

تعیین سطح طبیعی لاکتات دهیدروژناز مایع نخاع در نوزادان

چکیده

زمینه و هدف: سطح لاکتات دهیدروژناز (Lactate dehydrogenase=LDH) مایع نخاع، در بیماری‌های نورولوژیک متعددی مورد ارزیابی و توجه قرار گرفته است، ولیکن تاکنون مطالعات محدودی در این زمینه در نوزادان انجام شده است. هدف از مطالعه حاضر، تعیین سطح طبیعی LDH مایع نخاع در نوزادان طبیعی بود. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، نمونه مایع نخاع ۹۴ شیرخوار تبار شامل ۴۶ شیرخوار ۰-۴ هفته و ۴۸ شیرخوار ۵-۹ هفته جمع‌آوری شد. سپس نتایج سطح LDH مایع نخاع با ۴۵ شیرخوار تبار با میانگین سنی $10 \pm 6/2$ ماه که با شک به عفونت مغزی، بذل مایع نخاع جهت آنها انجام گرفته بود، ولیکن آنالیز مایع نخاع طبیعی داشتند، مقایسه شد. یافته‌ها: متوسط سطح LDH مایع نخاع در ماه اول زندگی به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از ماه دوم عمر در مقایسه با گروه کنترل بود ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتیجه اینکه، ارزیابی سطح طبیعی LDH در نوزادان باید برحسب سن انجام گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- مایع نخاع ۲- لاکتات دهیدروژناز ۳- نوزاد

*دکتر فهیمه احسانی پور I

دکتر مسعود شبانی II

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۵

مقدمه

اینتراسلولار واقعی است، چرا که غلظت بافتی آن ۵۰۰ برابر غلظت سرمی آن است.^(۳) بطور کلی غلظت بالای آن از این آنزیم در کبد، قلب، گلبول‌های قرمز، عضلات اسکلتی و کلیه‌ها وجود دارد. در موارد آسیب در ارگان‌های فوق، به عنوان مثال انفارکشن کلیه و قلب و همولیز، سطح سرمی آن افزایش می‌یابد.^(۱) افزایش LDH در برخی از بدخیمی‌ها، همچون Small cell carcinoma ریه، نوروبلاستوما، نفروبلاستوما و تومورهای نورواندوکراین رخ می‌دهد.^(۴) همچنین در تعیین پیش‌آگهی هوچکین، دیس‌ژرمینومای تخمدان^(۵)، لوکمی و

LDH (Lactate dehydrogenase)، آنزیمی است که در بسیاری از بافتها و مایعات بدن از جمله مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal fluid=CSF) وجود دارد؛ این آنزیم، اینتراسلولار می‌باشد و به کمک کوآنزیم نیکوتین آمید آدنین دنوکلوئوتید (Nicotinamide-adenine-dinucleotide=NAD) به طور برگشت‌پذیر اکسیداسیون لاکتات به پیرووات را عهده‌دار می‌باشد.^(۱) پنج ایزوآنزیم از آنزیم فوق در بافتهای بدن انسان وجود دارند که غلظت هر کدام از آنها در ارگان‌های مختلف، متفاوت است.^(۲) LDH، یک آنزیم

I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).
II) پزشک عمومی.

خونریزی مغزی، هیدروسفالی، تومور مغزی، هیپوکسی، عقب‌ماندگی مغزی و تشنج)، تحت آنالیز مایع مغزی نخاعی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است که رد بقیه موارد به جز مننژیت براساس تاریخچه، نمره آپگار و معاینه کلینیکی و تحت نظر فوق تخصص نوزادان و عفونی کودکان و در صورت صلاحدید آنان با انجام سونوگرافی یا سی‌تی‌اسکن مغزی انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری‌های مغزی، بیماری زمینه‌ای، پره‌ماچوریتی، مایع مغزی نخاعی خونی (تعداد گلبول قرمز بیش از ۱۰۰۰ عدد در هر میلی‌لیتر CSF)، کشت، اسمیر و یا لاتکس مثبت CSF و تعداد WBC بیش‌تر یا مساوی ۲۵ عدد در هر میلی‌لیتر CSF در ۲ هفته اول تولد، تعداد WBC بیش‌تر یا مساوی ۲۰ عدد در هر میلی‌لیتر CSF در سن ۴-۲ هفتگی و تعداد WBC بیش‌تر یا مساوی ۱۵ عدد در هر میلی‌لیتر CSF در سن ۸-۴ هفتگی بود.

