

İnfeksiyöz Hepatitide Serum Total Laktik Dehidrogenaz Seviyesi ve İzoenzimlerinin Dağılımı

Emin TEKELİ
Orhan Seyfi SARDAŞ
İsmail BALIK
Haluk KOÇ
Şen DAĞCI
Feriha ERTURAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakterioloji - Enfeksiyon Hastalıkları ve Hematoloji • Onkoloji Ana Bilim Dalı.

SERUM TOTAL LACTATE DEHYDROGENASE
AND ISOENZYMES LEVEL IN
INFECTIOUS HEPATITIS

Geliş Tarihi : 1 Temmuz 1988

o / t 1

r-1. İnfeksiyöz hepatit'de serum total laktik dehidrogenaz seviyesi ve izoenzimlerinin her birinin dağılımı 31 erkek ve 20 kadından oluşan toplam 51 hastada değerlendirildi. Sonuçlar total enzim düzeyi olarak ve izoenzimlerin her biri için ayrı ayrı, kontrol grubununki ile istatistik olarak karşılaştırıldı. Hasta grubu ile kontrol grubunun total enzim düzeyleri arasında istatistik anlamda bir fark bulunamazken ($p>0.05$), izoenzimlerin incelenmesinde LDS için hasta grubunda çok anlamlı bir yükseklik ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca LD5 ile SGOT ve SGPT düzeyleri arasındaki regresyon eğrisi hem erkek hemde kadın hasta gruplarında ayrı ayrı anlamlı bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).

Anahtar Kelimeler: infekazyoz Hepatit, Laktat Dehidrogenaz, Laktat izoenzimleri.

T Kİ Tıp Bil Ara» Dergisi C.7, S.1, 1989, 66-72

SUMMARY

Strum total lactate dehydrogenase and isoenzymes levels were evaluated in 31 malts and 20 females, 51 patient who have infectious hepatitis. The results, as total enzyme levels and its isoenzymes were statistically compared whit the control group. Although the total enzyme levels of the patitnts were not statistically significant when compared whit the control group ($p>0.05$), LDS was significantly high in the patient group ($p>0.001$). Apart from this, tht regression curve between tht LDS and SGOT, SGPT both in men and women patient groups were significant.*

Key Words: Infectioul hepatat, Lactate dehydrogenase, isoenzymes of lactate dehydrogenase.

T J Research M«d Sel V.7, N.1, 1989. 56-72

GİRİŞ

Organizmada glikojenoliz sonucu kana verilen glukoz, enerji metabolizmasındaki görevini yerine getirebilmek amacı ile değişik yollardan yıkılarak sonuçta enerji oluşturmaktadır. Bu yollardan bir tanesinde glukozun anaerobik yıkım yolu veya "EMBDEN-MEYERHOF YOL" u adını verdiğimiz yoldur. Bu şekilde meydana getirilen glikolizide, glukozun laktik asid nihai ürününe kadar yıkılması, birbirini takip eden bazı biyokimyasal reaksiyonlar sonucu gerçekleşir. İşte bu zincirin son halkasında pirüvik asid Laktik Asid Dehidrogenaz enzimi yardımı ile redüksiyona uğratılır ve sonuçta laktik asid oluşur (2, 21, 22).

Zamanla gelişen araştırma teknikleri Laktat Dehidrogenaz enziminin değişik komponentlerinin bulunduğunu ve bunların elektroforetik olarak gösterilebileceğini kanıtlamıştır (6,13,14,15, 21).

İnsan serumu veya dokusunun ekstratı elektroforeze uygulandığında oluşan beş zonlu laktat dehidrogenaz aktivitesinde en hızlı son LD1'dir. Göç hızı al - globülin gibidir; bunun yanı sıra en yavaşı (LD5) olup gamma-globülin gibi göç eder. Geriye kalan Uç zon orta derecede göç hareketine sahiptir (6, 13, 20 21).

Çeşitli izoenzim miktarları doku orijinine bağlı olarak fark gösterir. Bir çok hastalık durumunda belirgin izoenzim değişikliği gözlenir ve bu etkilenen doku orijini hakkında bilgi verir. Dokular üç ana gruba ayrılabilirler; bu farklılık ihtiva ettikleri hızlı, yavaş veya orta şiddetteki izoenzim göçlerine göre ayrılanmıştır (6, 7,14).

