

Granülosit Koloni Stimulan Faktör (G-CSF) Kullanımına Bağlı LDH Yüksekliği ve LDH İzoenzim Profili

LDH ELEVATION AND ISOENZYME PROFILES IN USE OF GRANULOCYTE COLONY
STIMULATING FACTOR(G-CSF)

G.Hayri ÖZSAN¹, Mehmet Ali ÖZCAN¹, Serra MENEKAY², İlhan ÖZTOP¹, Fatih DEMİRKAN¹,
Meral FADİLOĞLU², Bülent ÜNDAR¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Serum LDH düzeyi multiple myeloma (MM), non-Hodgkin lenfoma (NHL), Hodgkin hastalığı gibi hastalıklarda önemli bir prognostik faktördür. Bu hastalıklarda, tedavi döneminde yükselen LDH düzeyleri hastalık progresyonunu akla getirir. Bu hastalarda G-CSF, GM-CSF gibi büyüme faktörlerinin kullanımı sırasında serum LDH düzeylerinde geçici yükselmeler bazı yayınlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda, G-CSF'ye bağlı gelişen LDH yüksekliklerinde spesifik bir LDH izoenzim değişikliği olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya önceki tedavilerde gelişen nötropenileri nedeni ile G-CSF desteğine gereksinimi olan 4 MM, 4 NHL, 1 ALL, 1 küçük hücreli akciğer Ca tanılı olmak üzere 10 hasta alındı. Hastalardan 3'üne kemoterapiden 7 gün önce, 7'sine ise 1 gün sonra başlamak üzere 5'er gün süre ile 5µg/kg G-CSF uygulandı. 0. ve 5. günlerde serum LDH düzeyleri, LDH izoenzimleri (agaroz jel elektroforez yöntemi) ve lökosit sayıları ölçüldü.

Bulgular: Toplam 4 hastada belirgin lökosit artışı ile paralellik gösteren LDH yüksekliği gözlemlendi. Kontrol amacı ile sağlıklı 10 kişiden 5 gün ara ile alınan serum örneklerinde LDH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. G-CSF'ye bağlı LDH yüksekliği gelişen hastaların LDH izoenzimlerinde; LDH4 ve LDH5'te daha belirgin olmakla birlikte poliklonal bir artış saptandı.

Sonuç: Büyüme faktörlerinin LDH profili üzerine izole etkileri; hayvan deneyleri ya da sağlıklı, büyüme faktörü kullanılarak, periferik kök hücre donörlerinde yapılacak çalışmalarla daha da netlik kazanacaktır.

Anahar sözcükler: LDH izoenzim, büyüme faktörleri, lökosit

SUMMARY

Objective: High LDH levels at the diagnosis in patients with various malignancies including multiple myeloma (MM), non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and Hodgkin's disease are accepted as poor prognostic factors. In addition, increased LDH levels during chemotherapy suggest progressive disease. Hemopoietic growth factors such as G-CSF, GM-CSF which have been used utilized as supportive measurement to chemotherapy may also cause temporary elevation in LDH levels. This study was designed to find out if there is any change in a specific LDH isoenzyme type during G-CSF therapy.

Material and method: 10 patients who need G-CSF support was admitted (4 MM, 4 NHL, 1 acute lymphoblastic leukemia and 1 small cell lung cancer) to our study. G-CSF 5µg/kg was given to 3 patients starting 7 days before chemotherapy and to 7

G. Hayri ÖZSAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

35310 Inciraltı/İZMİR

Tel: 0232 4123724

e-mail: hayri.ozsan@deu.edu.tr

patients starting 1 day after chemotherapy and administered for 5 days. Measurement of serum LDH and LDH isoenzyme levels and WBC counts were performed on days 0 and 5.

Results: Elevation in serum LDH levels and its correlation with increase in WBC count were noted in 4 patients. No significant change in the serum LDH levels of healthy controls measured with 5 days interval, were seen. LDH isoenzyme studies performed in patients having rise in their serum LDH levels, resulting from G-CSF administration showed a polyclonal increment dominantly of LDH4 and LDH5 isoenzyme types.

Conclusion: The effect of growth factors on LDH profile should be further investigated in animal studies as well as in healthy allogeneic stem cell donors who use G-CSF.

