

T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KÜTÜPHANESİ

+ AKCİĞER KANSERİNDE
BRONŞ SEKRESYONU LAKTİK DEHİDROGENAZ
(LDH) ENZİM DÜZEYİ

Uzmanlık Tezi

T169/1-1

Dr. Abit DEMİRCAN

Antalya - 1983

(169)

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa No

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	16
Tartışma.....	24
Sonuç.....	30
Özet.....	32
Kaynaklar.....	33

Bu çalışmada bana yardımcı olan sayın Hocam
Prof. Dr. Erol IŐIN`a, Biokimya ve Patoloji Ana Bilim
Dalı`nda emeđi geçenlere teŐekkürü bir borç bilirim.

Dr. Abit Demircan

G İ R İ Ő ve A M A Ő

Yirminci yüz yıl baŐlarında, nadir kanserler arasında bulunan bronş kanseri, günümüzde kanser ölümleri arasında baŐta gelmektedir. Bu hastalıktan ölüm oranı kent, kırsal bölgeler ve ülkeler arasında ayrılıklar göstermekle beraber, giderek artmaktadır. Tanı yöntemlerinin geliŐmesi ve buna bağlı olarak, yalnızca bir artış göstermekle birlikte, bronş kanserlerindeki artıŐın gerçek anlamda olduğu araŐtırmalarla doğrulanmaktadır(26, 27).

1930 yılında, İngiltere`de bütün kanserlerden ölüm, erkeklerde 100.000 de 150 iken, 1950 yılında 200`e yükselmiŐtir. Aynı tarihlerde, bronş kanserinden ölüm 100.000 de 10 iken, 60`a yükselmiŐtir. Bu araŐtırmadan da anlaŐılacaėı gibi, total kanser ölümlerindeki artıŐın, baŐlıca kaynağı bronş kanserleridir(26,28).

Günümüzde, bronş kanseri tanısı için kullanılan yöntemler, hastalığın erken tanısında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, tanıya yönelik, biokimyasal çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Bu konuya bir yaklaşım amacıyla, bronş sekresyonu laktik dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyi ile bronş kanserinin ilgisini araştırmaya çalıştık.

G E N E L B İ L G İ L E R

Çeşitli organ ve dokuların kötü huylu tümörlerinde, serum ve diğer vücut sıvılarında, tümör için özgü olacak kıymette, enzim düzeylerinde değişikliklerin olabileceği, eskiden beri bilinmektedir. Prostat kanserlerinde ve hiperparatiroidizmde asid fosfataz enzimi yüksek bulunmaktadır. Serum aldolazın izoenzimlerinden Aldolaz A karaciğer tümörlerinde, Aldolaz B beyin tümörlerinde bulunmuştur.

Serum lysozyme(Muramidase), akut monositer lösemide genellikle, akut veya kronik myeloid lösemilerde sıklıkla yüksek düzeyde saptanırken, lenfositik lösemilerde düşmüş olarak bulunur. Buna karşın lökosit alkalin fosfataz enzimi kronik myeloid lösemilerde düşük, myelosklerozda yüksek bulunur(16, 17).

6-Fosfo-glukonat dehidrogenaz enzimi, uterus kanserlerinde vaginal sıvıda bulunmuştur (10).

Ağızdan alınan Naptylamine, benzidine ve diğer kanseröz maddelerle oluşturulan, mesane kanserlerinde idrarda ü-riner sulfat ve beta-glukuronidase aktivitesi artar (33).

Serum alkali fosfataz enzimi, metastatik karaciğer kanserlerinde ve osteosarkomlarla, malign kemik metastazlarında, paget hastalığının ileri devrelerinde arttığı gösterilmiştir (15, 16).

Serum heksokinaz'ın serum düzeyi bütün malign tümörlerde arttığı bildirilmektedir(18, 25).

L a k t i k D e h i d r o g e n a z E n z i m i

Laktik dehidrogenaz enzimi (LDH) hücre içi bir enzimdir. Hücrede fazla enerjiye gerek duyulduğu veya dokudaki oksijen basıncının düşük olduğu durumlarda, diğer oksidatif reaksiyonlarla enerji temini yetersiz kalırsa devreye girer. Glikolitik yolun diğer enzimleri gibi ekstra mitokondrial, sitoplazmik bir enzimdir. Pürüvatın laktata indirgenmesinde katalizörlük yaparak, azda olsa oksijensiz koşullarda enerji üretmesinin yanında, daha önce redüklenmiş olan Coenzım-I in yeniden oksidasyonunu sağlayarak glikolizin devamına hizmet eder (1, 3,5,7)

İnsan dokularında Laktik Dehidrogenaz (LDH) enziminin beş izoenzimden oluştuğu gösterilmiştir (1,2,8,14). Her bir izoenzim iki adet alt ünitenin kompozisyonundan ibarettir. Eskiden A ve B diye adlandırılan bu alt ünitler, günümüzde A tipinin

çizgili kaslarda ve karaciğerde üstün olarak bulunması nedeniyle M tipi, B tipinin kalp adalesinde üstün bulunmasından dolayı H tipi olarak söylenmektedir. Her bir izoenzimin polipeptik kompozisyonu "tablo I" de gösterilmiştir.

Tablo I: LDH İzoenzimlerinin Tetramerik Yapıları

LDH-1	BB BB	(A ₀ B ₄)	(M ₀ H ₄)
LDH-2	AB BB	(A ₁ B ₃)	(M ₁ H ₃)
LDH-3	AA BB	(A ₂ B ₂)	(M ₂ H ₂)
LDH-4	AA AB	(A ₃ B ₁)	(M ₃ H ₁)
LDH-5	AA AA	(A ₄ B ₀)	(M ₄ H ₀)

Bu yapı incelendiğinde LDH-1 ve LDH-5 izoenzimlerinin her birinin tek bir alt ünitenden ibaret oldukları, diğer izoenzimlerin ise farklı monomerlerin belli oranlarındaki kompozisyonlarından meydana geldikleri görülür. İzoenzimlerin molekül ağırlıkları 135.000 civarındadır.