Kalb, eritrosit, böbrek dokusunda çabuk hareket eden LD1 ve LD2 izoenzimleri predominant'dır. Ka-

raciğer ve iskelet kası dokusunda LD4 ve LD5 ana izoenzimler olarak bulunurlar. Dalak, pankreas, tiroid, adrenal gland, lenf nodları, timus ve lökositlerde ve diğer birçok insan dokusunda en bol bulunan fraksiyon ise LD3 olarak görülmektedir (4, 14, 17).

Klinik uygulamada, myokardial enfarktüsü takip eden 10 gün içerisinde LD enzimlerinin tayini tanıya destek sağlama açısından önemli bir kriter olarak görülmektedir (1, 5, 17). Klinik hastalıktan iki hafta sonra bile total LD normale dönse bile LD1 ve LD2 artışı rölatif olarak gösterilebilmekte ve myokardial hasan sınırlı kalan hastalarda bile LD1 deki artış ortaya konulabilmektedir (1, 12). Klinik yansımının diğer bir cephesi, bazı hematolojik hastalıklarda LD izoenzimlerinin tanıya getirdiği destek olayıdır.

Megaloblastik anemilerde LD1, hemolitik anemilerde ise LD2 komponenti klinik bulgulara yardımcı alabilecek yükseklikte bulunurlar (16).

Bugün klinik uygulamada çeşitli hastalıklarda serum LD izoenzimlerinin tayini, tanı ve tedavinin izlenmesinde yardımcı parametreler olarak kullanılmaktadır (3, 4, 8, 10,11,12,19).

Testis germ hücreli tümörlerde, prostat kanserinde, bronşial tümörlerde, plevral ve peritoneal malign effüzyonlarda, över disgerminomalarında, malign lenfoma ve akut lösemilerde, hastalığın orijinini aldığı doku ile LD izoenzim tipi arasında, ve hastalığın yaygınlığı ile LD izoenzim yüksekliği arasında lineer doğrultuda bir ilişki bulunmuştur. Bu seviyenin izlenmesi bugün birçok merkezde aktivite marker'ı olarak kullanılmakta, hatta uygulanan tedavi yönteminin (kemoterapi ve/veya radyoterapi) etkinliğini monitorize etmekte anlamlı bir parametre olarak kabul edilmektedir (3, 8, 9, 10, 11, 12, 19, 22).

Karaciğer hastalıklarında ise; daha önce vurgulandığı gibi, dokudaki predominant izoenzim LD5 olduğundan, hepatosellüler hasarın derecesi ile direkt ilişkili olarak bu izoenzimin serum seviyesinin yüksek bulunacağı bilinmektedir (4, 6, 7, 14, 18, 21).

İnfeksiyöz hepatit, infeksiyöz mononükleozis ve toksik sarılıkta, ilaçlara bağlı olarak meydana gelen sarılıklarda, sirotik süreçte ekzazerbasyonlanca LD5 seviyelerinde yükselme bulunur. Deneysel olarak sıçan ve maymunlarda karbon tetraklorid verilme suretiyle karaciğer hasan meydana getirilmiştir; 24 saat içinde serum LD5'de süratli bir artış ortaya çıkmış; ancak bu madde uzun süre verildiğinde ise serum LD5'de süratli bir artış ortaya çıkmış; ancak bu madde uzun süre verildiğinde ise serum LD5'de azalmaya neden olmuştur (4, 6,18, 21)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ankara Tıp Fakültesi tbn-i Sina Hastanesi intaniye Kliniğinde yatırılarak tedavi gören 51 adet akut viral hepatitli hasta alınmıştır. Bu has-

taların 31 i erkek, 20 tanesi ise kadın olup erkek hastaların yaş ortalaması 30,06 (15-56), kadın hastalarının ise 29,45 (15-61) olarak tesbit edilmiştir.

Bu 51 hastanın ikerik evrede alınan kan örneklerinde, usulüne uygun şekilde serumları ayrıştırılmış ve LD seviyesi total olarak çalışılmış, ayrıca LD izoenzimlerinde elektroforetik olarak ayrıştırılmıştır.

Kontrol grubu olarak eşit miktarda erkek ve kadından oluşan 20 kişilik sağlıklı, yandaş herhangi bir hastalığı bulunmayan popülasyon alınmış ve aynı şartlarda aynı yöntemle LD total ve izoenzimleri elektroforetik olarak çalışılmıştır.

