

TÜBERKÜLOZ MENENJİT VE BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARINDA BEYİN OMURİLİK SIVISI ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ VE LAKTİK DEHİDROGENAZ ENZİM DÜZEYLERİNİN TAKİBİ

Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ *, Dr. Mehmet BİTİRGEN **, Dr. Ümran ÇALIŞKAN ***
Dr. Mehmet AKDOĞAN ****, Dr. Mustafa ÜNALDI ***** , Bio. İsmail ÖZTOK *****

ÖZET

Tüberküloz menenjit (TBM) ve bakteriyel menenjit (BM) tanısında ve uygulanan tedavinin prognostik takibinde beyin-omurilik sıvısı (BOS) aspartat aminotransferaz (AST) ve laktik dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyleri seri olarak çalışıldı. BOS AST düzeyleri; kontrol grubunda 5.95 ± 2.59 IU/L, TBM grubunda 10.41 ± 3.62 IU/L ve BM grubunda 28.12 ± 5.85 IU/L olarak saptandı. BOS LDH düzeyleri; kontrol grubunda 25.02 ± 9.21 IU/L, TBM grubunda 51.25 ± 20.74 IU/L ve BM grubunda 327.24 ± 214.47 IU/L olarak saptandı. TBM ve BM gruplarının BOS AST ve LDH enzim düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksektir ($p < 0.001$). BM grubu BOS seri enzim analizlerinde BOS AST ve LDH enzimlerinin belirgin olarak azaldığı ($p > 0.001$), fakat TBM grubunda ise bu azalmanın hafif olduğu ($p > 0.05$) saptandı.

Bu bulguların ışığında; TBM ve BM'in tanısında ve uygulanan tedaviye hastanın verdiği yanıtın takibinde BOS AST ve LDH enzim seri analizlerinin yardımcı bir laboratuvar tetkiki olabileceğini söyleyebiliriz.

SUMMARY

Serial Estimation of Cerebrospinal Fluid Aspartate Aminotransferase and Lactate Dehydrogenase Levels in Tuberculous and Bacterial Meningitis.

The cerebrospinal fluid (CSF) aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) enzyme levels were investigated in this research for the diagnosis of tuberculous and bacterial meningitis (TBM, BM) for the prognosis of cases. AST and LDH enzymatic levels were estimated in CSF in 12 cases of TBM, 25 cases of BM and 30 control cases. In the control group the levels of CSF - AST and CSF-LDH were estimated as 5.95 ± 2.59 IU/L, 25.02 ± 9.21 IU/L, respectively. In cases with TBM, the levels of CSF-AST and CSF-LDH were obtained as 10.41 ± 3.62 IU/L, 51.25 ± 20.74 IU/L, respectively. In the BM cases, the levels of CSF-AST and CSF-LDH were estimated as 28.12 ± 5.85 IU/L, 327.24 ± 214.47 IU/L, respectively. The CSF enzymatic levels of AST and LDH were increased significantly both in TBM and BM cases as compared with control group ($p < 0.001$). In serial enzymatic analysis (initial, 72 hours and 10 days later) it has been found that the BM cases showed significantly decreasing levels of the two enzymes ($p < 0.001$) but the TBM cases showed nonsignificantly decreasing levels of both enzymes ($p > 0.05$). On the light of these findings, it is concluded that the serial enzymatic determinations of AST and LDH in CSF are helpfull in the diagnosis of TBM and BM in the prognosis of cases.

* S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D. Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

** S.Ü. Tıp Fak. İntaniye A.B.D. Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

*** S.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

**** S.S.Y.B. Konya Devlet Hastanesi Biyokimya Uzmanı

***** S.Ü.T.F. Biyokimya A.B.D. Öğretim üyesi, Prof. Dr.

***** S.Ü.T.F. Biyokimya A.B.D., Yüksek Lisans Öğr.

GİRİŐ

Aspartat aminotransferaz (AST) enzimi amino gruplarının transferini sağlayarak aspartik asit ile okzalasetik asidin birbirlerine dönüşümünü katalizleyen bir hücre enzimidir. Hücrenin stoplazma ve mitokondrisinde bulunur. Kas, karaciğer, beyin ve böbrek dokuları yüksek konsantrasyonda AST içerir. Plazma, safra, salya ve beyin-omirilik sıvısı (BOS) AST içeren vücut sıvı ve salgılarıdır. Hafif doku harabiyetinde stoplazmik kaynaklı AST enziminin hakim olmasına karşın ağır doku harabiyetlerinde mitokondrial kaynaklı AST enziminin hakim olduğu gerçeği önemlidir (1).