LDH izoenzimleri P_h 8,6 da farklı elektrik yüklerine sahip oldukları için elektroforetik olarak ayrılabilir ve elektroforegramın beş ayrı bölgesine göçerler. En hızlı giden LDH-1, en yavaş giden ise LDH-5 dir(1,2,3,11).

LDH enziminin moleküler formu değişik dokulara göre farklılıklar gösterir. Yetişkin kalp ve böbreğinde LDH-1, LDH-2 ve LDH-3 belirgin olduğu halde, adele ve karaciğerde LDH-5 üstün izoenzimidir. Serum LDH izoenzim örneği, yıkanmış eritrosit

hemolizatlarında elde edilen örneğe benzerlik göstermektedir. Normal serumda izoenzimin dağılımı, "tablo II" de görüldüğü gibi LDH-1, LDH-2 ve LDH-3 en belirgin izoenzimler olup, LDH-4 çok az, LDH-5 hemen hemen hiç bulunmaz.

Tablo II: Literatürde Normal Serum İzoenzim Örnekleri

Araştırmacılar	LDH-1	LDH-2	LDH-3	LDH-4	LDH-5
Cohen ve ark.	33	47	14	6	0
Papadoloulus ve ark.	30	40	20	6	4
Starkweather ve ark.	27	38	20	8	7
Guirguis ve ark.	31,5	40	20	8,5	10

Serum LDH örneği her ne kadar eritrosit LDH izoenzim örneğine benzedi, çeşitli doku ve organlardan seruma LDH geçişi olmaktadır(1,2,3,4,5). Çeşitli hastalıklarda, patolojinin bulunduğu organda üstün olarak bulunan LDH izoenzimi, serumda da yüksek olarak bulunmaktadır. Hepatit geçiren hastalarda serumda eser miktarda bulunan LDH-5 in, hemolitik hastalıklarda LDH-1, LDH-2 ve LDH-3 izoenzimlerinin arttığı gözlenmiştir(1,2,3,4,11,12).

Myokard infarktüsünde total LDH seviyesinde artma yanında LDH-1 ve LDH-2 izoenziminin artması, özellikle LDH-1 aktivitesinin LDH-2 den fazla oluşu karakteristiktir(2,3,23).

West ve arkadaşları, romatoid artritli hastaların se-

rumlarında total LDH aktivitesinin değişmediğini, buna karşın sinovial sıvılarda arttığını göstermişlerdir (39).

Göz içi sıvısında LDH araştırılmış, intraoküler enfeksiyonda normalin 20-30 katına yükseldiği, retinoblastomada ise çok daha yüksek düzeylere çıktığı görülmüştür (36).

Dokulara özgü LDH izoenzim oranları, yenidoğanlarla yetişkin dokularında ayrılıklar gösterirler. Fötüs karaciğerinde LDH-5, LDH-4, LDH-3 ve LDH-2 belirgin iken, yetişkinde sadece LDH-5 belirgin izoenzimdir. Yetişkin dokularında en güzel örnek testislerdir; Prepubertal testiste beş izoenzim vardır, fakat pupertede bu beş izoenzimin yanı sıra üstün izoenzim olarak 6. bir izoenzim ortaya çıkar. 6. izoenzim elektroforogramda 4 ve 5. izoenzimlerinin arasında yer alır(2, 20, 21).

Kaltiala ve arkadaşları beyin travması geçiren hastaların serebro spinal sıvıda LDH düzeyinin arttığını göstermişlerdir(19). Gerhart ve arkadaşları, beyin tümörlerinde de LDH aktivasyonunun yükseldiğini göstermişlerdir (9). Her iki durumda total LDH artmaktadır. Ancak beyin travmalarında eritrosit orijinli izoenzimlerin üstün olmasına karşın tümörlerde M-Tipi izoenzimler üstündür. Yine aynı araştırmacılar, beyin tümörlerinin malignitesi ile izoenzimlerin oranları arasında bir bağlantı kurmaya çalışmışlar. Bu araştırmacılara göre M-tipi izoenzim ne kadar üstün ise malignitenin o kadar kötü olacağını ileri sürmüşlerdir.

Kansere bağlı plevral mayide, LDH aktivasyonunun, nor-

mal serum LDH miktarının iki veya daha fazla seviyelere çıktığı görülmüştür (34). Kansere dışı plevral mayilerdede LDH artımı olmaktadır, ancak bu hastaların serum LDH aktivasyonu çok kere normal çıktığı gibi, izoenzim örneği bakımında farklılıklar gösterirler.

N o r m a l v e K a n s e r l i A k c i ğ e r
D o k u s u n d a L D H

Bimal ve arkadaşları, embriyojenik, neonetal, yetişkin fare akciğerlerinde ve kimyasal madde ile akciğer kanseri oluşturulan fare akciğerlerinde laktik dehidrogenaz (LDH) enzim aktivasyonu araştırmışlar. Mikroskopik olarak embriyojenik fare akciğerinde enzimatik aktivite belirgin görülmekte. Bir günlük ve genç fare akciğerinde LDH sitoplazma içersinde bir kaç partikül halinde bulunmaktadır. Yetişkin fare akciğerlerinde ise LDH aktivasyonunun kaybolduğu görülmüştür (7). 4-nitroquinoline (Kanserojen madde) verilerek, karsinogenesis altına alınan fare akciğerinde, maddenin verilmesini takip eden üçüncü ayın sonunda, pnömositlerde M-tipi LDH aktivasyonunda artama başlamakta ve ayrıca hücrede atipizm göze çarpmakta. Beşinci ayın sonunda akciğer kanserinin olduğu gözlenmiştir. Bu dönemde hücre içi LDH aktivasyonunun ileri derecede arttığı ve embriyojenik hücre aktivasyonuna ulaştığı veya geçtiği gözlenmiştir.