Hasta grubunun yaş, cins, total LD (U/lt) ve LD izoenzimlerin her birinin (%) olarak değeri TABLO I'de sunulmuştur.

Kontrol grubuna ait total LD (U/lt) ve LD izoenzimlerine ait (%) değerler ise TABLO II'de sunulmuştur.

Yöntem olarak Paragon Beckman hazır kitleri ile elektroforetik jel prosedür uygulanmıştır.

Serum GOT ve GPT hastanemiz merkez laboratuvarında Astra cihazı ile çalışılmış olup normal değerler SGOT için 10-40 ü, için ise 10-65 ü arasında belirlenmiştir.

Yine hastalarda LD ve izoenzimleri için kan alındığı anda serum GOT serum GPT değerleride çalışıldı (TABLO 1). Daha sonra yüksek olarak bulunan LD5 izoenzimi ile SGOT ve SGPT arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

31 erkek ve 20 kadından oluşan hasta grubu ile 20 sağlıklı kontrol olgusunun total LD değerlerinin karşılaştırılmasında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır (t: 1,734 p>0.05); yine total LD değerleri açısından erkek ve kadın gruplarının sonuçlarının ayrı ayrı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılmasında da aradaki farklar istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur, (sırasıyla t: 1.662 p>0.05 ve t: 1.708 p>0.05 (TABLO III).

LD izoenzimleri dikkate alındığında her bir izoenzim için toplam 51 kişilik hasta grubu ile 20 kişilik sağlıklı kontrol grubunun değerlerinin t testi ile karşılaştırılmasında;

LD1 için hasta grubunda değer düşüklüğü (t: -3.351 p<0.01), LD2 için hasta grubunda değer düşüklüğü (t:-4.760) P<0.001), LD3 için hasta grubunda değer düşüklüğü (t: -2.410 p<0.05), LD4 için hasta grubunda değer düşüklüğü (t: -4.052 p<0.001), anlamlı olarak bulunurken, LD5 izoenzimi için ise hasta grubundaki değerlerin kontrol grubuna göre çok önemli derecede yüksek çıktığı tesbit edildi (t: 5.091 p<0.001) (TABLO IV).

