

MENENJİTLİ HASTALARIN ERKEN TANI VE AYIRICI TANISINDA BOS LDH TAYİNİNİN ÖNEMİ

Dr. Erol Yıldırım (x)

Dr. Sevin Altınkaynak (xx)

Dr. Cahit Karakelleoğlu (xxx)

Dr. Muzaffer Kürkçüoğlu (xxxx)

ÖZET:

Bu yazıda menenjitli hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat dehidrojenaz seviyelerinin tayini ile, erken tanı ve ayırıcı tanısının yapılması üzerinde duruldu ve elde edilen sonuçlar tartışıldı.

GİRİŞ

Beyni saran zarların çeşitli mikroorganizmalarla iltihaplanması sonucu ortaya çıkan, enfeksiyona ait nonspesifik bulgular, menenji irritasyonuna ait belirtiler ve beyin omurilik sıvısındaki anormal değişiklikler ile karakterize olan hastalığa menenjit denir (1,2).

Menenjite bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu ilk günlerde olmaktadır. Meninokoksik menenjite bağlı ölümlerin % 84'ü, pnömokoklarda % 66'sı ve hemofilus influenza menenjitinin % 72'si ilk 24 saat içinde kaybedilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olup, sekel oranında azaltır (3).

Hastalara tanı, anamnez, klinik bulgular ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın incelenmesi ile konur. Erken tanı için bazı laboratuvar metodları geliştirilmiştir. Fakat bu metodların pek çoğu oldukça zor ve pahalı olup, her yerde kolayca kullanılmamaktadır.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Profesörü.

Beyin enerji kaynağı olarak glukozu kullanan bir organdır. Kafa içi basıncının artması ve beyin kan akımının azalması glukoz kullanımını aerobikten anaerobik metabolizmaya kaydırarak beyin dokusundaki ve dolayısı ile BOS daki LDH düzeyinde yükselmeye neden olur. Ancak bakteriyel menenjitte çok artmasına karşılık, viral menenjitte az artar. Enzimin bu özel durumu pürülan menenjitleri viral menenjitlerden ayırmak için kullanılır (4,5,6,7,8).

Bizde LDH'nın

- a) Menenjitin erken tanısındaki yerini,
 - b) Menenjitlerin ayırıcı tanısındaki önemini,
- amaçlayarak çalışmamızı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Mayıs 1985-Şubat 1986 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Menenjit tanısı alan yaşları 2 ay ile 12 yıl arasındaki 28 kız, 42 erkek toplam 70 çocuk hasta grubumuzu teşkil etti. Menengial bulguları olan üst solunum yolu enfeksiyonlarında ayırıcı tanı için lomber ponksiyon yapılan yaşları 1 ay ile 8 yıl arasındaki 5 kız, 15 erkek toplam 20 çocuk kontrol grubumuz olarak araştırmaya tabi tutuldu.

Menenjitli hastalardan 1.3. ve 10. günlerde olmak üzere üç defa, kontrol grubundan bir defa BOS LDH aktivitesi modifiye Cabaud-Wroblewki metodu ile ölçüldü (9).

BULGULAR

Araştırmaya alınan 70 hasta, 20 sağlam toplam 90 çocuğun yaş ve cinse göre dağılımı tablo-1 de gösterildi.

Tab o-1: Vak'aların yaş ve cinse göre dağılımı.

YAŞ GRUBU	HASTA			KONTROL		
	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam
0—12 yıl	13	22	35	3	12	15
3—12 "	15	20	35	2	3	5
Toplam	28	42	70	5	15	20

Hasta ve kontrol grubundaki tüm vak'alarda L.P'den hemen sonra BOS da kantitatif LDH aktivitesi tayini yapıldı. Kontrol grubunda LDH aktivitesi 0-50 U/ml arasında olup ortalama 29 ± 12.6 U/ml bulundu. Menenjitli hastalarda ise enzim seviyesi 357.5 ± 21.1 U/ml olarak tesbit edildi. Bu iki grup arasında istatistiki değerlendirme yapıldı.

($t = 12.2$ $P < 0.001$).