Key words: LDH isoenzyme, G-CSF and GM-CSF, leukocyte

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), Hodgkin hastalığı, multipl myeloma (MM) gibi neoplastik hastalıklarda serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerindeki yükselik olumsuz bir prognostik faktör olarak rol oynamaktadır (1-3). Tam remisyona ulaşmış NHL'li hastalarda yeni yükselmiş LDH düzeyleri sıklıkla nüksün bir habercisi olarak düşünülür (4). Yüksek LDH düzeylerinin tedavi döneminde düşmesi ise tedaviye yanıt için iyi bir gösterge iken, tedavi sırasında düşmeyen ya da yükselen LDH değerleri tedaviye direnci gösterir (5).

Maligniteli hastalarda tedaviye bağlı gelişen nötropeniler, bu hastalarda febril nötropeni gibi ciddi sorunlara yol açabilmekte ya da tedavi intervallerinin uzamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle nötropeninin önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ya da granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi hematopoietik büyüme faktörleri (HBF) sıklıkla kullanılmaktadır. Bu büyüme faktörlerinin kullanımı sırasında periferik kanda lökosit artışı ile paralellik gösteren anlamlı LDH yükseklikleri ortaya çıkabilmektedir (5,6). LDH düzeylerindeki bu yükselmeler hastalık progresyonu veya tedaviye yanıtızlık gibi yanılığlara neden olabilir. Bu çalışmada LDH yüksekliğinin kaynağını aydınlatma amacı ve ayırıcı tanıda yararlı olabileceği düşüncesiyle G-CSF'ye bağlı LDH yüksekliğinin LDH izoenzimlerine göre (LDH1-LDH5) dağılımı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji bölümünde izlenmekte olan ve

uygulanan kemoterapilerde gelişen nötropenileri nedeniyle HBF gereksinimi olan, 4 MM, 4 NHL, 1 küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), 1 akut lenfoblastik lösemi (ALL) olmak üzere 10 hasta dahil edildi. Hastalara ait ayrıntılı bilgiler Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Hasta özellikleri

Hasta	Yaş	Cins	Tanı	KT
1	66	K	MM	VAD
2	62	E	MM	VAD
3	62	E	MM	VAD
4	65	K	MM	VAD
5	45	E	NHL	CHOP-Bleo
6	38	K	NHL	CHOP-Bleo
7	24	K	NHL	CHOP-Bleo
8	47	E	NHL	CHOP-Bleo
9	45	E	SCLC	CDDP, VP-16
10	26	K	ALL	VAP

K: Kadın E: Erkek, V:Vinkristin, A: Adriablastin, D: Deksanmetazon, C: Siklofosamid, O:Vinkristin, P: Prednizolon, Bleo: Bleomisin, VP-16: Vepesid

Hastalardan 3'üne kemoterapiden 7 gün önce 5 gün (-7,-6,-5,-4,-3), 7'sine de kemoterapiden 1 gün sonra başlayarak 5 gün (1,2,3,4,5) G-CSF 5µg/kg/gün subkutan uygulandı. G-CSF dozundan 1 gün önce ve uygulamanın 5. gününde (0. ve 5. günler) hastalardan venöz kan örnekleri düz ve EDTA'lı tüplere alındı. EDTA'lı kan örneklerinden STKS (Coulter) cihazı ile tam kan sayımları yapıldı ve düz kan örneklerinden serumlar 1 saat içinde ayrılarak total LDH düzeyleri çabıldı. LDH izoenzimi için ayrılan serum örnekleri +4°C'de tutuldu, izoenzim çalışmaları en geç 48 saat içinde agaroz jel elektroforez yöntemi ile yapıldı.

Kontrol amacı ile sağlıklı 10 kişiden 5 gün ara ile kan örnekleri alınarak aynı incelemeler yapıldı.

Hastalar sözel olarak çalışma ile ilgili bilgilendirildi. İstatiksel yöntem olarak Wilcoxon, Mann Whitney U ve Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastalara ait G-CSF öncesi ve sonrası, kontrol grubunda ise 5 gün arayla elde edilen, LDH, LDH izoenzim ve lökosit değerleri Tablo II'de yer almaktadır.

Tüm vakalar ele alındığında G-CSF öncesi ve sonrası değerlerin kıyaslanmasında total LDH, LDH1, LDH2, LDH3, ve LDH5'te anlamlı bir farklılık gözlenmez iken LDH4'te anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).