Aynı araştırmacılar (7), hücredeki bu enzimatik deği-

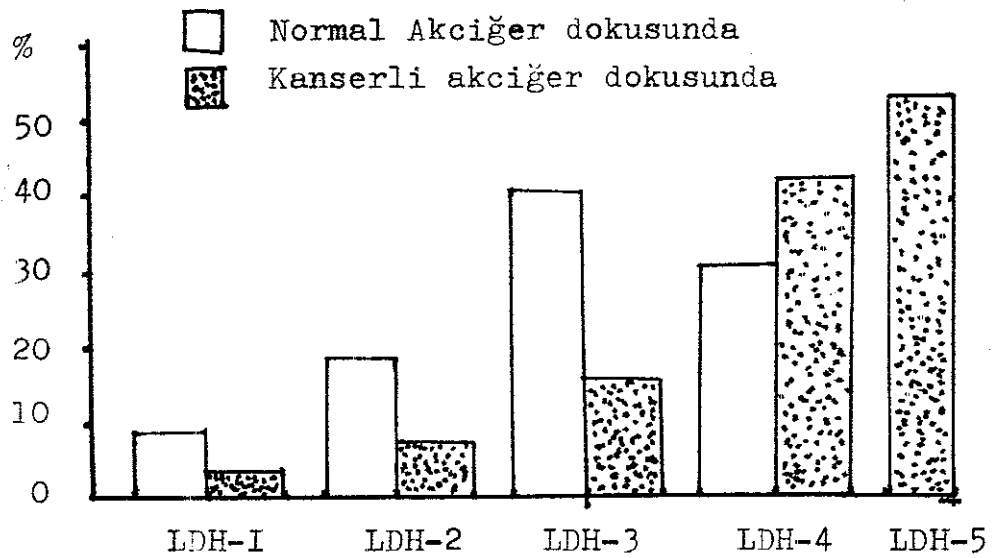
şiklikleri elektron mikroskopisinde de izlemişler. Embiryojenik akciğerde, LDH reaksiyonu granüler pnömositlerde gözlenmektedir. Bu hücrelerde veziküler nukleus ve dalgalı membran göze çarpmakta. Sitoplazma mitokondri, ribozomlar ve bir kaç endoplazmik retiküle içermekte. LDH aktivasyonu glikojen granüllü sitoplazmanın her yerinde ve mitokondri içinde mevcuttur. Embiryojenik hayat ilerledikçe bu hücrelerdeki LDH aktivasyonu giderek azalmaktadır. Yeni doğmuş fare akciğerinde LDH aktivasyonu azalmış olarak ve bir kaç endoplazmik retiküle içerdikleri görülür. Yetişkin fare akciğerinde, LDH aktivasyonu hemen hemen hiç bulunmamakta ve intrasitoplazmik glikojen miktarıda azalmaktadır. Karsinojen madde enjekte edilen yetişkin fare akciğerlerinin pnömositlerinde LDH aktivasyonu sitoplazma içinde diffüs olarak bulunur, diğer hücre içi LDH aktivasyonundan farklı olarak LDH daha ziyade mitokondri ve endoplazmik retikülüm çevresinde toplanmıştır. Kanseri hücreleri tam oluştuğunda LDH aktivasyonu mitokondri içersinde de izlenmektedir. Bu hücrelerde LDH aktivasyonunun artışına paralel olarak, hücre içi glikojen aktivasyonunda da belirgin olarak artış görülür(6, 7).

Gerek ışık mikroskopisinde, gerekse elektron mikroskopisinde görüldüğü gibi, embiryojenik fare akciğerinin pnömositlerinde LDH aktivasyonu çok yüksek olup, bu aktivasyon ileri yaşlarda giderek azalmakta ve yetişkin yaşta hücre içi LDH aktivasyonu hemen hemen hiç bulunmamaktadır. Aynı şekilde hücre içi gli-

kojen aktivitesinde de azalma izlenmekte. Karsinojen madde verilen fare akciğerlerinin pnömositlerinde laktik dehidrogenaz enzim ve glikojen aktivitesi artmakta ve embriyojenik hücredeki özellikleri göstermektedir (5, 6, 7).

Embriyojenik erken dönemdeki hücreler ve benzer metabolizmaya sahip kanser hücrelerinde anerobik glikojen utilizasyonu olmakta(5, 6). LDH izoenzimleri dokuların aerobik ve anerobik metabolizma göstermelerine göre, total LDH miktarı içindeki oranları,değişiklik arz eder. LDH izoenzimleri içinde H-tipi olarak bildiğimiz LDH-1, LDH-2 izoenzimleri aerobik metabolizma gösteren dokularda üstün bulunmalarına karşın, M-tipi izoenzimler (LDH-4, LDH-5) anerobik metabolizmanın hakim olduğu dokularda üstün olarak bulunmaktadır(2, 3, 5).

Blümelova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, normal ve kanserli akciğer dokusunun izoenzim örneklerini göstermişlerdir(8)."Şekil I" " de görüldüğü gibi, normal akciğer



Şekil I: Normal ve kanserli akciğer dokularında LDH izoenzimleri.

dokusunda üstün olarak bulunan izoenzim LDH-3 dür. LDH-5 hiç bulunmamaktadır. Buna karşın kanserli akciğer dokusunda M-tipi izoenzim olarak bildiğimiz LDH-4 ve LDH-5 yüksek miktarda bulunur.

Blümelova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, M-tipi izoenzimlerden, LDH-4 ün anaplastik bronş kanserlerinde, LDH-5 in ise yassı hücreli kanserlerde daha yüksek miktarlarda bulunduğunu göstermişlerdir (6, 8).

Gerhart ve arkadaşları, beyin tümörlerinin malignitesine bağlı olarak, beyin omurilik sıvısındaki LDH-5 izoenziminin yükseldiğini ileri sürmüşlerdir(9, 12). Ancak bronş kanserlerinde buna benzer bir çalışma yapıldığına dair bir yayın saptıyamadık.

G E R E Ç ve Y Ö N T E M

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda, Ocak 1982- Şubat 1983 tarihleri arasında yatarak veya poliklinikten tetkik ve takibi yapılan, histolojik olarak kanser tanısı konmuş 26 akciğer kanserli ve 15 kontrol gurubu hastada yapıldı. Akciğer kanserli hastaların yaşları 43 ile 79 arasında değişmekte olup, tümü erkekti. Kanserli hastaların yaş guruplarına göre dağılımı "tablo IV" de gösterilmiştir.