Menenjitler etkenlerine göre bakteriyel, viral, tüberküloz ve etkeni belli olmayan menenjitler olmak üzere dörde ayrıldı. Likör kültüründe üreme olan ve likör gram boyamasında mikroorganizma görülen vak'alar bakteriyel menenjit, kabakulak ve su çiçeği gibi viral hastalıklarla beraber veya sonra görülen menenjitlerde kültürde üreme ve likör gram boyamasında mikroorganizma görülmediği sürece viral menenjit olarak kabul edildi. Akciğer filmi, PPD, sedimantasyon ve diğer laboratuvar bulgularının yanında BOS'nun incelenmesi tüberkülozu desteklediği durumlarda ise vak'alar tüberküloz menenjit grubuna dahil edildi. Gerikalan tüm vak'alar etkeni tesbit edilmeyen menenjit grubu adı altında toplandı. Bu grupların 1.3.10 cu günlerdeki LDH aktivitesi tablo-2 de gösterildi.

Tablo-2: Menenjit gruplarında likörde LDH enzim değerleri.

Menenjitin tipi	Vak'a sayısı	BOS LDH enzim aktivitesi (U/ml.)		
		1. LP	2.LP	3.LP
Bakteriyel	27	522.2 $\pm$ 255 4	367.8 $\pm$ 234 8	166 6 $\pm$ 94 1
Viral	13	216.1 $\pm$ 41 1	153.3 $\pm$ 60 6	42 1 $\pm$ 18 7
Tüberküloz	5	208.8 $\pm$ 120 9	268 0 $\pm$ 88 4	237.5 $\pm$ 121 4
Tesbit edilemeyen	25	293 0 $\pm$ 170 5	247 8 $\pm$ 183 1	152 2 $\pm$ 105 5

Menenjit tiplerine göre BOS LDH enzim seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldı (Tablo-3).

Tablo-3: Menenjit grupları arasında BOS LDH enzim seviyelerinin t testine göre değerlendirilmesi.

Tedavi Öncesi

Bakteriyel			
t=6,637 p<0,001	Viral		
t=4,491 p<0,001	t=0,132 p>0,05	Tüberküloz	
t=4,320 p<0,001	t=2,139 p<0,05	t=1,318 p>0,05	Etkeni Bilinmeyen

Tedavinin üçüncü günü.

Bakteriyel			
t=4,450 p<0.001	Viral		
t=1.663 p>0.05	t=2,681 p<0.05	Tüberküloz	
t=2,062 p<0.05	t=2.062 p<0.05	t=0.375 p>0.05	Tesbit Edilemeyen

Tedavinin onuncu günü

Bakteriyel			
t= 6,622 p<0.001	Viral		
t=1.242 p>0.05	t= 3.592 p<0.05	Tüberküloz	
t= 1.489 p>0.05	t= 2.829 p<0.001	t=1.933 p>0.05	Tesbit Edilmeyen

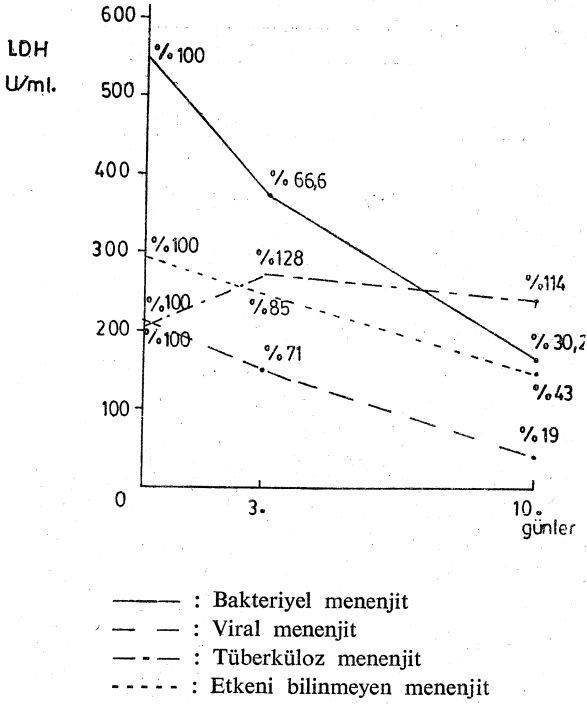
Tüm hastaların tedavisi esnasında BOS total LDH aktivitesinde meydana gelen değişiklikler takip edildi. Her dört grubun 3. ve 10. günlerdeki ortalama enzim seviyeleri tedavi öncesi enzim seviyeleri ile karşılaştırıldı ve grafik halinde gösterildi (Grafik-1).

Etkeni tesbit edilemeyen menenjit grubunda birinci lomber ponksiyonda BOS LDH enzim seviyesi ortalama 293,0 U/ml dir. Bu değerin üzerinde ve altında olan vak'alar likör bulguları bakımından karşılaştırıldı ve istatistiki olarak değerlendirildi (Tablo-4).