G-CSF öncesi ve sonrası lökosit sayısında anlamlı artış saptandı ($p<0,01$). Hastalara ait LDH ve LDH izoenzim % artış ortalamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

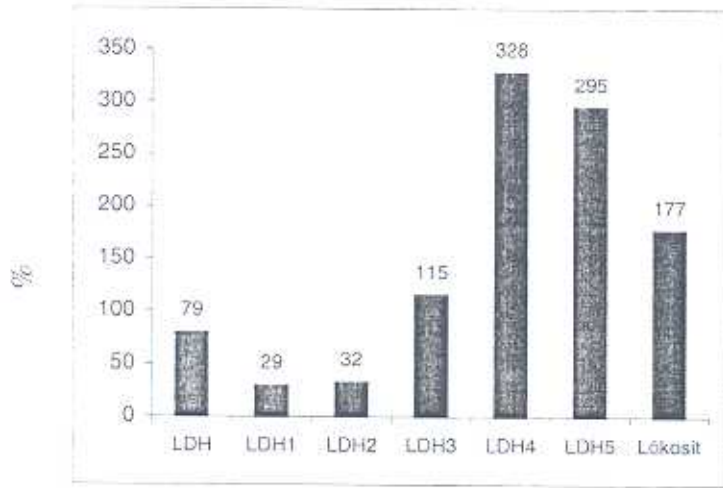
Kontrol grubunda 5 gün ara ile yapılan LDH ölçümleri sonucu elde edilen LDH ve LDH izoenzim düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Yüzde lökosit artışları ile % LDH artışları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$; $R=0,7$) (Şekil 2).

Dört hastada (1,3,8 ve 9 no.lu hastalar) patolojik düzeylere ulaşan LDH yüksekliği ve eş zamanlı lökosit sayısında artış gözlendi. Bu hastalarda sırasıyla LDH4, LDH5 ve LDH3'teki yükselmelerin daha ön planda olduğu gözlendi, sayının küçük olması nedeniyle istatistik değerlendirme yapılmadı (Şekil 3).

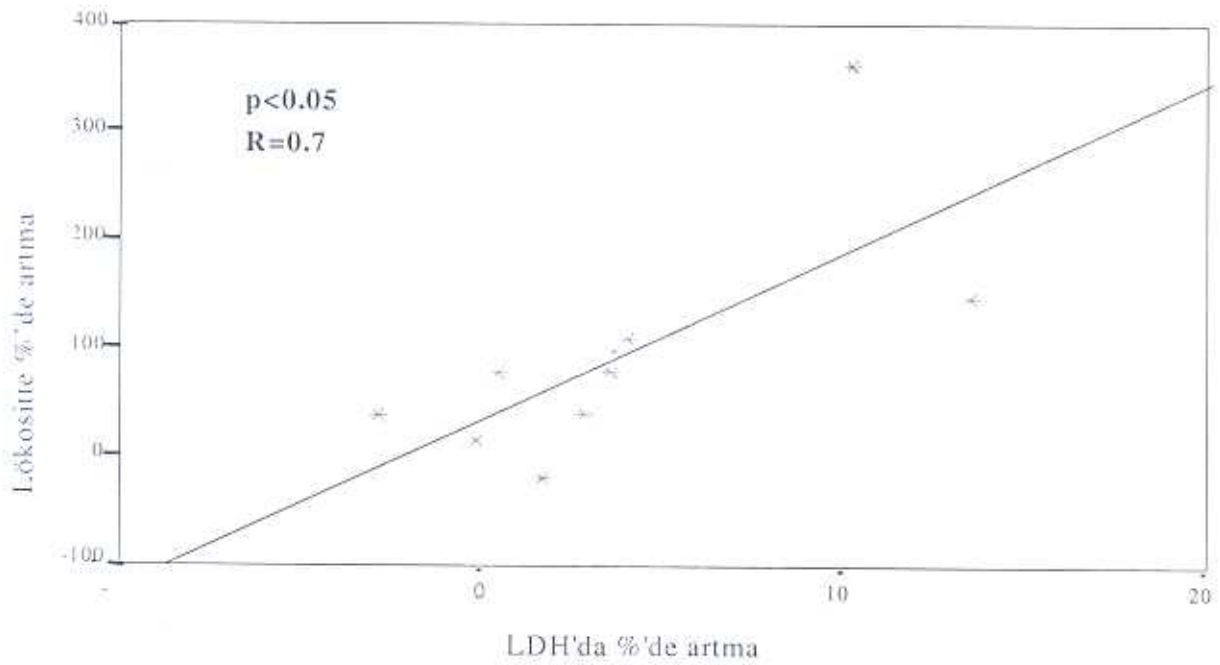
Tablo II. Hastalara ve kontrol grubuna ait LDH, LDH izoenzim ve lökosit değerleri

