
Plevral Sıvılarda LDH İzoenzimlerinin Ayırıcı Tanıdaki Değeri[#]

Güliden MAVIOĞLU BİLGİN*, Sibel ALPAR*, Cumhuriyet KILINÇ**, Müjgan GÜLER*, Nilüfer ALTUĞ*

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Tüberküloz plörezi, parapnömonik efüzyon, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, malign plevral efüzyon grupları arasındaki ayırıcı tanı için, plevral sıvı LDH ve LDH izoenzimlerinin aktiviteleri incelendi. Çalışmaya 73 hasta alındı. LDH ve LDH izoenzimleri, plevral sıvıda ve serumda eş zamanlı bakılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Plevral sıvıda LDH₁ ve LDH₃ izoenzimleri pulmoner embolide, LDH₃ ve LDH₅ izoenzimleri tüberküloz plörezide, LDH₅ izoenzimi malign plevral efüzyonlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). LDH₂ ve LDH₄ izoenzimlerinin aktivitesinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Plevral efüzyon, LDH, LDH izoenzimleri.

SUMMARY

The Role of Pleural Fluid Lactic Acid Dehydrogenase (LDH) Isoenzymes in Descriptive Diagnosis

The activities of LDH and LDH isoenzymes in the discrimination among tuberculous pleuritis, nonspecific pleuritis, congestive heart failure, pulmonary embolism were investigated. 73 patients were included in the study. The activity of pleural fluid LDH₁ and LDH₃ isoenzymes in pulmonary embolism, LDH₃ and LDH₅ isoenzymes in the tuberculous pleuritis and LDH₅ isoenzyme in malignant pleural effusions were found significantly high ($p < 0.05$). No significant difference was detected among the groups for the activity of LDH₂ and LDH₄ isoenzymes.

Key Words: Pleural effusion, LDH, LDH isoenzymes.

[#] Bu çalışma, Türkiye Solunum Araştırma Derneği XXV. Ulusal Kongresi (5-9 Haziran 1999, İstanbul)'nde ve "European Respiratory Journal (ERS)" Yıllık Kongresi (9-13 Ekim 1999, Madrid/İspanya)'nde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

Birçok tanısal yaklaşıma rağmen bazı plevral efüzyonlarda tanı konulamamaktadır. Tanı konulamayan plevral efüzyonların yüzdesi, seriden seriye değişmekle birlikte, %10-39 arasında bildirilmektedir. Bundan dolayı, çeşitli tümör belir-

leyicileri ve biyokimyasal parametreler, malign ve benign efüzyon ayırımında kullanılmıştır. Yararlı bilgi vermesine rağmen, bunların özgüllükleri düşük bulunmuştur (1-3).

LDH birçok dokunun hücre sitoplazmasında bulunan esansiyel bir enzimdir. Değişik dokulardaki enzim düzeyleri serumdakine oranla oldukça yüksektir. LDH, metabolik ve klinik önemi nedeniyle üzerinde en çok çalışılan ve izoenzimlerinin varlığı kanıtlanan ilk enzimdir. Total LDH yüksekliğinin nonspesifik olması nedeniyle çalışmalar LDH izoenzimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Son yıllarda, LDH izoenzimlerinin plevral sıvıda ölçümünün malign-benign ve transüda-eksüda ayırımında önemli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur; ancak bu çalışmalar oldukça sınırlıdır (4-7).

Çalışmamızda, çeşitli nedenlere bağlı efüzyonlarda, plevral sıvıda LDH ve izoenzimlerinin değerleri ile plevral sıvı/serum oranlarının önemini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, hastanemize başvuran 29'u kadın, 44'ü erkek toplam 73 plevral efüzyonlu hasta alındı. Plevral sıvıda rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler yapıldı. Bütün sıvılarda transüda-eksüda ayırımı Light kriterlerine göre belirlendi.