Tablo IV: Akciğer Kanserli Hastaların Yaş Guruplarına göre Dağılımı.

Yaş Gurubu	Hasta Sayısı	%
40- 49	4	%15
50 - 59	7	%27
60 - 69	10	%39
70-...	5	%19

"Tablo IV" de görüldüğü gibi, hastaların büyük çoğunluğu 50 yaşın üstünde olup, sadece beş hasta sigara içmekteydi.

Kontrol gurubu hastaların en genci 34, en yaşlısı 70 yaşındaydı. Bu guruptaki hastaların 9 u erkek, 6 sı kadındı ve sadece dört hasta sigara içmekteydi."Tablo V" de görüldüğü gibi sekiz hastanın solunum dışı yakınmaları vardı.

Tablo V: Kontrol Gurubu Hastaların Tanı veya Yakınmalarına Göre Dağılımı.

Tanı veya Yakınma	Sayı
Hemoptizi: Fizik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik incelemelerde solunum sistemi hastalığı tesbit edilememiştir.	5
Özefagusun kanser dışı hastalıkları (Kardio - spazm, diffüs spazm ve özefagial ring)	6
Nodüler Kolloidal Guatr: Bir hastada trakeal bası mevcuttu, endoskopik muayenede patolojik bulgu saptanılmadı, bronş lavajında metaplazik hücre saptandı.	2
Akciğer Radyogramında Şüpheli Görünüm: Bir hastanın bronş lavajı class IV olarak değerlendirildi. Ameliyat edildi, malignite ve enfeksiyon lehine bulgu saptanmadı.	2

T o p l a m - 15

Çalışmamıza alınan, kanserli ve kanser dışı kontrol-gurubu hastalarda aşağıda belirtilen işlemler yapıldı;

1- Kanser gurubundaki hastalarda, başka organ veya doku malignitesi veya malignite dışı patolojinin bulunmadığını ortaya koyacak diğer tetkikler.

2- Bütün hastaların rutin kan ve idrar tetkikleri.

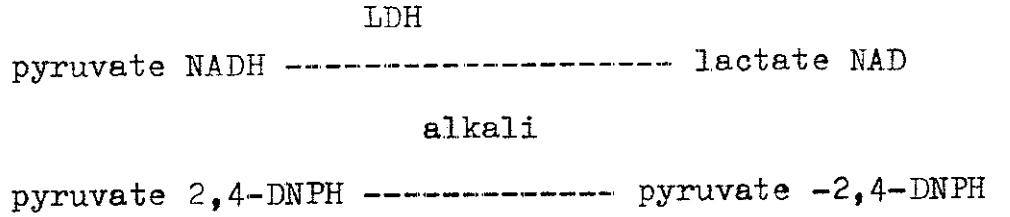
3- Her bir hasta en az sekiz saat aç bırakıldıktan sonra, venöz kan alınarak serum LDH enzim tayini.

4- Histopatolojik tanımlama ve bronş sekresyonunda LDH tayini için bronkoskopi yapıldı.

Kanser ve kontrol gurubu hastalara genel veya lokal anestezi altında bronkoskopi uygulandı. Rigid veya fiberoptik-fleksibl bronkoskopların kullanımı, hastaların genel durumuna veya lezyonun anatomik yerleşim özelliklerine göre tercih edildi. Hücre tahribatı laktik dehidrogenaz enzim düzeyini etkileyebileceği düşüncesiyle, patolojiye yönelik endoskopik muayene yapılmadan önce, mevcut bronş sekresyonları, ucu lastik kılıflı, kuru bir aspiratör ucu yardımıyla cam tüp içine alındı. Alınan bronş sekresyonu bekletilmeden laboratuvara gönderildi.

Bronkoskopik muayenede, belirgin olarak solunum sistemi enfeksiyonu görülen olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol gurubu hastaların bronş sekresyonları minimal enfekte görünümde olmalarına karşın, kanser gurubu hastalarda enfeksiyon daha çok görülmekteydi. Bu nedenle 11 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Serum ve bronş sekresyonunda, Fakültemiz Biokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarında, MODİFİYE CABAUD-WROBLEWSKI metodu ile kolorimatik olarak Laktik Dehidrogenaz (LDH) enziminin kantitatif değeri araştırıldı. Laktik Dehidrogenaz Enzimi koenzim NADH (nicotinamide adenine dinucleotidehydrogenase) mevcudiyetinde pyruvatın laktata çevrilmesini katalize eder. Reaksiyon, rezidüal pyruvatın değerlendirilmesi ile direkt olarak ölçülebilir. Pyruvat-2,4 DNPH (dinitro-phenhydrazine) reaksiyona girerek , pyruvat-2,4-dinitrophenylhydrazone oluşturur. Bu kompleks alkalilerle muamele edildiğinde kahve rengi hidrazone chromogen ortaya çıkarkı, bunun rengide laktik dehidrogenaz enzim aktivasyonu ile ters orantılıdır.



Hastaların histopatolojik tanıları, Fakültemiz Patoloji Ana Bilim Dalı'nda incelenerek konulmuştur. Kanser tanısı ;

1- Preoperatif olarak; Bronş lavajında sitolojik veya bronkoskopi sırasında alınan biopsi örneklerinden.

2- Operasyonla alınan piyesin veya biosi örneğinin histolojik incelenmesi ile konulmuştur.

B U L G U L A R

A- KONTROL GURUBU

Bu gurup hastaların, tetkik ve takiplerinde malignite lehine hiç bir bulgu saptanılmamıştır. "Tablo VI" da gösterildiği gibi, serum LDH düzeyi, dört hastada normal değerlerin üstünde bulunmuştur(Normal serum LDH enzim düzeyi:250-500 Ü/ml). Aynı hastaların bronş sekresyonu laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri, "tablo VI" da görüldüğü gibi, 1200 Ü/ml ile 16400 Ü/ml. arasında değişmektedir. Ortalama değer 6450 Ü/ml. olarak bulunmuştur. Elde edilen enzim düzeyleri, ortalamadan çok sapmalar gösterdiğinden, değerlendirme "tablo VII" de gösterildiği gibi frekans guruplarına göre yapılmıştır.