Laktik dehidrogenaz (LDH) hidrojen transfer eden ve L-laktatları piruvatlara okside eden bir diğer hücre enzimidir. Tüm vücut hücrelerinde var olup yalnız hücre stoplazmasında değişmez ve sabit kalır. Menenjial hastalıklarda BOS'da artabileceği ifade edilmektedir (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Tüberküloz menenjitte, pürülan menenjitin ayrımında hastalığın başlama şekli, daha önce mevcut tüberküloz odağının olup olmaması, herhangi bir menenjit salgını veya pürülan menenjite zemin hazırlayan bir durumun bulunması vs. teşhise yardımcı olursa da, kesin teşhis laboratuvar tetkikleriyle konmaktadır. Fakat lomber ponksiyon esnasında travmatizasyon nedeniyle BOS'un kanlı olması, uygun olmayan antibiyotiklerle veya verilmesi gereken antibiyotiğin yetersiz doz ve sürede verildiği hallerde hastanın kliniği ve laboratuvar bulgularındaki değişiklikler zaman zaman pürülan menenjitlerle tüberküloz menenjitlerin ayrımında güçlükler oluşturmaktadır. Bu durum etken mikroorganizmanın mikroskopik olarak görülememesi veya mikroorganizmanın kültürle üretilemediği durumlarda daha da önem kazanmaktadır.

Beyin-omirilik sıvısı (BOS), berrak olması ve az miktarda protein içermesi nedeni ile enzimatik analizler için oldukça avantajlıdır. Kan-BOS bariyeri nedeni ile BOS AST düzeyi santral sinir sistemi hastalıklarında serum AST düzeyinden daha anlamlı olabilir. Ayrıca BOS LDH enzim düzeyinin de önemli olduğu belirtilmektedir (8, 9, 10).

Bu çalışma;

- a) BOS AST ve LDH enzim düzeylerinin BM ve TBM deki değişmelerini,
- b) Tedavinin prognostik takibinde bu enzim düzeylerinin kullanılabilirliğinin olup olmadığını belirlemek amacı ile yapıldı.

MATERYEL ve METOD

Araştırma, S.Ü. Tıp Fakültesi İntaniye ve Pediatri Kliniklerinde tedavi gören ve polikliniklere başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Klinik olarak menenjit düşünölen veya şüpheli hastalardan elde edilen BOS örneklerinin biyokimyasal ve bakteriyolojik tetkikleri yapıldı. Her bir BOS örneğinin kanlı agar, brain heart, Saboraud ve Lovenstein-Jensen basiyerlerinde kültürleri yapıldı.

Ayrırcı tanıda; BOS un rengi, berrak veya bulamık olması, hücre sayısı, hücre cinsi, fibrin ağı oluşup oluşmaması, etken mikroorganizmanın boyalı preparatta (gram boyası ve Erlich- Ziehl-Neelsen) görülüp görülmemesi, kültür sonuçları ve biyokimyasal analizleri (protein, klorür, glukoz) gözönüne alındı.

Kontrol vakaları; tetkikler sonucu BOS un tamamen normal bulunduğu (mikrobiyolojik ve biyokimyasal) ve menenjizm kabul edilen vakalardan seçildi.

25 BM, 12 TBM ve 30 kontrol olmak üzere toplam 67 olgunun enzim analizleri, BOS

materyali alındıktan sonraki ilk 12 saat içinde yapıldı. BOS materyali analiz zamanına kadar 2-8°C'de korundu.

AST analizi Reitman-Frankel kolorimetrik yöntemi ile çalışarak IU/L olarak, LDH analizi Cabaud-Wroblewski kolorimetrik yöntemi ile IU/L olarak, glukoz analizi Trinder enzimatik kolorimetrik yöntemi ile mg/dl olarak, klor analizi Schales-Schales trimetrik yöntemi ile mEq/L olarak ve protein analizi Gornall kolorimetrik yöntemi ile mg/L olarak yapıldı.