Tüberküloz (Tbc) plörezi olgularının tanısı plevral sıvıda teksif veya kültürde *Mycobacterium tuberculosis*'in üretilmesi ya da biyopside kazeifiye granülomatöz lezyonun görülmesiyle konuldu. Parapnömonik efüzyon ve konjestif kalp yetmezliği grubundaki olgularda tanıya; plevral sıvının biyokimyasal, bakteriyolojik incelemeleri ile olgunun klinik ve radyolojik özellikleri birleştirilerek gidildi. Pulmoner emboli olgularının tümünde klinik, Doppler ÜSG ve ventilasyon/per-

füzyon sintigrafisi kullanılarak tanıya ulaşıldı. Malign plevral efüzyon tanısı ise, plevral sıvı sitolojisi veya biyopsisi ile histopatolojik olarak konuldu.

Plevral sıvı ve kan örnekleri eş zamanlı alındı. Plevral sıvının bir kısmı alındıktan sonra santrifüj edildi ve üstte kalan kısım çalışma için saklandı. Alınan kan örnekleri de serumlarına ayrıldı. Sıvı ve serum örnekleri çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

LDH izoenzimleri hidrojel iso-LDH (SEBIA) kiti kullanılarak elektroforez yöntemiyle çalışıldı. İzoenzimlerin dansitometrede taramaları yapılarak yüzdeleri belirlendi. Verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde, Mann-Whitney U testi kullanılarak, total LDH ve izoenzimlerinin her biri için ayrı ortalama plevral sıvı ve serum değerleri bulundu, gruplar arasındaki farkın önem kontrolü yapıldı; $p < 0.05$ ve üzeri anlamlı olarak kabul edildi.

BÜLGÜLAR

Çalışmaya alınan 73 hasta plevral sıvının etyolojileri ile yaş ve cinsiyet dağılımına göre 5 grupta incelendi (Tablo 1).

Gruplar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamda bir fark bulunamadı. Çalışmaya alınan hastaların plevral sıvı total LDH ve izoenzimlerinin plevral sıvı/serum oranları gruplar arasında incelendi. Gruplara göre plevral sıvı LDH ve izoenzimlerinin ortalama ve standart hata değerleri, Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tüm grupların plevral sıvı total LDH düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında; Tbc plörezi, parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli ve ma-

Tablo 1. Plevral sıvı etyolojisine göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet		Toplam hasta	Ortalama yaş
	K	E		
Tüberküloz plörezi	5	10	15	46.4 ± 4.2
Parapnömonik efüzyon	5	10	15	49.2 ± 3.8
Konj. kalp yetmezliğine bağlı plörezi	5	5	10	54.4 ± 4.3
Pulmoner emboli efüzyon	2	4	6	42.3 ± 4.0
Malign eksüdatif plevral efüzyon	12	15	27	58.6 ± 2.0
Konj: Konjestif.				

Tablo 2. Gruplara ait plevral sıvı örneklerinde çalışılan total LDH (IU/L) ve izoenzimlerinin (total LDH'nin % değeri) ortalama ve standart hata değerleri.

Grup	Total LDH (IU/L)	LDH ₁ (%)	LDH ₂ (%)	LDH ₃ (%)	LDH ₄ (%)	LDH ₅ (%)
Tüberküloz plörezi	314.6 ± 55.7*	17.4 ± 2.6**	33.0 ± 2.1	28.5 ± 1.5**	7.5 ± 1.1	14.3 ± 3.1**
Parapnömonik ef	330.2 ± 78.4*	25.9 ± 4.1	36.4 ± 2.3	22.3 ± 2.1	6.3 ± 0.8	11.2 ± 2.9
Konj kalp yetm ef	93.2 ± 28.9	23.9 ± 7.0	27.8 ± 4.4	25.3 ± 1.8	7.2 ± 1.5	9.7 ± 2.6
Pulmoner emb ef	294.8 ± 86.4*	27.1 ± 3.6	31.9 ± 3.6	28.3 ± 1.7	5.3 ± 1.1	7.1 ± 0.6
Malign pl ef	300.3 ± 33.7*	20.8 ± 2.2	30.5 ± 1.4	25.0 ± 1.5	8.2 ± 1.1	16.2 ± 2.6***

ef: Efüzyon, Konj: Konjestif, yetm: Yetmezliği, emb: Emboli, pl: Plevral.