Hastalar	Total LDH		LDH1		LDH2		LDH3		LDH4		LDH5		lökosit	
	O	S	O	S	O	S	O	S	O	S	O	S	O	S
1	202	410	53	72	72	105	44	119	15	65	18	49	2,3	10
2	156	112	45	29	51	39	35	27	12	10	13	7	2,5	3,5
3	272	384	82	101	107	120	62	88	13	37	8	38	4,5	9,3
4	200	197	51	51	69	65	46	53	16	17	18	12	3,0	3,5
5	323	204	76	48	133	77	73	47	22	17	19	15	3,2	6,4
6	211	272	50	67	76	103	49	61	18	23	19	18	4,3	6,1
7	231	244	87	50	86	68	42	47	7	30	9	49	5,0	9,0
8	226	534	57	93	96	152	49	138	12	86	11	64	0,8	2,0
9	225	307	64	50	72	81	59	97	18	50	12	30	2,2	4,0
10	77	90	25	29	34	36	13	16	2	6	3	9	3,4	2,8
Kontrol grubu														
k1	236	270	56	69	90	109	59	59	19	17	12	17	6,0	6,2
k2	286	246	46	54	92	88	75	58	29	23	44	23	5,4	5,9
k3	218	182	57	49	64	55	48	45	20	14	28	19	7,3	8,7
k4	205	217	58	65	68	69	47	49	16	18	15	17	6,5	4,5
k5	177	190	57	55	60	62	34	43	12	15	13	16	6,6	5,8
k6	220	237	63	70	73	74	51	54	19	21	18	20	6,8	4,9
k7	185	198	59	57	62	64	36	45	13	16	14	17	6,3	5,3
k8	182	195	58	56	61	63	35	44	13	16	14	17	6,4	5,4
k9	197	137	60	46	66	45	45	29	13	7	14	10	5,5	6,0
k10	134	140	34	35	45	43	38	36	11	9	6	13	6,8	6,7

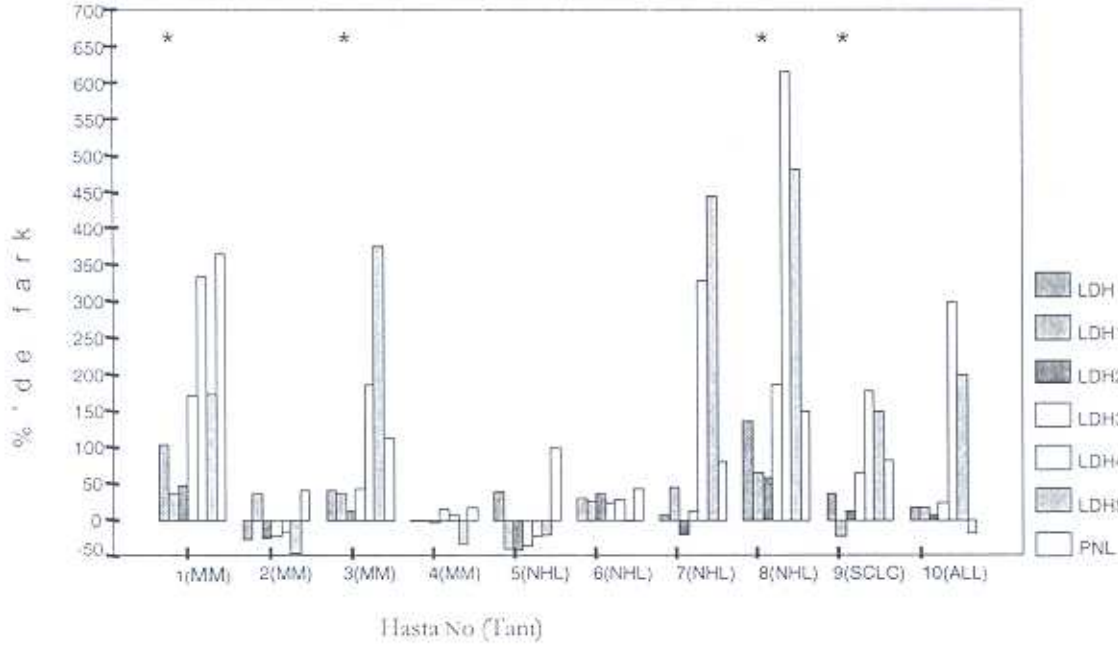
LDH N=100-237U/L, Ö: G-CSF öncesi, S: G-CSF sonrası, Lökosit: $\times 10^9/L$.