Kontrol gurubu hastaların serum LDH düzeyleri ile bronş sekresyonu LDH düzeyleri arasında anlamlı bir kooralasyon kurulmamıştır. Yani serum LDH enzim düzeyi yüksek çıkmasına karşın

Tablo VI: Kontrol Gurubu Hastaların Özellikleri ve Sonuçlar.

No	Yaş	Kesin veya Muhtemel Tanı	Serum LDH	Bronş Sek. LDH
1	50-E(X)	Hemoptizi yakınması olan hastada, patolojik bulgu saptanılmadı.	180 Ü/ml.	3900 Ü/ML.
2	54-E	Retrosternal Guatr. Histopatolojik tanı:Kolloidal guatr.	570 "	9300 "
3	52-K	Akalazya: Ameliyat edildi.Bronkoskopik olarak normal değerlendirildi.	360 "	4900 "
4	70-E(X)	Hemoptizi yakınması olan hasta tetkikler sonucu, patolojik bulgu yok.	820 "	14000 "
5	34-E	Pa akciğer grafisinde, sağ hiler dolgunluk? Patolojik bulgu yok.	210 "	6360 "
6	64-K	Kardiospazm? Endoskopik ve radyolojik muayeneler sonucu normal.	390 "	8100 "
7	48-E(X)	Retrosternal guatr. Histopatolojik tanı:Nodüler kolloidal guatr.	270 "	16400 "
8	53-K	Akalazya: Ameliyat edildi.Solumun sis-temi endoskopik olarak normal.	250 "	4300 "
9	37-K	Kan tükürme yakınması vardı. Fizik, radyolojik ve bronkoskopik muayeneler sonucu normal.	360 "	1200 "
10	50-K	Akalazya:Ameliyat edildi. Solumun sis-teminde patolojik bulgu yok.	150 "	1900 "
11	54-K	Sağ üst zonda şüpheli görünüm.Bronş lavajı sitolojik tanımı class IV olarak değerlendirildi.Ameliyat ile sağ üst lobektomi yapıldı.Histopatolojik tanı:Malignite yok.	710 "	3400 "

No	Yaş	Kesin veya Muhtemel Tanı	Serum LDH	Bronş S. LDH
12	60-E	Bronş adenoması şüphesiyle tetkik edildi.Patoloji saptanılmadı.	280 Ü/ml	4300 Ü/ml
13	53-E	Kan tükürme yakınması vardı. Patolojik bulgu saptanılmadı.	460 "	5250 "
14	69-E	Diffus özefagial spazm.Endoskopik muayene normal.	350 "	13.000 "
15	48-E(X)	Kardiaspazm.Ameliyat edildi.Kronik bronşiti mevcuttu.	1050 "	8400 "

Ortalama Bronş Sek.LDH:5950 Ü/M

E: Erkek

K: Kadın

(X): Tütün Kullanmakta

Tablo VII: Kontrol Gurubundaki Hastaların Bronş Sekresyonu LDH Enzim Düzeylerine Göre Dağılımı.

LDH Enzim Düzeyi	Hasta Sayısı	%
1.000 - 5.000 Ü/ml.	7	%46,5
5.000 - 10.000 "	5	%33,33
10.000 ve daha yüksek..	3	%20.

bronş sekresyonunun LDH enzim aktivasyonu düşük değerlerde çikabilmektedir.

"Table VII" da görüldüğü gibi, kontrol gurubu hastalar arasında, bronş sekresyonu LDH enzim aktivasyonu büyük oranda 10.000 Ü/ml.nin altında bulunmuştur. Sadece üç hastada 10.000 Ü/ml.nin üstünde çıkmıştır. Bu üç hastadan ikisi sigara içmekteydi ve bronkoskopik muayenede minimal solunum sistemi enfeksiyonu görülmüştür. Diğer üçüncü hasta, iki yıldan beri yutma güçlüğü yakınmaları olan, 68 yaşında erkek hastaydı ve solunum sistemi tamamen normal olarak değerlendirildi.

Kontrol gurubu hastaların histopatolojik(Bronş lavajı ve biopsilerinin) tanıları"tablo VIII" de gösterilmiştir.

Tablo VIII: Kontrol Gurubu Hastaların Histopatolojik Tanıları.

Histopatolojik Değerlendirme	Sayı
Biopsi Materyali	
Normal	7
Metaplazi	1
Sitolojik İnceleme	
Class I	6
Class II	7
Class III	1
Class IV	1
Class V	0

"Tablo VIII" de gösterildiği gibi, kontrol gurubu hastalardan ikisinde malignite şüphesi vardı. Bronş lavajının sitolojik incelenmesinde, class IV olarak değerlendirilen hasta ameliyat edilerek, sağ üst lobektomi yapıldı. Gerek operasyon esnasında, gerek patolojik incelenmesinde malignite ve enfeksiyon lehine, her hangi bir bulgu saptanılmadı. Diğer hastanın, ileri tetkik ve takibinde malignite tamamen ekarte edildi.

B- KANSER GURUBU HASTALARIN BULGULARI

Kanser gurubu 15 hastanın (%60), serum laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. "Tablo IX" da gösterildiği gibi, araştırmamız içinde adenokarsinoma tanısı konmuş total 4 hastanın serum LDH enzim düzeyleri yüksek çıkmıştır.

Bu gruptaki hastaların, bronş sekresyonu LDH enzim aktivasyonları 3950 Ü/ml ile 37.000 Ü/ml arasında değişmekteydi. Ortalama değer 9950 Ü/ml. olarak bulundu. "Tablo X" da görüldüğü gibi 10 hastanın bronş sekresyonu LDH düzeyi 10.000 Ü/ml nin üstünde bulunmuştur.

Bronş sekresyonu LDH enzim düzeyi yüksek çıkan (10.000 Ü/ml.) 10 hastadan sekizinin serum LDH düzeyleri normal değerlerin üstünde bulunmuştur(Kanser gurubundaki hastaların % 33 ü). Buna karşın kontrol gurubunda bu ilişki kurulamamıştır.