* p< 0.05 konjestif kalp yetmezliği grubu ile karşılaştırıldığında,

** p< 0.05 pulmoner emboli grubuyla karşılaştırıldığında,

*** p< 0.01 pulmoner emboli grubuyla karşılaştırıldığında.

lign plevral efüzyon gruplarında total LDH düzeyi konjestif kalp yetmezliği grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p< 0.05).

Grupların plevral sıvı LDH izoenzim düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında; LDH₁, Tbc plörezi grubuna göre pulmoner emboli grubunda daha yüksek bulundu (p< 0.05).

LDH₂ aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Plevral sıvı LDH₃ aktivitesinin ise, Tbc plörezi ve pulmoner emboli grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p< 0.05).

LDH₄ aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. LDH₅ aktivitesi açısından Tbc plörezi ile pulmoner emboli grupları karşılaştırıldığında, Tbc plörezi grubunda anlamlı yükseklik saptandı (p< 0.05). Malign plevral efüzyon ile pulmoner emboli karşılaştırıldığında, LDH₅'in malign plevral efüzyon grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p< 0.01).

Gruplara göre serum LDH ve izoenzimlerinin ortalama ve standart hata değerleri, Tablo 3'te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan gruplara ait plevral sıvı/serum total LDH ve izoenzimlerinin oranı karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Total LDH, LDH₁, LDH₂ ve LDH₃ izoenzimlerinin plevral sıvı/serum oranları, sadece konjestif kalp yetmezliği bölümünde değerlendirildiğinde, diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü. Sözkonusu oranlardaki gruplar arası farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

Hücre sitoplazmasında bulunan LDH, değişik dokularda farklı dağılım gösteren 5 izoenzime sahip, esansiyel bir enzimdir. Birçok dokuda yaygın bulunması nedeniyle total LDH ölçümü nonspesifik bir tanı yöntemidir (8-10).

Plevral sıvılarda transüda-eksüda ayrımının önemli bir kriteri total LDH düzeyidir. Light kri-

Tablo 3. Gruplara ait serum örneklerinde çalışılan total LDH (IU/L) ve izoenzimlerinin (total LDH'nin % değeri) ortalama ve standart hata değerleri.

Grup	Total LDH (IU/L)	LDH ₁ (%)	LDH ₂ (%)	LDH ₃ (%)	LDH ₄ (%)	LDH ₅ (%)
Tüberküloz plörezi	270.5 ± 23.7	29.5 ± 1.7	37.8 ± 1.1	23.1 ± 1.0	3.5 ± 0.3	6.8 ± 0.7
Parapnömonik ef	261.1 ± 25.0	35.8 ± 1.8	38.3 ± 0.8	19.0 ± 0.8	3.6 ± 0.7	5.7 ± 0.8
Konj kalp yetm ef	366.7 ± 97.6	36.4 ± 1.6	39.6 ± 1.0	19.7 ± 0.9	1.8 ± 0.2	3.6 ± 0.8
Pulmoner emb ef	284.5 ± 64.1	27.4 ± 1.4	38.0 ± 0.8	23.9 ± 1.5	2.7 ± 0.5	8.2 ± 1.7
Malign pl ef	321.7 ± 42.6	28.4 ± 1.8	37.0 ± 1.6	21.7 ± 1.1	5.7 ± 1.2	7.8 ± 1.4

ef: Efüzyon, Konj: Konjestif, yetm: Yetmezliği, emb: Emboli, pl: Plevral.

p> 0.05

Tablo 4. Total LDH ve izoenzimlerinin plevral sıvı/serum (IU/L/IU/L) oranının gruplar arası karşılaştırılması.