Tablo - I

Hasta Grubunun Yaş, Cins, Total LDH (U/lt) ve LD İzoenzimlerinin % Olarak Değeri

Sıra	Cins	Yaş	Total LD lu/lt	LD ₁ (%)	LD ₂ (%)	LD ₃ (%)	LD ₄ (%)	LD ₅ (%)	SGOT	SGPT
1	E	24	139	19,1	33,4	15,9	7,8	23,7	550	1260
2	E	17	206	22,9	35,7	16,9	7,0	17,6	130	320
3	E	24	206	11,2	23,2	11,2	6,3	48,1	1140	1260
4	E	22	191	11,4	25,3	19,3	9,3	32,3	600	1260
5	E	30	278	10,3	23,6	10,7	4,1	51,3	260	900
6	E	56	244	14,8	31,1	13,8	6,7	33,6	150	440
7	E	49	206	2,1	38,6	23,8	8,3	27,2	340	580
8	E	25	297	8,6	19,5	10,5	7,5	54,0	1040	1180
9	E	19	177	19,4	33,7	21,1	5,6	20,2	800	820
10	E	19	177	22,0	33,9	24,9	4,0	15,2	300	620
11	E	54	523	9,0	13,4	9,3	6,3	62,0	1260	1260
12	E	15	244	24,0	35,1	16,4	6,4	18,0	300	620
13	E	29	148	22,9	42,8	22,3	6,3	5,7	25	32
14	E	36	148	12,7	33,3	24,0	7,7	22,4	180	460
15	E	30	331	17,7	26,8	16,9	6,6	32,0	420	450
16	E	25	288	14,1	32,9	20,8	7,4	24,8	320	280
17	E	31	163	17,8	38,2	19,0	5,2	19,8	1260	1260
18	E	28	148	25,2	42,2	23,4	4,4	4,8	24	28
19	E	22	206	11,7	42,3	28,1	8,3	9,6	42	35
20	E	33	163	8,1	29,7	22,4	7,6	32,2	220	440
21	E	39	177	19,3	31,3	12,4	8,1	28,9	660	400
22	E	24	297	7,6	16,9	10,4	5,9	59,1	870	1180
23	E	35	206	15,9	33,0	14,9	6,1	30,1	460	440
24	E	25	163	26,4	43,3	22,1	3,2	5,0	25	22
25	E	25	230	28,4	47,1	18,5	2,0	4,0	33	28
26	E	23	244	25,1	41,2	21,7	4,3	7,7	38	440
27	E	54	259	18,2	25,7	18,6	4,8	32,7	500	460
28	E	27	316	22,8	43,6	22,9	4,3	6,4	100	100
29	E	26	374	26,3	41,0	23,0	6,3	3,4	41	34
30	E	26	288	18,6	27,5	18,7	7,4	27,8	443	485
31	E	30	340	11,4	18,7	13,4	5,4	51,1	1122	1185
32	K	30	124	23,0	34,5	13,9	5,6	23,0	130	380
33	K	30	163	15,8	30,4	16,0	5,1	32,7	380	260
34	K	15	244	26,2	41,4	21,0	5,8	5,5	60	55
35	K	23	96	21,9	44,5	19,2	5,8	8,5	30	50
36	K	61	124	18,3	36,3	15,8	4,7	24,9	72	100
37	K	32	177	20,0	38,4	15,0	3,6	23,0	420	580
38	K	33	307	8,7	18,5	10,8	5,2	56,8	950	1080
39	K	31	288	23,5	37,5	17,4	3,8	17,8	550	440
40	K	26	196	11,7	20,1	25,3	5,6	37,3	870	1260
41	K	28	196	20,6	37,2	21,2	6,4	14,7	105	120
42	K	22	288	7,8	24,3	16,1	8,3	43,6	680	590
43	K	22	216	5,4	27,9	17,5	7,6	41,6	240	500
44	K	26	206	11,6	43,8	21,4	7,3	15,9	340	620
45	K	28	470	7,3	15,6	10,3	11,1	55,7	1150	1200
46	K	23	196	15,6	29,1	14,4	6,8	34,0	650	663
47	K	19	537	6,6	13,5	8,5	8,9	62,5	1200	1200
48	K	35	307	18,8	35,5	16,7	9,0	20,0	95	108
49	K	30	388	6,3	16,3	12,8	8,8	55,9	950	820
50	K	50	307	17,1	38,1	24,0	6,2	14,0	1140	1260
51	K	25	187	27,8	40,5	20,8	4,2	6,6	13	18

Tablo - II

Kontrol Grubunun Total LDH (U/lt) ve LD İzoenzimlerin % Olarak Değerleri

Sıra	Total LD (U/lt)	LD ₁ (%)	LD ₂ (%)	LD ₃ (%)	LD ₄ (%)	LD ₅ (%)
1	182	14,3	46,2	22,4	9,3	7,8
2	216	25,1	39,8	20,5	8,5	6,1
3	288	23,4	42,4	19,4	6,9	7,8
4	187	22,3	41,9	18,9	8,9	8,1
5	245	19,2	42,4	19,6	9,4	9,4
6	297	23,0	42,8	21,7	7,6	4,9
7	196	22,4	42,4	20,9	7,8	6,5
8	206	21,4	45,4	17,8	7,9	7,6
9	187	19,7	40,3	20,8	10,0	9,1
10	216	21,0	39,7	24,5	7,4	7,4
11	124	20,7	41,5	20,3	8,4	9,2
12	139	22,2	42,9	18,4	8,0	8,5
13	196	19,5	38,2	23,3	9,5	9,5
14	139	18,6	42,3	21,6	8,3	9,2
15	216	21,8	40,6	20,3	8,2	9,0
16	206	24,7	40,8	21,1	7,4	5,9
17	206	20,8	37,2	25,0	8,4	8,1
18	206	25,8	45,5	17,8	5,4	5,4
19	206	25,2	40,4	19,4	6,7	8,3
20	230	24,8	42,6	19,4	6,6	5,6

Tablo - IV

Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun LD İzoenzimlerinin Karşılaştırılması