26 akciğer kanserli hastalardan sigara içmeyenlerin sayısı sadece beş idi. Bunlardan dört hastanın bronş sekresyonu

Tablo IX: Akciğer Kanserli Hastaların Özellikleri ve Bulguları

No	Yaş	Lezyonun Özelliği	Serum LDH	Bronş S. LDH
1	47 X	Sağ üst Lobektomi- Adenokarsinom	1050 Ü/ml	15300 Ü/MI
2	79 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	570 "	20000 "
3	45 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	610 "	11300 "
4	66 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	950 "	16500 "
5	52 X	Sağ pnömonektomi -Yassı Hücre - li ca.	540 "	3950 "
6	68 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	520 "	8300 "
7	60 X	Sol pnömonektomi - Bronkoalveo- ler ca.	310 "	9600 "
8	68 X	Sağ pnömonektomi - Anaplastik karsinoma	810 "	12500 "
9	54 X	Sol akciğerde inoperabl tümör- Anaplastik karsinoma	460 "	14200 "
10	60 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	340 "	5600 "
11	63 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Adenokarsinom.	1050 "	8700 "
12	71 X	Sol akciğerde inoperabl tümör- Anaplastik karsinoma	320 "	4800 "
13	65	Sol akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	180 "	6800 "
14	58 X	Sağ akciğerde tümör, yassı hü- creli tümör, operasyonu kabul et- medi.	970 "	37000 "
15	55	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Anaplastik karsinoma.	510 "	8500 "
16	54	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	430 "	8600 "
17	55 X	Sağ pnömonektomi - Adenokarsi- noma.	900 "	11000 "
18	79 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	380 "	9300 "

No	Yaş	Lezyonun Özelliği	Serum LDH	Bronş S. LDH
19	66 X	Sol akciğerde inoperabl tümör- Bronkoalveoler ca.	410 Ü/ml	8100 Ü/ml
20	67 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör Adenokarsinom.	690 "	8000 "
21	67 X	Sol akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	1040 "	16300 "
22	70 X	Sol akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	1100 "	7650 "
23	43 X	Sol akciğerde anaplastik kar - sinoma, operasyonu kabul etmedi.	890 "	4300 "
24	71	Sol akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	140 "	5200 "
25	59	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	240 "	10400 "
26	46 X	Sağ akciğerde inoperabl tümör- Yassı Hücreli ca.	570 "	4300 "

Bronş Sekresyonunda LDH Ortalaması: 9950 Ü/ml.

X: Tütün kullanımını göstermekte.

Not: İnoperabilite kararı, 10 hastada preoperatif bulgulara göre, 6 hastada operasyon esnasında verilmiştir.

Tablo X: Akciğer Kanserli Hastaların Bronş Sekresyonu-
LDH Düzeylerine Göre Dağılımı.

LDH Düzeyi	Sayı	%
1.000 - 5.000 Ü/ml	3	%12
5.000 - 10.000 "	13	%50
10.000 ve daha yüksek	10	%38

LDH enzim düzeyi, 10.000 Ü/ml.nin altında bulunmuştur.

Kanser gurubu hastaların histopatolojik tanıları;

1- Preoperatif olarak, bronş lavajının sitolojik incelenmesiyle (5 hasta da) ve biopsi örneğinden (11 hasta da). 2- Operasyonla alınan piyes veya biopsi örneklerinin incelenmesiyle (10 hasta da). Histopatolojik tanıya göre hastaların dağılımı "tablo XI" de gösterilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi, kanserin

Tablo XI: Hücre Tipine Göre Bronş Kanserli Hastaların Dağılımı.

Hücre Tipi	Hasta Sayısı	%
Yassı Hücreli ca.	15	%57,5
Adenokarsinoma	4	%15,5
Anaplastik Karsinom	5	%19,5
Bronkoalveolar ca.	2	%7,5

hücre tipine göre, adenokarsinoma tanısı konmuş dört hasta da serum LDH enzim aktivasyonu yüksek çıkmıştır. Fakat bronş sekresyonu LDH enzim düzeyi ile hücre tipi arasında anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır.

T A R T I Ő M A

Bronş kanserinin erken tanısı, tedavide iyi sonuçların elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Günümüzde, kanserin tanısı için çok çeşitli yöntemlerin kullanılmasına rağmen, elde edilen sonuçlar istenilen düzeyde değildir. Bu sorun sağlık problemlerini çözümlemiş ülkeler içinde geçerliğini korumaktadır.

Bronş kanserinin erken belirtisi yoktur. Hastalık belirtileri oluştuğunda tedavi olasılığı önemli bir şekilde azalmıştır. Çalışmamızın kanser gurubunu teşkil eden, 26 bronş kanseri vaka - sından 19 unda kesin inoperabilite kriterleri mevcuttu. 2 hasta tedaviyi kabul etmedi, beş hasta ameliyat edildi.

Kanser ölümleri arasında, büyük oran teşkil eden akciğer kanserinin tanısı, diğer organ kanserlerinden daha kolay olmaktadır. Zira basit bir akciğer radyografisi oldukça önemli bilgiler verebilmektedir. İleri ülkelerde, 40 ve daha yaşlılarda altı ayda veya senede bir defa radyolojik muayenenin yapılmasına rağmen

~~operasyon veya diğer tedavi olasılığını kaybedenlerin sayısı~~ hiçde az olmamaktadır. Daha önce, radyolojik görünüm vermeyen tümör, altı ay veya bir yıl sonra oldukça büyük boyutlara ulaşmış ve hatta uzak yayılım yapmış olarak karşımıza çıkabilmekte.

Bronş kanseri şüphesinde, uygulanan tanı yöntemlerinden olan bronkoskopi ve sitolojiye yönelik çalışmalar, her yerde ve herkes tarafından yapılamamaktadır. Kaldı ki, büyük merkezlerde dahi, bu yöntemler ile pozitif sonuçlar elde etmek, çoğu kez mümkün olmamaktadır.