Grup	Total LDH	LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH ₄	LDH ₅
Tüberküloz plörezi	1.22 ± 0.20***	0.63 ± 0.12**	0.95 ± 0.12***	1.51 ± 0.27***	3.73 ± 1.24	5.19 ± 2.27
Parapnömonik ef	1.38 ± 0.44*	0.74 ± 0.12***	1.01 ± 0.14***	1.63 ± 0.50*	6.45 ± 4.27	11.4 ± 9.34
Konj kalp yetm ef	0.25 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.19 ± 0.05	0.36 ± 0.09	1.56 ± 0.84	1.45 ± 0.90
Pulmoner emb ef	1.17 ± 0.41**	0.93 ± 0.26**	1.09 ± 0.39***	1.56 ± 0.69*	2.15 ± 0.77	1.49 ± 0.56
Malign pl ef	1.20 ± 0.15**	0.82 ± 0.12***	0.95 ± 0.10***	1.53 ± 0.25 **	3.37 ± 0.77	5.74 ± 1.49

ef: Efüzyon, Konj: Konjestif, yetm: Yetmezliği, emb: Emboli, pl: Plevral.

- * p< 0.05 konjestif kalp yetmezliği grubu ile karşılaştırıldığında,
 ** p< 0.01 konjestif kalp yetmezliği grubu ile karşılaştırıldığında,
 *** p< 0.001 konjestif kalp yetmezliği grubu ile karşılaştırıldığında.

terlerine göre; plevral sıvı LDH düzeyi 200 U/L sınır kabul edilerek, bunun üzerindeki değeri ve plevral sıvının seruma oranının 2/3'ten fazla olması eksüda olarak kabul edilmiştir (1).

Malign olgular açısından, total LDH üzerindeki çalışmalar ise 1950'li yıllara dayanır. Wroblewski ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, malign doku kültürlerinde artmış total LDH düzeyi saptadılar. Malign plevral efüzyonlarda total LDH düzeyinin yükseldiğini ilk kez Wroblewski gösterdi (11).

Bizim çalışmamızda, tüm grupların plevral sıvı total LDH düzeyleri karşılaştırıldığında; Tbc plörezi, parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli ve malign plevral efüzyon grupları, konjestif kalp yetmezliği grubuna göre total LDH oranları açısından daha yüksek bulundu (p< 0.01). Plevral sıvı/serum total LDH oranları değerlendirildiğinde, konjestif kalp yetmezliği grubunun diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Yapılan birçok çalışmada, plevral sıvıda total LDH aktivitesinin transüda-eksüda ayrımında önemli bir kriter olduğu, ancak ayırıcı tanıdaki değerinin az olduğu bildirilmektedir (12-14). Ayırıcı tanıda LDH izoenzimlerinin daha yararlı olacağını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Hamm ve arkadaşları, LDH için sınır değerini 200 U/L olarak aldıklarında hata payı oranını transüda için %10, eksüda için %40 bulmuşlar, bu nedenle ayırıcı tanıda LDH izoenzimlerinin çalışılması gerektiğini vurgulamışlardır (15).

Drent ve arkadaşları, pulmoner embolide plevral sıvıda LDH₃'ün yükseldiğini gözlemişlerdir (10).

Biz de çalışmamızda, pulmoner emboliye bağlı eksüdatif plevral efüzyonlarda LDH₃ yüksekliği ile birlikte LDH₁'in de yükseldiğini saptadık. Pulmoner emboliye bağlı plevral efüzyonların bir kısmının transüda niteliğinde olabileceği gözönünde tutularak değerlendirilmesinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

Izidore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, malign plevral efüzyonlar için LDH₄ ve LDH₅ düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (5). Biz de çalışmamızda, malign plevral efüzyonlu grupta LDH₅'in anlamlı olarak yüksek bulunduğunu saptadık.