لازم به ذکر است که بر روی CSF تمامی این شیرخواران، لاتکس آگلوتیناسیون تست انجام گرفت. نمونه CSF تمامی شیرخواران علاوه بر آنالیز سلولی، بیوشیمی، کشت و اسمیر، با استفاده از کیت پارس آزمون و با دستگاه هیتاچی از نظر میزان LDH مورد آنالیز قرار گرفت.

اطلاعات کلیه شیرخواران شامل سن، جنس و میزان LDH در پرسشنامه از پیش آماده شده، ثبت گردید و در نهایت، نتایج با سطح LDH مایع مغزی نخاعی گروه کنترل که متوسط سنی $10 \pm 6/2$ ماه داشتند و با تب و شک به مننژیت، بذل مایع نخاع جهت آنان انجام گرفته بود، مقایسه شد و توسط نرم‌افزار آماری SPSS (version 11.5) مورد آنالیز قرار گرفت، لازم به ذکر است که گروه کنترل شامل کودکان سالم بدون بیماری زمینه‌ای عصبی، بدون سابقه تشنج با دور سر طبیعی و رشد و نمو، معاینه عصبی و سطح هوشیاری طبیعی بود، که فقط به دلیل تب جهت رد مننژیت، تحت بذل مایع نخاع قرار گرفته بودند و آنالیز مایع نخاع کاملاً طبیعی داشتند.

کانسر کولون^(۱)، نقش بسزایی دارد. در بیماری‌های عفونی همچون سرخک، لنفادنیت سرویکال^(۲) و مالاریا^(۳)، افزایش سطح آن نشان داده شده است. افزایش سطح LDH مایع نخاع در پاتولوژی‌های اینتراکرانیاال همانند بدخیمی و عفونت‌های باکتریال CSF نشان داده شده است^(۴)؛ لذا در تشخیص مننژیت باکتریال و بدخیمی‌های مغز، اندازه‌گیری آنزیم فوق از ارزش بالایی برخوردار است. میزان طبیعی این آنزیم پس از ۳ ماهگی تا ۴۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر است.^(۵)

در چندین مطالعه، ارزش LDH مایع نخاع در تمایز مننژیت باکتریال از ویرال به اثبات رسیده است^(۶)، همچنین نشان داده شده است که سطح این آنزیم در مننژیت باکتریال نسبت به مننژیت سلی به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است.^(۷) اخیراً نشان داده شده است حتی سطح این آنزیم در مایع نخاع، در تعیین پروگنوز و شدت مننژیت، از ارزش بالایی برخوردار است، بدین نحو که سطح بالاتر این آنزیم در موارد شدیدتر و با پیش‌آگهی بدتر مننژیت وجود دارد.^(۸)

از آنجایی که تشخیص مننژیت باکتریال در سن کمتر از ۳ ماهگی از اهمیت خاصی برخوردار است و تعداد سلول و پروتئین و احتمالاً LDH در CSF، به دلیل عدم تکامل سد خونی - مغزی رقم بالاتری را بخود اختصاص می‌دهد و همچنین از آنجایی که بجز کشت و اسمیر CSF در این موارد، از مجموعی از موارد فوق در کنار علائم بالینی جهت تشخیص استفاده می‌گردد و از طرفی تاکنون مطالعه‌ای در کشور ما جهت تعیین سطح طبیعی LDH در CSF شیرخواران ایرانی کمتر از ۳ ماه انجام نگرفته است، لذا این مطالعه مقطعی توصیفی با هدف تعیین سطح طبیعی LDH مایع مغزی نخاعی شیرخواران کمتر از ۳ ماه طراحی شد.