TARTIŞMA

LDH enzimi BOS da Wroblewski tarafından 1957 yılında ölçülerek bakteriyel menenjitlerde arttığı bildirildi. (4,7). O tarihten şimdiye kadar bir çok çalışmada menenjitlerde LDH enzimi tayin edilmiş ve her birinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları tablo-5 de gösterildi.

Grafik-1 Çeşitli menenjit gruplarındaki BOS LDH enziminin Seyri



Tablo-4: Etkeni tesbit edilemeyen menenjit vak'alarında BOS LDH enzim seviyesi ve diğer likör bulguları.

BOS LDH seviyesi 293.0 U/ml.+				BOS LDH Seviyesi 293.0 U/ml.—			
Protein	Glikoz	PNNL	LDH	Protein	Glikoz	PNL	LDH
175.6±79.8	49.8±11.8	120—4280	459.4±79.8	58.0±33.3	62.7±14.1	10—6400	199.8±84.0
		2754.4±1750.0				893.4±1815.0	
Protein	: t= 3.966		p 0.001				
Glikoz	: t= 2.329		p 0.05				
PNL/mm3	: MWU= 93		p 0.05				
LDH	: t= 4.563		p 0.001				

Çalışmamızda, kontrol grubunun BOS LDH enzim aktivitesini 0-50 U/ml (Ortalama= 29±12.6 U/ml) arasında bulduk. Bu değerler literatür bilgileri ile uygunluk gösteriyordu (6,8,10,17,18).

Bakteriyel menenjitli hastalarda tedavi öncesi BOS LDH enzim aktivitesini 522,2±255,4 U/ml olarak tesbit ettik. Diğer menenjit grupları ile arasındaki fark istatistiki bakımından çok önemli idi ($P < 0.001$). Tablo 5 de gösterildiği gibi daha

Tablo-5 : Menenjitli Vak'alarda çeşitli araştırmaların bulduğu BOS LDH seviyeleri.

Kaynak	Yıl	LDH		(U/ml.)		Tüber- küloz
		Kontrol	Bakteriyel	Viral		
Wroblewski ve ark. (10)	1957	8—40	60—480	—	—	—
Wroblewski ve ark. (6)	1958	10—40	168—480	—	—	—
Lending ve ark. (5)	1961	1.1—36.8	/	N. veya H/	—	—
Neches ve Platt (8)	1968	0—40 (14)	38—2000 (251)	3—48 (33)	—	—
Beaty ve Oppenheimer (11)	1968	2.1±1.9	112.8±102	22.6	—	—
Nelson ve ark. (12)	1975	3—17	31—1498 (316.9)	14—36 (20.8)	—	—
Feldman ve ark. (4)	1975	20	444	19	—	—
Hallocc ve ark. (7)	1978	0—25 (7.31)	20—462 (146.25)	—	—	—
Friedman ve ark. (13)	1980	—	Normalin (2.100 katı)	Hafif yükselir	8.265	—
Knight ve ark. (14)	1981	0—23.5 (10.5)	88—2452 (805)	0—87 (33)	—	—
Goldberg ve weiner (15)	1981	—	108.2±86.2 (68—187)	25.9±39.4 (6—80)	—	—
Donald ve ark. (16)	1985	—	—	—	Tbc ±enen jitte artar ve üst sınırdadır	—

önceki çalışmalarda, Nelson ve arkadaşları (12), Feldman ve (4), Knight ve arkadaşları (14), bizim rakamlarımıza yakın değerler elde etmişlerdir. Neches ve Platt (8), Beaty ve Oppenheimer (11), Holloc ve arkadaşları (7), Goldberg ve Weiner (15) ise bizim enzim seviyemizden daha düşük değerler bildirmişlerdir. Fakat tüm çalışmalarda bakteriyel menenjitte viral menenjit ve kontrol grubu arasındaki fark çok önemli olarak bulunmuştur.