Vergnon yaptığı çalışmada, malign plevral efüzyonlarda LDH₄ ve LDH₅'in arttığını bulmuş, yine aynı çalışmada malign hücreler arasında izoenzim farklılığı saptamış, lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanserinde LDH₄ artarken, diğer primer akciğer malignitelerinde ve metastatik olgularda LDH₅'in arttığını vurgulamıştır (16).

Bu çalışmalara karşın, Light ve Ball yaptıkları çalışmada, benign plevral efüzyonlarda bütün LDH izoenzim düzeylerinin yüksek olduğunu bulmuşlar ve gruplar arasında (konjestif kalp yetmezliğine bağlı efüzyon, parapnömonik efüzyon, Tbc plörezi) fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada, LDH izoenzimlerinin eksüdatif plevral efüzyonlarının ayırıcı tanısında, değerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (17).

Çalışmamızda, total LDH aktivitesinin konjestif kalp yetmezliği grubunda, diğer gruplardan ayrımında anlamlı farklılığa sahip olduğunu bulduk. Bununla beraber, LDH₁ ve LDH₃ izoenzim aktivitelerinin pulmoner embolide, LDH₃ ve LDH₅'in

Tbc plörezi ve LDH₅'in malign plevral efüzyonlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık.

Plevral sıvıda LDH izoenzimleriyle ilgili çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda da farklı sonuçların bildirilmesi ve çalışma gruplarının yüksek standart sapmalara sahip olması, ayırıcı tanıda LDH izoenzimlerinin yararlı bir tanı aracı olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 3^d ed. California: Williams & Wilkins, 1995: 1-93.
2. Vladutiu AO. *Approach to pleural effusions*. In: Vladutiu AO (ed). *Pleural Effusions*. New York: Mount Kisco, 1986: 1-62.
3. Bartter T, Akers SM. *The evaluation of pleural effusion*. *Chest* 1994; 106: 1209-14.
4. Vergnon JM, Guidollet J. *LDH isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion*. *Cancer* 1984; 54: 507-11.
5. Izidore SL, Breuer R. *Differential diagnosis of pleural effusion by LDH analysis*. *Chest* 1997; 111: 648-51.
6. Dev D, Joseph J. *Pleural LDH and isoenzymes as additional diagnostic markers in pleural effusion*. *Thorax* 1994; 199 (Suppl): 474.
7. Saint-Remy P, Buret J, et al. *Signification des LDH des épanchements pleuraux*. *Rev Pneumol Clin* 1986; 42: 74-81.
8. Tietz WN. *Lactate dehydrogenase*. In: Tietz WN, Bhagavan N (eds). *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 691-8.
9. Paavonen T, Liippo K, Aronen H, et al. *LDH, creatine kinase and their isoenzymes in pleural effusions*. *Clin Chem* 1991; 37: 1909-12.
10. Drent M, Cobben NAM, Henderson RF, et al. *Usefulness of LDH and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1736-42.
11. Wroblewski F, Wroblewski R. *The clinical significance of LDH activity in serous effusions*. *Ann Intern Med* 1958; 48: 813-22.
12. Light RW. *Diagnostic principles in pleural diseases*. *Eur J Respir Dis* 1998; 10: 476-81.
13. Glick JH. *Serum LDH and total LDH values in health and disease and clinical evaluation of these tests by means of discriminant analysis*. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 320-8.
14. Bansal SK, Kaw JL. *LDH in macrophages and serum during the development of pulmonary silicosis in the rat*. *Toxicol Lett* 1981; 7: 279-83.
15. Hamm H. *LDH in pleural effusion, a diagnostic aid*. *Chest* 1992; 2: 296-302.
16. Vergnon JM. *Analyse des isoenzymes de la LDH dans le diagnostic des épanchements pleuraux*. *Rev Pneumol Clin* 1986; 42: 314-5.
17. Light RW, Ball WC. *LDH isoenzymes in pleural effusions*. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 660-4.

Yazışma Adresi:

Dr. GülDen MAVIOĞLU BİLGİN
Atatürk Göğüs Hastalıkları
ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Keçiören, ANKARA