Şekil 1. G-CSF öncesi ve sonrası LDH, LDH izoenzim ve lökosit % değişim oranları



Şekil 2. G-CSF öncesi ve sonrası LDH ve Lökosit %'de değişim oranları korelasyonu



* LDH düzeylerinde patolojik sınırlarda yükselme saptanan hastalar

Şekil 3. Tüm hastalara ait LDH, LDH izoenzim ve lökosit %'de değişim oranları

TARTIŞMA

G-CSF ya da GM-CSF kullanımı sırasında lökosit artışıyla paralellik gösteren LDH yüksekliği bir çok çalışmada bildirilmiştir. Ancak bazı hastalarda lökosit artışı karşın LDH düzeylerinde artış gözlenmeyebilir (7-9). Çalışmamızda G-CSF kullanan hastalarda lökosit artışı ile paralellik gösteren LDH yüksekliği saptanmasına karşın LDH düzeyleri 4 hastada patolojik değerlere ulaştı.

Tedavi sırasında saptanan LDH yüksekliği tedaviye direnç ya da progresyonu akla getirebileceğinden, büyüme faktörleri kullanımına bağlı gelişen LDH yükseklikleri gereksiz yere radyolojik ya da invaziv girişimleri devreye sokabilir ve gerek tedavi intervallerinde aksama ve gerekse de maliyetlerde yükselmelere neden olabilir.

HBF kullanımı sırasında görülen LDH yükseklikleri lökosit artışı ile paralellik gösteriyor ise HBF'den kaynaklanabileceğinin akla gelmesi, hastaların takiple-

rinde lökositlerin normal değerlere ulaşmasına karşın LDH yüksekliği devam etmesi durumunda ise öncelikle hastalık aktivitesinin düşünülmesi önerilmektedir (9). LDH'teki artışın LDH izoenzimleri % dağılımı yönünden poliklonal olduğu bildirilmekle birlikte, LDH izoenzimlerindeki HbF öncesi ve sonrası değişiklikleri gösteren kıyaslamalı çalışma yoktur. LDH izoenzimlerinin HbF kullanımı sırasında ortaya çıkan LDH yüksekliğinin ayırıcı tamsındaki yeri ve bu artışın doğasını aydınlatmaya yönelik planladığımız çalışmamızda, G-CSF tedavisi sonucu LDH4'un daha belirgin yükseldiğini saptadık. Ancak G-CSF tedavisi sonrası LDH düzeyleri patolojik boyutlara ulaşan 4 hastamızda sırasıyla LDH4, LDH5 ve LDH3'te diğer enzimlere göre daha fazla yükseklik olduğunu gözledik.

Maligniteli hastalarda gerek hastaya uygulanan KT, gerekse de araya giren enfeksiyonlar LDH profilini etkileyebilmektedir. HbF'nin LDH izoenzimlerine izole etkisinin hayvan modellerinde ya da HbF kulla-

nam sağlıklı allojenik kök hücre donörlerinde çalışılması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Schneider R, Seibert K, Pässe S. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in malign lymphoma. *Cancer* 1980; 46:139-143.
- 2- Straus D, Gaynor J, Myers B. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1173-1186.
- 3- Dimopoulos M, Barlogie B, Smith T. High serum lactate dehydrogenase level as marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1991;115:931-935.
- 4- Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 1991;9:1196-1203.
- 5- Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Eng J Med* 1991;324:1773-1778.
- 6- Herrmann F, Schulz G, Lindermann A. Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human GM-CSF. *J Clin Oncol* 1989;7:159-167.
- 7- Maiche AG, Muhonen T, Porkka K. Lactate Dehydrogenase changes during granulocytes colony-stimulating factor treatment. *Lancet* 1992;340:853.
- 8- Fossa SD, Poulsen JP, Aaserud A. Alkaline phosphatase and lactat dehydrogenase changes during leucocytosis induced by G-CSF in testicular cancer. *Lancet* 1992;340:1544.
- 9- Sarris AH, Majlis A, Dimopoulos MA. Rising serum lactate dehydrogenase often caused by Granulocyte-or granulocyte - macrophage colony stimulating factor and not tumor progression in patients with lymphoma or myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1995; 17:473-477.