روش بررسی

طی مطالعه مقطعی توصیفی در سالهای ۸۳-۱۳۸۲ تمامی شیرخواران ترم با سن کمتر از ۳ ماه که با تشخیص تب و سستی‌سمی، بدون شواهدی از بیماری مغزی (مننژیت،

یافته‌ها

در طی ۲ سال، ۹۴ شیرخوار، شرایط ورود به مطالعه را داشتند. شیرخواران به دو گروه سنی ۴-۰ هفته (A) و ۹-۵ هفته (B) تقسیم شدند. در گروه A، ۶۶ و در گروه B، ۴۸ شیرخوار قرار گرفتند. میانگین LDH مایع نخاعی در گروه A، $58/43 \pm 5/02$ واحد بین‌المللی در لیتر و در گروه B، $40/32 \pm 5/33$ واحد بین‌المللی در لیتر بدست آمد. نتایج مطالعه، با سطح LDH ۴۵ شیرخوار گروه کنترل با متوسط سنی $10 \pm 6/2$ ماه که با تب و شک به مننژیت، بذل مایع نخاع جهت آنان انجام گرفته بود، ولیکن آنالیز مایع نخاع کاملاً طبیعی داشتند، مقایسه شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- سطح LDH مایع نخاع در نوزادان برحسب سن

سن (هفته)	A: ۴-۰ هفته	B: ۹-۵ هفته
LDH (IU/L)	$58/43 \pm 5/02$	$40/32 \pm 5/33$

سطح LDH مایع نخاع در گروه کنترل، $30 \pm 2/32$ واحد بین‌المللی در لیتر بود. اختلاف سطح LDH مایع نخاع میان گروه سنی A و B با گروه کنترل، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/001$)؛ بدین معنا که با افزایش سن، سطح LDH مایع نخاع کاهش می‌یافت.

بحث

امروزه سطح LDH مایع نخاع در تشخیص عفونت‌های باکتریال از ویرال و بدخیمی‌های مغز از اهمیت بسزایی برخوردار است. از آنجایی که این آنزیم، ایزوآنزیم‌های متفاوتی دارد، اندازه‌گیری ایزوآنزیم‌های آن نیز در تشخیص افتراقی بیماری‌های مغزی کمک کننده است.

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۵ توسط Nayak و همکارانش انجام شد، نشان داده شد که افزایش گلوتامین و LDH مایع نخاع، در تمایز مننژیت باکتریال از ویرال از ارزش بالایی برخوردار است.^(۱۰) متعاقب تحقیق فوق در سال ۲۰۰۶، Sharma و همکارانش نشان دادند که سطح LDH مایع مغزی در مننژیت باکتریال نسبت به مننژیت سلی به طور قابل

ملاحظه‌ای بالاتر می‌باشد و لذا ارزش این آنزیم در تمایز مننژیت سلی از میکروبی به اثبات رسید.^(۱۱) اخیراً Przegł و همکارانش نشان دادند که افزایش این آنزیم در مایع نخاع حتی در تعیین شدت مننژیت و پیش‌آگهی بیماری از ارزش شایانی برخوردار است.^(۱۲، ۱۱) افزایش این آنزیم در CSF نشانه صدمه بافتی شدید می‌باشد.^(۱۳) اولین بار در سال ۱۹۶۴، Lending و همکارانش در تحقیقشان نشان دادند که سطح LDH در CSF تا میزان ۴۰ واحد بین‌المللی در لیتر، طبیعی است.^(۹) در سال ۱۹۹۱، Jain و همکارانش نشان دادند که رابطه مستقیمی میان عفونت مغزی و تعداد سلول با LDH مایع نخاعی وجود دارد، بنحوی که در عفونت پیوژنیک مغزی نسبت به مننژیت سلی، سطح LDH مایع نخاعی بالاتر است.^(۱۴) پس از آن، افزایش LDH مایع نخاعی در اسپاسم شیرخوارگی ثابت شد.^(۱۵) در سال ۲۰۰۱، Nussinouitch و همکارانش، افزایش این آنزیم را در CSF بیماران هیدروسفال به اثبات رساندند.^(۱۶) در سال ۲۰۰۲، Parakh، افزایش آنزیم LDH را در CSF بیماران با حوادث عروقی مغز (Stroke) ثابت کرد.^(۱۷) در همین سال، Nussinouitch و همکارانش، افزایش آنزیم فوق را در مایع نخاع بیماران با سندرم گیلن باره به اثبات رساندند.^(۸) در سال ۲۰۰۴، Schmidt و همکارانش نشان دادند که سطح LDH مایع نخاعی در بیماران مبتلا به Creutzfeldt-jakob افزایش می‌یابد.^(۱۸) تحقیقات فوق نشان می‌دهد که تعیین سطح LDH مایع نخاعی از اهمیت شایانی برخوردار است.