İstatistik değerlendirme t-testi ile yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubumuz yaşları 3 ay ile 8 yaş arası olan 18 erkek ve 12 kız olmak üzere toplam 30 olgudur. Yaş ortalaması 2.75 ± 2.38 (3 ay - 8 yaş), BOS AST ortalaması 5.11 ± 2.32 IU/L (1 - 9.8), BOS LDH ortalaması 25.02 ± 9.21 IU/L (5 - 50), BOS glukoz ortalaması 55.63 ± 9.51 mg/dl (49-75), serum glukoz ortalaması 126.16 ± 13.72 mg/dl (105 - 165), BOS protein ortalaması 35.24 ± 6.14 mg/dl (24 - 46) ve BOS klor ortalaması 117.23 ± 6.42 mEq/L (110-128) olarak saptandı (TABLO I, II).

BM grubumuz yaşları 3 ay ile 64 yaş arası olan 18 erkek ve 7 kız olmak üzere toplam 25 olgudur. Yaş ortalaması 16.69 ± 17.72 (3 ay - 64 yaş), BOS AST düzeyi 28.12 ± 5.85 IU/L (18-39), BOS LDH düzeyi 327.24 ± 214.47 IU/L (106 - 800), BOS glukoz düzeyi 18.56 ± 5.86 mg/dl (5-38), BOS protein düzeyi 240.54 ± 55.26 mg/L (180-620) ve BOS klor düzeyi 91.88 ± 3.25 mEq/L (86-97) olarak saptandı (TABLO I, II).

TBM grubumuz yaşları 6 ile 58 yaş arası olan 6 erkek ve 6 kız olmak üzere toplam 12 olgudur. Yaş ortalaması 26.5 ± 15.58 (6-58), BOS AST düzeyi 10.41 ± 3.62 IU/L (5.2-16.8), BOS LDH düzeyi 51.25 ± 20.74 IU/L (25 - 82), BOS glukoz düzeyi 28.66 ± 11.82 mg/dl (8-42), BOS protein düzeyi 176.91 ± 50.35 mg/L (132-295) ve BOS klor düzeyi 95.33 ± 5.61 mEq/L (88-103) olarak saptandı (TABLO I, II).

TABLO I.

Kontrol, TBM ve BM olguları BOS glukoz, protein ve klor düzeyleri

GRUB	VAKA SAYISI	GLUKOZ BOS	(mg/dl) SERUM	PROTEİN (mg/dl) (BOS)	KLOR (mEq/L) (BOS)
Kontrol	30	55.63 ± 9.51 (49-75)	126.16 ± 13.72 (105-165)	35.24 ± 6.14 (24-46)	117.23 ± 6.42 (110-128)
TBM	12	$28.66^* \pm 11.82$ (8-42)	-----	176.91 ± 50.35 (132-295)	95.33 ± 5.61 (88-103)
BM	25	18.56 ± 5.86 (5-38)	-----	240.54 ± 55.26 (180-620)	91.88 ± 3.25 (86-97)

* Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$).

TABLO II.
Kontrol, TBM ve BM olguları BOS AST ve LDH düzeyleri

GRUB	VAKA SAYISI	BOS AST (IU/L)	BOS LDH (IU/L)
Kontrol	30	5.11±2.32 (1-9.8)	25.02±9.21 (5-50)
TBM	12	10.41±3.62 (5.2-16.8)*	51.25±20.74 (25-82)*
BM	25	28.12±5.85 (18-39)*	327.24±214.47 (106-800)*

* Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

BM seri enzim analizleri takibinde;

a) BOS AST enzimi için başlangıç değeri 28.12 ± 5.85 IU/L (18-39), 72 saat sonraki değeri 20.56 ± 6.21 IU/L (13-32) ve 10 gün sonraki değeri 10.83 ± 2.08 IU/L (7-14) olarak,

b) BOS LDH enzimi için başlangıç değeri 327.24 ± 214.47 IU/L (106-800), 72 saat sonraki değeri 244.75 ± 142.29 IU/L (74-650) ve 10 gün sonraki değeri 106.06 ± 41.06 IU/L (40-170) olarak saptandı (TABLO III).