Son yıllarda biokimyasal yöntemlerde ilerlemelerle, serolojik, immünoantijenik ve enzimolojik olarak tanıya yardımcı çalışmalar yapılmaktadır.

Tüm kanser olgularında, serum laktik dehidrogenaz enzim düzeyinde(%50 oranında) artış olmaktadır. Bazı organ kanserlerinde, organın ilişkili olduğu vücut sıvılarında LDH enzim aktivasyonunda artış olmaktadır. Bu artış, izoenzimlere yönelik

araştırıldığında, kansere özgü diyebileceğimiz sonuçlar, elde etmek mümkündür(6, 7, 8, 9, 12).

Normal beyin omurilik sıvısındaki LDH enzim düzeyi 5-40 Ü/ml olup, beyin travmalarında ve tümörlerinde 1.000 Ü/ml ye ulaşabilmektedir (9, 19, 40). İzoenzimlere göre araştırıldığında, travma ve tümörlerde LDH, farklı kompozisyonlar göstermektedir. Tümörlerde LDH-4 ve LDH-5 üstün izoenzim olmalarına karşın travmalarda LDH-2 ve LDH-3 üstün izoenzimlerdir(9, 19).

Normal göz içi sıvısının, laktik dehidrogenaz enzim

aktivasyonu 0-22 Ü/ml arasında değişmekte. İntraoküler enfeksiyonda 545 Ü/ml ye, retinoblastomada 3890 Ü/ml ye kadar yükselbilmektedir (36).

Trakeobronşial sistem, diğer vücut boşluklarının aksine dış çevreye açıktır. Bu sistemin savunma mekanizmaları tamamen dış çevreye yöneliktir. Örneğin, beyin omurilik sıvısına dökülen kanser hücreleri, bu sistem içinde birikmekte ve BOS un enzimatik aktivasyonunu, patolojinin devamına bağlı olarak yükseltmektedir. Bronş içine dökülen hücre veya enzimlerin salgılandığı sekresyon, öksürük ve balgamla dışarı atılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, bronş kanseri tanısında bronş sekresyonundaki laktik dehidrogenaz (LDH) enziminin kantitatif değerini araştırdık. Yaptığımız literatür araştırmamızda, bronş sekresyonunda LDH aktivasyonunun normal değerini belirten yayına rastlanmadı. Bu nedele akciğer kanserli hastaların yanında normal hastalarında bronş sekresyonu LDH enzim düzeylerinin saptanmasına çalışıldı.

Kontrol gurubu hastaların bronş sekresyonu LDH enzim düzeyleriyle, serum LDH enzim düzeyleri arasında bir paralelizimin olmadığı görüldü (Tablo VI). Solunum sisteminin en üst bölümünü oluşturan burun sekresyonundaki LDH in serum LDH ile bir ilgisi olmadığını, Schorm ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (35). Serum ve bronş sekresyondaki LDH izoenzimlerine göre tayin edilebilinirse, bronş sekresyonu LDH ının serumdan geçip geçmediği tam olarak anlaşılabilir.

Çalışmamızda, akciğer kanserli hastaların bronş sekresyonu LDH düzeyleri, kontrol gurubuna göre yüksek bulunmuştur. Kontrol gurubunda, bronş sekresyonu LDH enzimi ortalama olarak 5950 Ü/ml, kanser gurubunda ise 9950 Ü/ml olarak saptanmıştır. Kanser gurubunun oluşturulan 26 hastadan, 23 (%88) hastanın bronş sekresyonu LDH aktivasyonu 5.000 Ü/ml nin üstünde çıkmasına karşın kontrol gurubunda 8 hastanın(%53) ki 5000 Ü/ml nin üstünde bulunmuştur. Değerlendirmeyi 10.000 Ü/ml üzerinden yaptığımızda, kanser gurubunda 10 hastanın (%38), kontrol gurubunda 3 hastanın(%20) bronş sekresyonu LDH aktivasyonu 10.000 Ü/ml nin üstünde bulunmuştur. Kanser gurubunda bronş sekresyonu LDH enzim aktivasyonunun yüksek olması;

- 1- Tümöre,
- 2- Tütün kullanımına,
- 3- Solunum sistemi enfeksiyonuna,
- 4- Tümüne birden bağlı olabilir.

Tümör hücrelerinin LDH aktivasyonları, normal hücrelere göre daha yüksektir (6, 7,8,10,12,13,14,24). Bronş sekresyonu LDH aktivasyonunun yüksekliğini, tümörün varlığına bağlamamız doğru olamaz. Zira, alınan bronş sekresyonu tüm akciğer bölümlerini ilgilindirmektedir. Bu nedenle 6 hastada, bronş sekresyonu, kanserli ve kansersiz akciğerlerden ayrı ayrı alınıp, LDH enzim düzeylerine bakıldığında, önemli bir farklılığın olmadığı gözlemlendi (Tablo XII).

Tablo XII: Aynı Hastanın Kanserli ve Kansersiz Akciğerin Bronş Sekresyonu LDH Düzeyleri.

No	Serum	Kanserli Akc.	Kansersiz Akc.
1-	1050 Ü/ml	15300 Ü/ml	16000 Ü/ml.
2-	570 "	4300 "	3900 "
3-	1040 "	16300 "	15000 "
4-	810 "	12500 "	12000 "
5-	180 "	6800 "	5900 "
6-	240 "	10400 "	9600 "