سطح نرمال این آنزیم در گروه سنی نوزادان بسته به سن پس از تولد، متفاوت است و نشان داده شده است که سطح آنزیم فوق، همچون پروتئین و سلول CSF، در نوزادان با بقیه سنین متفاوت است.^(۱۹) سطح طبیعی این آنزیم در CSF پس از تکامل سد خونی - مغزی که عمدتاً پس از ۳ ماهگی می‌باشد تا ۴۰ واحد بین‌المللی در لیتر است. در سال ۱۹۶۸، Nechess در ۱۸ نوزاد سالم کمتر از ۱ هفته، سطح LDH مایع نخاع را مورد بررسی قرار داد و سطح طبیعی LDH را بین ۲۲ تا ۷۳ با متوسط ۵۰ واحد بین‌المللی در لیتر گزارش کرد.^(۲۰) حدود ۲۰ سال بعد، Engelke، سطح این آنزیم را در

6- Schwartz MK. Enzymes as prognostic marker and therapeutic indicators in patients with cancer. Clin Chim Acta 1992; 206: 77-82.

7- Sugaya N, Kanno J, Nirasawa M. Increased activities of cytosol peptidase and LDH in serum originate from lymphocyte in lymphadenitis. Clin Chem 1990; 36: 304-6.

8- Nussinoutch M, Prais D, Finkelstein Y. LDH isoenzymes in CSF of children with Guillan-Barre. Archives of Disease in childhood 2002; 87: 255-6.

9- Lending M, Slobody LB, Mestern J. CSF glutamic oxalacetic transaminase and LDH activities in children with neurologic disorders. J Pediatr 1964; 65: 415-21.

10- Nayak BS, Bhat R. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase and glutamine in meningitis. Indian J Physiol Pharmacol 2005; 49(1): 108-10.

11- Sharma M, Nand N. Evaluation of enzymes in pyogenic and Tuberculous meningitis. J Assoc Physician India 2006; 54: 118-21.

12- Kapa L, Oczko-Grezesik B. Evaluation of cerebrospinal fluid and plasma lactate dehydrogenase activity in patients with purulents bacterial meningoencephalitis. Przegl Epidemiol 2006; 60(2): 291-8.

13- Sanchez MR, Oliver C, Pena M. LDH isoenzymes in the serum and bronchial aspirate of newborn infants with respiratory difficulty of different etiologies. An Esp Pediatr 1996; 45(1): 62-6.

14- Jain MK, Shah A, Rao SR, Sheth SS. CSF LDH in CNS infections Indian Pediatr 1991; 28(4): 369-74.

15- Nussinoutch M, Harel D, Eidlitz-Markus T, Amir J. LDH isoenzymes in CSF of children with infantile spasms. Eur Neurol 2003; 49(4): 231-3.

16- Nussinoutch M, Volovitz B, Finkelstein Y. LDH isoenzymes in CSF associated with hydrocephalus. Acta Paediatr 2001; 90(9): 972-4.

17- Parakh N, Gupta HL, Jain A. Evaluation of enzymes in serum and CSF in cases of stroke. Neurology India 2002; 50(4): 518-9.

18- Schmidt H, Otto M, NEEDEDmann P, Cepek L. CSF LDH activity in patients with creutzfeldt-Jakob disease. Dement Geriatr Con Disord 2004; 17(3): 204-6.

19- Johnson KB. Harriet lane handbook. 15th ed. St Louis, CV Mosby: The Johns Hopkins Hospital; 2000. p. 128.

20- Neches W, Platt M. CSF LDH in 287 children. Pediatrics 1968; 41: 1097-103.