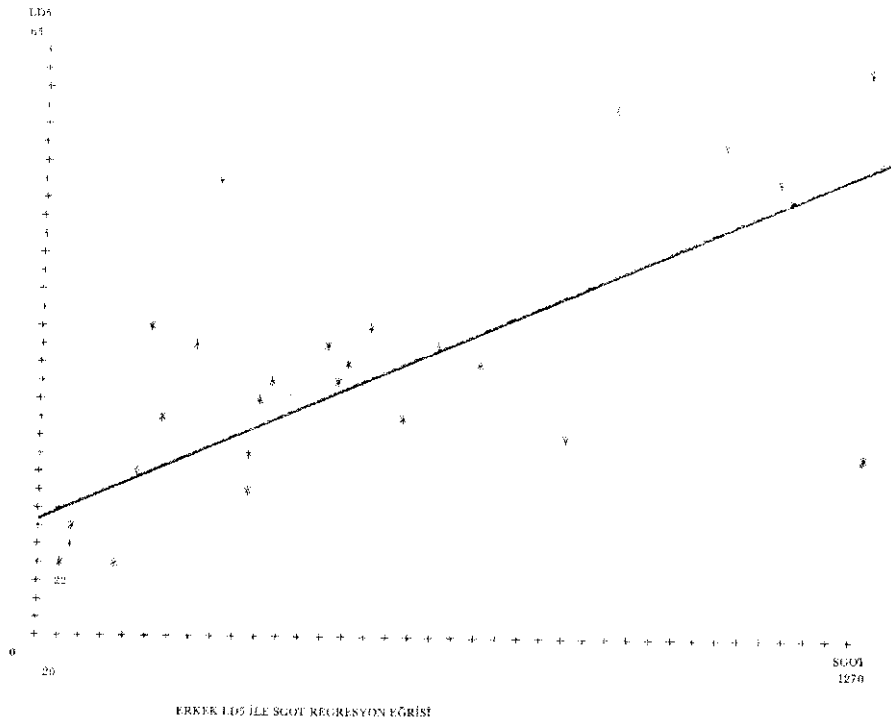
Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Total LD Değerleri			Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun LD İzoenzimlerinin Karşılaştırılması			
Gruplar	Total LD (IU/lt) Ortalama ± SD	P Değeri	Gruplar	Ortalama ± SD	P Değeri	
Hasta Grubu	243.020±95.620	p>0.05	Hasta Grubu	LD1	16.508±6.812	
Kontrol Grubu	204.400±42.643		Kontrol Grubu	LD1	21.795±2.778	
Erkek Hasta Grubu	237.968±83.367	p>0.05	Hasta Grubu	LD2	31.910±9.155	
Kontrol Grubu	204.400±42.643		Kontrol Grubu	LD2	41.815±2.318	
Kadın Hasta Grubu	250.850±113.935	p>0.05	Hasta Grubu	LD3	17.745±4.846	
Kontrol Grubu	204.400±42.648		Kontrol Grubu	LD3	20.430±1.727	
			Hasta Grubu	LD4	6.282± 1.792	
			Kontrol Grubu	LD4	8.030±1.123	
			Hasta Grubu	LD5	27.508±17.328	
			Kontrol Grubu	LD5	7.670± 1.460	p<0.001

Serum LD5 seviyesi ile, bulunan SGOT ve SGPT yüksekliği arasındaki ilişkiler ise regresyon eğrisi ile incelenmiş ve hem erkek hemde kadın hasta grubunda gerek SGOT ile gerekse de SGPT seviyesi ile tesbit edilen LD5 izoenzim düzeyi arasında oldukça önemli istatistik anlamlılık ortaya çıkarılmıştır (Tablo V, VI, VII, VIII). Bu durumda, hepatosellüler hasan derecesi ile, serum LD5 ve SGOT-SGPT yüksekliklerinin ilişkili olduğu; karaciğer parankim yıkımının arttığı oranda serum LD5 seviyesinin de yükseldiği belirlenmiştir.