TBM seri enzim analizleri takibinde;

a) BOS AST enzimi için başlangıç değeri 10.41 ± 3.62 IU/L (5.2-16.8), 72 saat sonraki değeri 8.66 ± 2.77 IU/L (4.8-14.2) ve 10 gün sonraki değeri 8.13 ± 1.6 IU/L (4.2-9.3) olarak,

b) BOS LDH enzimi için başlangıç değeri 51.25±20.74 IU/L (25-82), 72 saat sonraki değeri 49.16 ± 20.75 IU/L (23-80) ve 10 gün sonraki değeri 42.08 ± 19.81 IU/L (15-72) olarak saptandı (TABLO III).

TABLO III.

Kontrol, TBM ve BM olguları BOS AST ve LDH enzimlerinin başlangıç, 72 saat ve 10 gün sonraki düzeyleri.

GRUB	VAKA SAYISI	ENZİM ANALİZ TAKİBİ	BOS AST (IU/L)	BOS LDH (IU/L)
TBM	12	Başlangıç	10.41±3.62 (5.2-16.8)	51.25±20.74 (25-82)
		72. saat	8.66±2.77 (4.8-14.2)	49.16±20.75 (23-80)
		10. gün	8.13±1.6 (4.2-9.3)	42.08±19.81 (15-72)
BM		Başlangıç	28.12±5.85 (18-39)	327.24±214.47 (106-800)
		72. saat	20.56±6.21 (13-32)	244.75±142.29 (74-650)
		10. gün	10.83±2.08 (7-14)	106.06±41.06 (40-170)

Yukarıdaki bulgularımıza göre kontrol grubu BOS AST enzim düzeyi erkeklerde kızlardan belirgin olarak yüksektir (p<0.005).

Enzim düzeyleri kıyaslandığında BM ve TBM in hem BOS AST hem de BOS LDH düzeylerinin kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Bu yükseklik BM için daha belirgindir.

BM ve TBM BOS glikoz, protein ve klor düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında; BOS glikoz ve klor düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu ($p<0.001$) ve BOS protein düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

TBM BOS seri enzim analizlerinde BOS AST ve LDH enzimlerinin çok hafif bir düşme gösterdiği, fakat bu düşmenin önemli olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

BM BOS seri enzim analizlerinde BOS AST ve LDH enzimlerinin belirgin bir şekilde düşme gösterdiği gözlemlendi ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

BM ve TBM olgularında BOS AST ve LDH enzim düzeylerinin artış gösterebileceği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır (3, 4, 5, 6, 7; 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Ayrıca bu enzimlerin normal değerleriyle ilgili çalışmalar da yapılmış ve bunlardan bazılarında kontrol grubu BOS AST enzim düzeyinin erkeklerde, kadınlardan belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10, 11). Bizim bulgularımızda da kontrol grubunda seks farkı belirgin olarak bulunmuştur ($p<0.005$). BOS LDH enzim düzeyinde ise seks farkı önemsizdir ($p>0.05$).

BM ve TBM olgularımızda BOS AST ve LDH enzim düzeylerini kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek düzeyde saptadık ($p<0.001$). Buna benzer sonuçlar Dave, Sharma, Praharaj, Hallock, Williams, Nelson, Neches, Chawhan, Engelke, Goldberg, Lending gibi araştırmacılar tarafından bulunmuştur (3, 4, 5, 6, 7, 8, 11). Bu artışın nedeni muhtemelen hücre harabiyetinden açığa çıkan enzime ve hastalık nedeni ile intraselüler metabolizmaya bağlı olabilir (15, 16). BM ve TBM olgularımızın seri enzim analizlerinde;

a) Enzim düzeylerinin uygulanan tedaviye paralel olarak düşme gösterdiği,

b) TBM olgularımızda bu enzim düzeyi düşüşünün hafif olduğu ve belirgin olmadığı ($p>0.05$),

c) BM olgularımızda ise bu enzim düzeyi düşüşünün belirgin olduğu ($p<0.001$) saptandı. Praharaj ve arkadaşları BOS AST enzim düzeyindeki düşüşü BM ve TBM'de belirgin olarak bulmuşlardır ($p<0.01$). Bu farklılık bizim çalışmamızın ilk 10 gün içinde yapılmış olmasıyla ilgili olabilir. Çünkü TBM'nin tedaviye anlamlı cevap verebilmesi için daha uzun süreye ihtiyaç vardır. Halbuki BM olgularında genellikle ilk 10 gün içinde önemli ölçüde düzelme görülmektedir.

