptic group ($P=0.7$). Mean (\pm SD) of the age in total was 358.46 ± 858.40 , and bacterial group had a higher mean of age than aseptic group ($P=0.047$). The level of IL-1 was 10.87 ± 37.04 pg/ml in bacterial and 0.55 ± 1.64 pg/ml in aseptic group, that had not different ($P=0.168$). The level of IL-6 was 90.51 ± 139.3 pg/ml in bacterial and 21.36 ± 67.84 pg/ml in aseptic group, that had significant different ($P=0.030$). The level of IL-8 was 365.40 ± 765.52 pg/ml in bacterial and 50.66 ± 59.34 pg/ml in aseptic group, that had significant different ($P=0.047$). Diagnostic value of IL-1 was noted in the 80.77% of bacterial and 68.00% of aseptic group that had not different ($P=0.349$). Diagnostic value of IL-6 was noted in the 53.85% of bacterial and 64.00% of aseptic group that had not different ($P=0.572$). Diagnostic value of IL-8 was noted in the 80.77% of bacterial and 28.00% of aseptic group that had significant different ($P=0.000$). There was not different between two group of CSF variables include coloring degree, WBC and RBC index, glucose and protein.

Conclusion: Although the concentration of IL-6 and IL-8 was higher in bacterial meningitis than in aseptic patients, only IL-8 had suitable diagnostic value for distinction between different types of meningitis.

Keywords: adolescent, aseptic, bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, child, cross-sectional studies, diagnostic value, interleukins, meningitis.