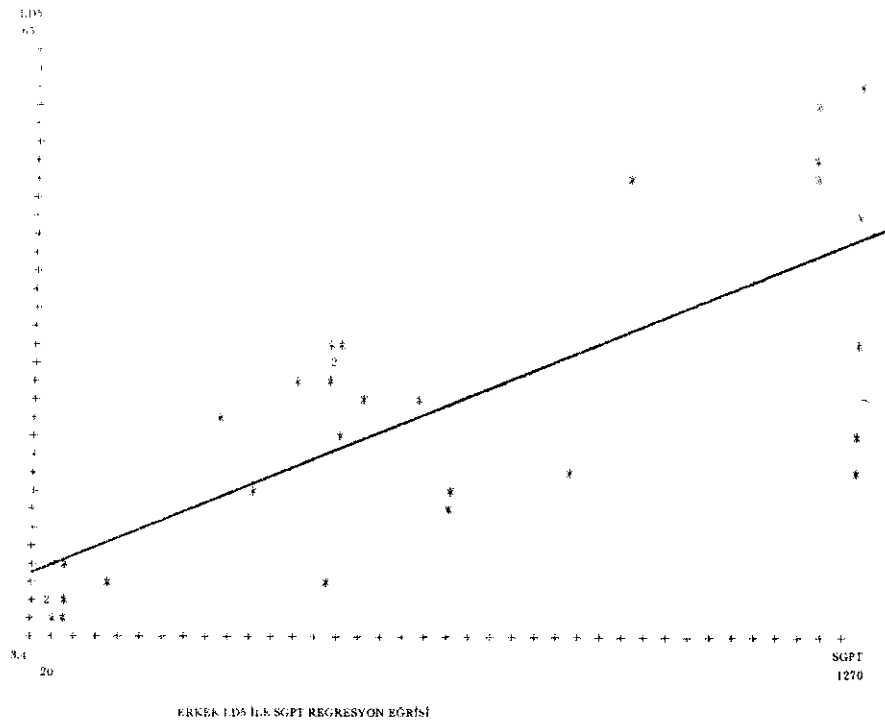
TARTIŞMA

Organizmada bazı hücrelerde anaerobik glikoliz sonucu olarak laktik asidin oluştuğu, bunun içinde laktik asid dehidrogenaz enziminin pirüvik asidi redüksiyona uğratması gerektiği belirtilmişti. Yine değişik dokularda değişik laktik dehidrogenaz enzim çeşitleri bulunduğu bu dokuların yıkımında bir artış söz konusu olduğunda ise, bu enzimlerin kan seviyelerinin artarak tanıda yardımcı parametre olarak kullanılabilirler giriş kısmında vurgulanmıştı (6, 13, 14,15, 21).