Ölen 4 BM olgusunda başlangıç AST değerleri 28 IU/L değerinin üstündeydi. Praharaj ve arkadaşları, başlangıç AST ortalamasının 26 IU/L değerinden fazla olan olguların ölebileceğini veya komplikasyonlu olarak iyileşebileceğini ifade etmektedir. Bu durumun yeni çalışmalarla biraz daha aydınlatılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; BM ve TBM'in teşhisinde ve uygulanan tedaviye hastanın verdiği yanıtın takibinde BOS AST ve LDH enzimlerinin seri analizleri yardımcı bir laboratuvar bulgusudur.

KAYNAKLAR

1. Aras, K., Ersen, G. Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, s. 171-174, 1988.
2. Chawhan, R.N., et al.: CSF LDH and its isoenzymes in tubercular and pyogenic meningitis. Assoc Physicians India. 33 (5): 361-2, 1985.
3. Engelke, S., et al.: Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase in neonatal intracranial hemorrhage, Am J. Med Sci, 291 (6), p. 391-5, 1986.
4. Hallock, J.A., et al.: Clinical implications of lactic acid dehydrogenase in cerebrospinal fluid value of elevated levels in diagnosing bacterial meningitis, especially in cases with prior treatment or with bloodcontaminated spinal fluid, Clin Pediatr, 17 (4), p:372-5, 1978.
5. Lending, M., et al.: Cerebrospinal fluid glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase activities in children with neurologic disorders, The Journal of Pediatrics, 65 (3), p:415-421, 1964.
6. Neches, W., et al.: Cerebrospinal fluid LDH in 287 children including 53 cases meningitis of bacterial and non-bacterial etiology, Pediatrics, 41 (6), p: 1097-1103, 1968.
7. Nelson, P.V., et al.: Diagnostic significance and source of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in cerebrospinal fluid of children with a variety of neurological disorders, Clinic Pathology, 28, p: 828-833, 1975.
8. Williams, R.D.B, et al.: The clinical value of cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase determinations in children with bacterial meningitis and other neurological disorders, developmental Medicine and Child Neurology, 10, p: 711-714, 1968.
9. Lending, M., et al.: Activity of glutamic-oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in cerebrospinal fluid and plasma of normal and abnormal newborn infants. Pediatrics, 24: 378, 1959.
10. Lieberman, J., et al.: Glutamic oxalacetic transaminase in serum and cerebrospinal fluid of patients with cerebrovascular accidents; demonstration of a blood-cerebrospinal-fluid barrier. New England J. med., 257: 1201, 1957.
11. Goldberg, F., et al.: Cerebrospinal fluid white blood cell counts and lactic acid dehydrogenase in Enterovirus type 71 meningitis, Clin Pediatr, 20 (5), p: 327-30, 1981.
12. Dave, K. N., et al.: CSF and serum LDH levels in tuberculous and pyogenic meningitis. Indian pediatr, 24 (11): 991-4, 1987.
13. Sharma, B., et al.: Cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase and its isoenzymes in tuberculous meningitis. Indian Pediatr, 19 (3): 225-8, 1982.
14. Praharaj, S.C., et al.: Cerebrospinal fluid glutamic transaminase level in tuberculous and pyogenic meningitis in children. Indian Pediatr, 16 (8): 673-8, 1979.
15. Fleisher, G.A., et al.: GOT and lactic dehydrogenase in serum and CSF of patients with neurologic disorders. Proc Mayo Clinic, 32: 188, 1957.
16. Mellick, R.S., et al.: CSF GOT activity in neurologic diseases. Lancet, 1: 904, 1984.