Wroblewski ve arkadaşları tarafından 1958 de bakteriyel menenjitte vak'aların BOS LDH seviyesinin tedavi ile düştüğü bildirilmiştir (6). Beaty ve Oppenheimer (11) ise 5-7 günlük tedaviden sonra BOS yüksek LDH enzim seviyesinin ve izoenzimlerinin normale döndüğünü göstermişlerdir. Neches ve Platt (8) te-

daviye cevap veren bakteriyel menenjitlerin tedavinin 3-5. ci gününde BOS LDH seviyesinin % 60'a düştüğünü ölen vak'alarda ise çok az düşme veya artma olduğunu bildirmişlerdir. Bizim bakteriyel menenjitli vak'alarımızda tedavi öncesi BOS LDH enzim seviyesi tedavinin üçüncü gününde % 66.6'ya onuncu gününde ise % 30.2'ye kadar düşmüştür.

Viral menenjitli hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarda BOS LDH seviyesinin normalin üst sınırında veya hafif artmış olarak bulunabileceği bildirilmiştir (12,4,5,8,11,14,15). Araştırmamızda ise bu çalışmalardan farklı sonuçlar bulundu (216.1 $\pm$ 41.1 U/ml). Fakat Knight ve arkadaşları (14) viral menenjitlerde LDH seviyesinin 33 U/ml, kontrol grubunda 10.5 U/ml olarak bulmuşlardır. Fark istatistiksel bakımından çok önemli idi. Çalışmamızda da kontrol grubu ile yapılan istatistiki değerlendirme çok önemli bulundu (t= 12.01, P< 0.001).

Onüç viral menenjit vakamızın etyolojisinde; 55'inde kabakulak, 2 sinde ise su çiçeği vardı. Kabakulakla birlikte olan menenjitlerde BOS LDH enzim seviyesi 222.7 $\pm$ 49.6 U/ml iken, su çiçeğinden sonra gelişenlerde 180 $\pm$ 42.4 U/ml bulundu. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda viral menenjit etkenleri ile LDH enzim seviyelerinin yüksekliği hakkında bir bilgiye rastlayamadık.

Çalışmamızda bakteriyel menenjit ile viral menenjit arasındaki her üç lomber ponksiyonda da LDH enzim seviyeleri arasında devamlı fark bulundu (P< 0.001). Bu daha önceki çalışmalarla uygunluk gösteriyordu (4,7,8,14,15).

Tüberküloz menenjitli hastalarda BOS LDH enzim seviyesi tedavinin başlangıcında 208.8 $\pm$ 120.9 U/ml bulundu. Daha önceki çalışmalarda bu değer 80-265 U/ml (13) ve 88-270 U/ml (6) olarak bildirilmiştir. Vak'alarımıza spesifik tedavi başlanıncaya kadar BOS LDH seviyesinde % 28'lik artış oldu. Tedavi başladıktan yedi gün tayinimizde ise enzim seviyelerinde 14'lük bir düşüş tesbit edildi. Wroblewskide 1958 de tedaviye bağlı bir tüberküloz menenjitli hastanın tedavinin cevabı olarak BOS LDH'nın seviyesinin giderek azaldığını bildirmiştir (6).

Donald (16) tüberküloz menenjitte BOS LDH enzim seviyesinin arttığını fakat viral ve tüberküloz menenjitlerin ayırıcı tanısında pek fazla yardımcı olamayacağını bildirmiştir. Çalışmamızda da bu iki grubun ayrılmasında başlangıç BOS LDH'yı yardımcı değidi (P> 0.05). Fakat biz bu araştırmacıdan farklı olarak tedavinin üçüncü ve onuncu günlerinde LDH tayini yaptık. Tüberküloz menenjitlerde BOS LDH'ında önce bir artış sonrada tedaviye cevap olarak çok yavaş bir düşüş tesbit ettik. Ayrıca bu iki grubun üçüncü ve onuncu günlerindeki LDH seviyeleri arasındaki farklı anlamlı bulduk (P< 0.05).

Menenjitin bakteriyel veya viral etkenlerden hangisine bağlı olduğunun bilinemediği durumlarda hastaların tedavilerinin ayarlanması önemli problemlerden biridir. Çalışmamızda etkenini tesbit edemediğimiz 25 menenjit vak'ası mevcuttu. Bunların ortalama BOS LDH enzim aktivitesi 293.0 $\pm$ 170.5 U/ml olarak bulundu.