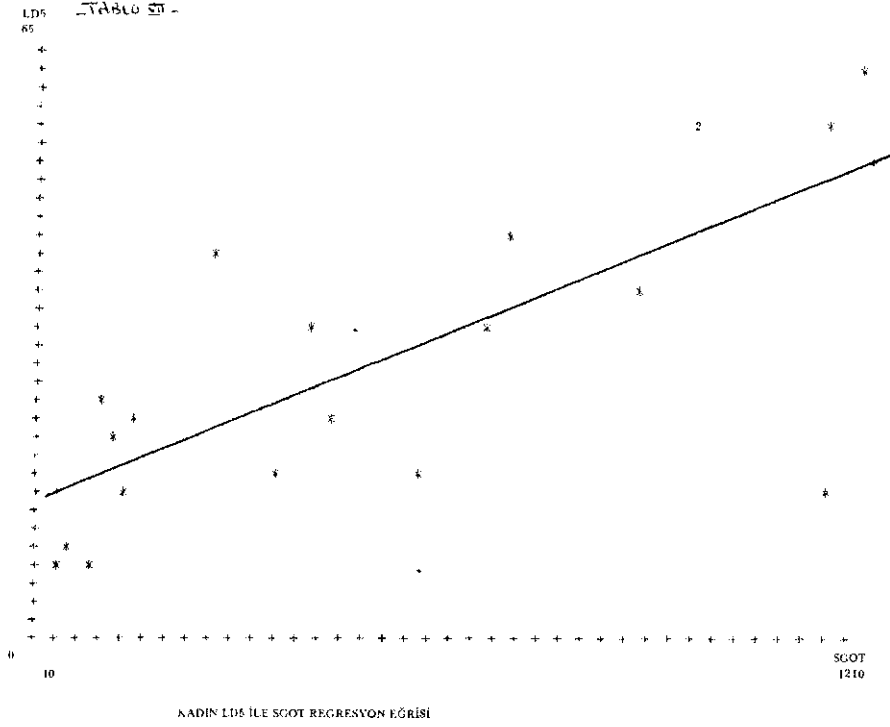
Tablo – V



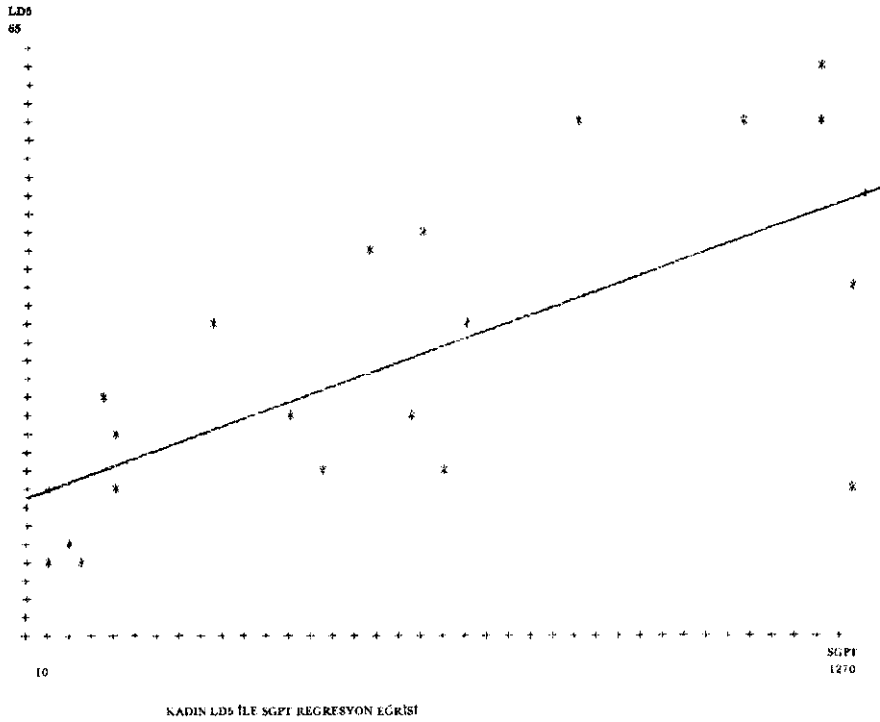
Tablo – VI



Tablo -- VII



Tablo -- VIII



Genel olarak karaciğer hastalıklarında, laktat dehidrogenaz serum salımim değişkendir; fakat yüksek serum seviyesine sıklıkla enfeksiyöz hepatit, enfeksiyöz mononükleozis ve toksik sarılıkta rastlanır. Bu gibi klinik durumlarda LDo'in miktarında belirgin bir artış bulunmuştur. Obstürüktif sarılık ve siroz vakalarında total serum laktat dehidrogenaz düzeyleri normal limitler içinde kalır. Ancak LDö'de hepatosellüler harabiyetin derecesine paralel olarak elektroforetik bir artış kaydedilir (15, 18, 21).

Nitekim sistem ve dokulardan köken alan neoplastik hastalıklarda artmış bulunan serum total LD seviyesi (veya izoenzim seviyesi) hücre turn-over'daki hızlanmaya veya artan doku proliferasyonunun enzimin dolaşıma verilme etkisine bağlanmaktadır. Biokimyasal olarak malign doku ve hücrelerde, normal hücrelere göre glikolitik yolun daha aktif olarak kullanıldığı bilinmektedir (22). Yine süratli çoğalan dokular enerji ihtiyaçlarında gittikçe artacak şekilde karşılamak zorunda olduklarından NADH-NAD⁺ dönüşümü içinde yüksek miktarda laktat dehidrogenaz'a gereksinme duyacaklardır (2). Bu şekilde Zondag ve

Klein (22) isimli araştırmacılar 1968'de 4000 olgudan oluşan geniş serilerinde serum LD seviyesini tümör büyümesinin veya gerilemesinin göstergesi olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Shapira (9) ise 1973 yılında laktat dehidrogenaz izoenzim 5'i malignitenin spesifik marker'ı olarak itham etmiş; ve hepatobilyer sistem hastalığı olan kişilerde yüksek bulunan LD5'i Zondag'm incelemesindeki primer veya metastatik karaciğer hastalığı olan hastaların dışındaki malign hastalıklı kişilerde daima yüksek bulunduğunu ileri sürmüştür.