۳ روز اول عمر ۷۰-۰ واحد بین‌المللی در لیتر با متوسط 43 ± 2 واحد بین‌المللی در لیتر گزارش کرد.^(۲۱) در سال ۲۰۰۲، تحقیقی بر روی سطح LDH نوزادان توسط Moshe و همکارانش انجام گرفت، در این تحقیق نشان داده شد که سطح این آنزیم در ماه اول زندگی بالاتر از ماه دوم عمر و بقیه سنین است؛ بدین گونه که در ۴ هفته اول عمر، $50/48 \pm 7/04$ واحد بین‌المللی در لیتر و در هفته ۵ تا ۸، $35/46 \pm 5/45$ واحد بین‌المللی در لیتر بود.^(۲۲)

نتیجه این تحقیق نشان داد که سطح LDH مایع مغزی نخاعی با افزایش سن و تکامل سد خونی - مغزی، کاهش می‌یابد. در مطالعه حاضر نیز سطح آنزیم LDH به ترتیب در نوزادان ۴-۰ هفته، $58/43 \pm 5/02$ واحد بین‌المللی در لیتر و در سن ۹-۵ هفتگی، $40/32 \pm 5/33$ واحد بین‌المللی در لیتر بود؛ لذا این کاهش، با افزایش سن محسوس است. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم امکان اندازه‌گیری ایزوآنزیم‌های LDH بود که در حال حاضر امکان اندازه‌گیری آنها در مایع نخاع در کشور ما موجود نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتیجه اینکه بهتر است سطح LDH مایع نخاعی در نوزادان، با توجه به سن، مورد ارزشیابی قرار گیرد.

فهرست منابع

- 1- IH Garba, GA Ubom. Total serum LDH activity in plasmodium falciparum malaria. Singapore Med J 2005; 46(11): 632-4.
- 2- Giannoulaki EE, KaLpaxis DL, Tetas C. LDH isoenzyme pattern in of patients with malignant disease. Clin Chem 1989; 35: 398-9.
- 3- Sulliran JM, Alpers JP. In vitro regulation of rat heart 5 nucleotidase by adenin nucleotidase and magnesium. J Biol Chem 1971; 246: 3057-63.
- 4- Kanowski D, Clague A. Increased LDH isoenzyme 1 in a case of glucagonoma. Clin Chem 1994; 40: 158-9.
- 5- Pressleg RH, Muntz HG, Falkenberg S. Serum LDH as a tumor marker in dysgerminoma. Gynecol oncol 1992; 4: 281-3.

21- Engelke S, Bridgers S, Saldanha RL. CSF LDH in neonatal intracranial hemorrhage. *Am J Med Sci* 1986; 291: 391-5.

22- Nussinovitch M, Prais D, Volovitz B. Reference value for LDH activity and isoenzyme distribution in CSF in neonates with fever but no evidence of cerebral disease. *American J of perinatology* 2000; 19(2): 109-14.

Determination of Lactic Dehydrogenase Level in Cerebrospinal Fluid in Neonates

**F. Ehsani Pour, MD*^I *M. Shabani, MD*^{II}

Abstract

Background & Aim: Levels of lactic dehydrogenase(LDH) in the cerebrospinal Fluid(CSF) have been used to evaluate a variety of neurologic disorders. However, few studies have been performed on neonates. The aim of this study was to detect levels of this enzyme in normal neonates.

Patients and Methods: In this descriptive study, CSF samples were collected from 94 febrile infants; 46 aged 0-4 weeks and 48 aged 5-8 weeks. These LDH levels were compared to those of 45 febrile infants with mean age of $10 \pm 6/2$ months who were suspected of nervous system infection and normal CSF findings.

Results: Mean total LDH activity in the CSF was significantly higher in the first month of life than in the second month of life as compared with the control group ($p < 0.001$).

Conclusion: We propose evaluation of total LDH activity in CSF of normal neonates according to age.

Key Words: 1) Cerebrospinal Fluid 2) Lactic Dehydrogenase 3) Neonate

*I) Assistant Professor of Pediatric infectious diseases, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) General Physician.