Bulunan değer bakteriyel ve viral menenjitlerin ortasında yer almakta idi. Bu değerin üzerinde ve altında olan vak'alar diğer likör bulguları yönünden karşılaştırıldı. Her iki grubun BOS bulgularından PNL ile glikoz arasında önemli ($P < 0.05$), LDH ve protein arasında çok önemli ($P < 0.001$) bir ilişki bulundu. Buda bize LDH, 293.0 U/ml'nin üzerinde olan vak'aların muhtemelen bakteriyel menenjit olduğu çeşitli nedenlerle mikroorganizmanın tesbit edilemediğini göstermektedir. Nitekim LDH'ı bu seviyenin üzerinde olan dokuz vak'adan dördü bize gelmeden önce antibiyotik kullanmıştı. (Başka bir yazıda BOS LDH enziminin menenjitlerin prognozunu belirlemedeki önemi tartışıldı).

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC VALUE OF CSF LDH LEVELS IN PATIENTS WITH MENINGITIS

In this study, CSF-LDH activity levels were determined in children with meningitis, and its clinical value in early diagnosis and differential diagnosis was discussed.

KAYNAKLAR

- 1- Demiraę, B.: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cilt: 1, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1984, s: 459-468.
- 2- Neyzi, O.: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cilt: II, İstanbul, Bayda Matbaacılık 1984, s: 89-99.
- 3- Kanra, G.: Bakteriyel menenjit sorunu, Katkı, 5: 258, 1984.
- 4- Feldman, W.E.: Cerebrospinal fluid lactic acid dehydrogenase activity levels in untreated and partially antibiotic treated meningitis. Am. j. Dis. Child, 29: 77, 1975.
- 5- Lending, M., Slobody, L.B., Mestern, j.: Cerebrospinal fluid glutamic oxaloacetic transaminase and activities in children with neurologic disorders. j. Pediatrics. 65: 415, 1964.
- 6- Wroblewski, F., Decker, B., Wroblewski, R : The Clinical implications of spinal fluid lactic dehydrogenase activity. N. Engl. j. Med. 258: 635, 1958.
- 7- Hallack, j.A., Devoe, P., Kohn, B., Holt, R., Witteiler, A.P.: Clinical Implications of lactic acid dehydrogenase in cerebrospinal fluid Clin. Pediatr. 17: 372, 1978.
- 8- Neches, M., Platt M : Cerebrospinal fluid LDH in 287 children, including 53 cases of meningitis of bacterial and nonbacterial etiology Pediatrics. 41: 1097, 1968.

- 9- Lactate dehydrogenase reagents for colorimetric quantitative determination of lactate dehydrogenase in serum or plasma (Modified-Cabaud-Wroblewski). Dade Diagnostics, Inc., 1982.
- 10- Wroblewski, F., Decker, B., Wroblewski, R.: Activity of lactic dehydrogenase in spinal fluid. *Amer. j. Clin. Path.* 28: 269, 1957.
- 11- Beaty, H.M., Oppenheimer, S.: Cerebrospinal-Fluid lactic dehydrogenase and its isoenzymes in infections of the central nervous system. *N. Engl. j. Med.* 279: 1197, 1968.
- 12- Nelson, P.V., Carey, W.F., Pollard, A.C.: Diagnostic significance and source of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in cerebrospinal fluid of children with a variety of neurological disorders. *j. Clin. Path.*, 28: 828, 1975.
- 13- Friedman, R.B., Anderson, R.E., Entine, S.M., Hirshberg, S.B.: Effect of diseases on clinical laboratory test. *Clin. Chem.*, 26 (4): 151D-154D, 1980.
- 14- Kinght, j.A., Dudek, S.M., Haymond, R.E.: Early chemical diagnosis of bacterial meningitis cerebrospinal fluid glucose, lactate and lactate dehydrogenase compared. *Clin. Chem.* 27: 1431, 1981.
- 15- Goldberg, F., Weiner, L.B.: Cerebrospinal fluid white blood cell counts and lactic acid dehydrogenase in Enterovirus type 71, meningitis. *Clin. Pediatr.* 20: 327, 1981.
- 16- Donald, P.R., Malan, C.: Cerebrospinal fluid lactate and lactate dehydrogenase levels as diagnostic aids in tuberculosis meningitis. *Samt. Deel.* 67: 19, 1985.
- 17- Bedi, H.K., Bomb, B.S., Bedi, T., Sharma, U.: Serum and Cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase in cerebrovascular disease. *jr. Asso. Phys. Ind.* 22: 901, 1974.
- 18- Wiallard, I.L., Gaulme, j., Dalens, B., Dastuque, B.: Cerebrospinal fluid. Enzymology: Creatine kinase, lactate dehydrogenase, activity and isozyme pattern as a brain damage index. *Clin. Chim. Acta*, 89: 405, 1978.