Biz çalışmamızda enfeksiyöz hepatit'li hastaların serum örneklerinde LD izoenzimi ile transaminazlar tayin ettik. LD5 izoenzimi hasta grubunda, kontrol grubuna göre tüm literatür bilgisine uygun olarak anlamlı olacak şekilde yüksek seviyede bulduk (p<0.001).

Yine LD5'in artış derecesinin, hepatosellüler harabiyeti yansıtan SGOT ve SGPT düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı. İstatistiki olarak regresyon eğrisinde görüldüğü gibi aralarındaki ilişki oldukça anlamlı olarak bulundu (p<0.001).

KAYNAKLAR

1. li. Elliot, JH Wilkinson: The serum "—Hydroxybutyrate Dehydrogenase in Diseases other than Myocardial infarction, Clin Sei 24: 343-355 1963.
2. Boxer Ge-Devlin TM: Pathways of intracellular hydrogen transport. Sei 134: 1495-1501 1961.
3. E Langvad: Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Patterns in Bronchogenic Carcinoma. Europ Cancer 4: 107-115 1968.
4. Elliot S Vessell: Significance of the Heterogeneity of Lactic Dehydrogenase Activity in Human Tissues. Ann NY Acad Sei 78: 877-889 1962.
5. Emerson PM, Wilkinson JH: Lactate Dehydrogenase in the diagnosis and assessment of response to treatment of megaloblastic anemia. Br J Haematol 12: 678 1966.
6. Jacobs DS, Robinson RA, Clark GM: Clinical Significance of the Isomorphic pattern of the Isoenzymes of Serum Lactate Dehydrogenase. Ann Clin Lab Sei 7: 41 1-421 1977.
7. Plummer DT, Wilkinson JH: Organ Specificity and lactate Dehydrogenase Activity. Biochem J 8: 523*537 1964.
8. Schneider RF, Seibert K: Passe S: Prognostic Significance of serum LD in malignant lymphoma. Cancer 46: 139-143 1980.
9. Shapira F: Isoenzymes and cancer, Advenc Cancer Res 18: 77-153 1973.
10. Sundar J, William SV, Susan LT: Tumor Burden Assessment and its implication for a prognostic Model in Advanced Diffuse Large-Cell Lymphoma. J Clin oncol 4: 859-865 1986.
11. Dusan LC, Sarah TL, Steven TR: Present Status of Serum Tumor Markers in Diagnosis, prognosis and evaluation of Therapy. Cancer Investig 4: 305-327 1986.
12. Takafumi N, Toshio K: Anticancer Drug Screening Test with LDH in Nude Mouse Bearing Bone and soft Part Sarcoma. Cancer 56: 1112-11 16 1985.
13. Vanderlinde DE: Measurement of total LD Activity. AnnCEn Sei 15: 13-31 1985.
14. Wilkinson JH, Cooke KB Plummer DT: Some properties of pulan tissue lactic hehydrogenases Biochem J 80-29 1961.
15. Wilkinson JH: Lactate Dehydrogenases Isoenzymes ed by Chapman and Hall LTde London pp: 134-203 1970.
16. Winston RM et al: Enzymatic Diagnosis of Megaloblastic Anemia Br J Haematol 19: 587 1970.
17. Wroblewski F, Laduerys: Lactic Dehydrogenase Activity in Blood. Proc Soc Exp Biol NY 90: 210 1955.
18. Wroblewski F, Gregory KF: Lactic Dehydrogenasi Isoenzymes and their Distribution in Normal Tissues and Plasma States. Ann Ny Acad Sei 94: 912-932 1961.
19. Yeshowvardhana L: Clinical Significance of Serum Lactate Dehydrogenase, Phosphohexose Isomerase, Aldojaze and Hexokinase in Prostatic Carsinoma. Ind J Physiol Pharmac p: 33-38 Jan-March 1985.
20. Zimmerman HJ, Weinstein HG: Lactic Dehydrogenase Activity in human serum. J Lab Clin Med 48: 607 1956.
21. Zimmermari HJ, Henry JB: Clinical Enzymology in Clinical diagnosis and Management by Laboratory Methods, Ed WB Saunders Company, Philadelphia pp: 231-238 1979.
22. Zondag HA, Klein Fi Clinical Application of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes Alterations in Malignancy. Ann NY Acad Sei 151:578-586 1986.