Çalışmamızda, sigara içen hastaların bronş sekresyonu LDH enzim düzeylerinin yüksek çıktığı görüldü (Tablo VI ve IX). Kontrol gurubunu oluşturan 15 hastadan, sadece 4 hasta sigara içmelerine karşın, kanser gurubunu oluşturan 26 hastadan 21 hasta sigara içmekteydi. Sigaranın, LDH enzimi üzerine olan etkisini gösterecek bir çalışma yapıp yapılmadığını bilmememize rağmen, uzun süreli sigara içimine bağlı olarak bronş hücrelerinin etkilendiğini gösteren, ciddi çalışmalar mevcut - tur (27,28,34).Uzun süreli sigara içildiğinde, bronş epitel hücrelerinde, önce nonspesifik bir iltihabi reaksiyon ve hipersekresyon oluşmakta. Bunu deskuamasyon izlemekte, daha ileri dönemlerde bazal hücrelerde, nonspesifik hiperplazi ve metaplazi dikkati çeker. Metaplazik değişiklikler bronş veya bronşiolelerin bifürkasyon alanlarındaki hücrelerde sıklıkla gözlenir. Metaplazik hücreler giderek atipik hücrelere dönüşür. Daha sonra, akciğerin bir kaç odağında karsinoma-in situ gelişir. Bu

değişiklikleri, karsinojenik maddelerle yapılan hayvan deneylerinde izlemek mümkündür (6,7). Yamane ve arkadaşları(6), 4-nitroquinoline denilen karsinojenik maddeyi, belirli sürelerle ve dozlarda, farelere subkutan olarak vermişler. 4 ay sonra atipik hücreler oluştuğunu ve bu hücrelerin normal hücrelere nazaran 1,5-2 kat daha fazla LDH enzim aktivasyonuna sahip olduklarını, 5 ay sonra kanser hücrelerinin tam olarak oluştuğunu ve LDH aktivasyonunun 2,5-3 kat arttığını gözlemişlerdir.

Sigaranın, bronş epitel hücrelerinde LDH enzim aktivasyonuna ne denli etki ettiğini, bu etkinin bronş sekresyonundaki LDH enzim düzeyine yansıyor, yansımadığını, daha ileri çalışmalar yapılmadan, söylemek doğru olmazsa gerek.

S O N U Ç

Günümüzde, kanser tanısı ve tedavisi için çok yönlü çalışmalar yapılmaktadır. Hastalığın tedavisi, büyük ölçüde erken tanıya bağlıdır. Bronş kanserinin erken tanısı, kullanılan ileri yöntemlere rağmen istenilen düzeyde değildir. Bu konuya bir yaklaşım amacıyla, bronş kanserlerinde, bronş sekresyonu Laktik Dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyinin, hastalığın tanısındaki yerini araştırdık.

26 akciğer kanseri ve 15 kontrol gurubu hastanın, serum ve bronş sekresyonu laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. Kanser gurubu 15 (%60) hastada serum LDH enzim düzeyi, normalin üstünde bulundu. Buna karşın kontrol gurubu 4 (%16) hastada yüksek bulundu. Bronş sekresyonu LDH düzeyi, ortalama olarak, kanser gurubunda 9950 Ü/ml değerine karşın, kontrol gurubunda 5950 Ü/ml olarak saptandı. A-

raştırmamızda, tütün kullanan hastaların bronş sekresyonu LDH enzim düzeyleri, tütün kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Akciğer kanseri hastalarda LDH enzim aktivasyonunun yüksek bulunması şu nedenlere bağlı olabilir;

- 1- Enfeksiyona,
- 2- Sigara kullanımına,
- 3- Tümöre,
- 4- Veya, bu üç nedene bağlı olabilir.

Çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular, akciğer kanserine özgü olmamakla beraber, aşağıda belirtilen çalışmalar yapıldığında, daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkabilir.

1- Bronş sekresyonu laktik dehidrogenaz enziminin, izoenzimlerine göre değerlendirilmesi.

2- Bronkoskopik incelemede, şüpheli yerlerden alınan biopsi materyelinin, histopatolojik incelemenin yanı sıra, ışıklı veya elektron mikroskopisinde, hücre içi LDH enzim aktivasyonunun özelliği araştırılabilir.

3- Bronş sekresyonunda, LDH enzimi dışında başka enzimlerin, kanser tanısındaki önemi araştırılabilir.

Ö Z E T

Bronş kanserinde, bronş sekresyonu laktik dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyinin, hastalığın tanısındaki önemini saptamak amacıyla, 26 bronş kanserli ve 15 kontrol gurubu hasta da serum ve bronş sekresyonu LDH enzim düzeyleri saptandı. Kanser gurubunu oluşturan hastaların bronş sekresyonu LDH enzim düzeyi, kontrol gurubu hastalarinkinden, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, bu yüksekliği, kanserin varlığına bağlamamız doğru olamaz. Bronş sekresyonu LDH enzim aktivasyonu, izoenzimlerine göre saptanıldığında daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğine inanıyoruz.

K A Y N A K L A R

1. DAWSON, D.M., GOODFRIEND, T. L., KAPLAN, N. O. : Lactic Dehydrogenase: Function of the Two Types. Science, 143,1964.
2. WILKINSON. J. H., W. A. WITHYCOMBE: Organ specificity and lactatedehydrogenase activity. Biochem. J.97,1965,663.
3. BABA, N., and SHARMA, H. M. :Histochemistry of Lactic Dehydrogenase in Heart and Pectoralis muscle of Rat.J. Cell Bio. 51:621-635, 1971.
4. BENSCH, K., SCHAEFER, D., and AVERY, M. E. Granular Pneumocytes Electron Microscope Evidence of Their Exocrine Function. Science,145: 1318-1319,1964.
5. FAHIMI, H. D., and KARNOVASKY, M.J. Cytochemical Localization of Lactic Dehydrogenase in White Skeletal Muscle. J. cell Bio.,29:113-128,1966.
6. YAMANE, Y., SAKAI- K., and AMEMIYE, Y. Lactate Dehydrogenase Izoenzyme in Mouse Lung Cancer Produced by 4-Nitroquinoline 1-Oxide. Gann.63: 153-159, 1972.

7. BIMAL C. GHOSH, LUNA GHOSH, BOBBIE L. NEWSON, and TAPAS K. DAS GUPTA. Histochemical and Ultrastructural Study of Lactic Dehydrogenase in Chemically Induced Lung Cancer. *Cancer*, 38: 2790-2792, 1978.
8. J. BLÜMELOVA, M. ELLEDER, M. PESEK, B. VECEREK. Isoenzymes of Lactate Dehydrogenase in Human Lung Tissue and in Malignant Lung Tumours. *Neoplasma* 16: 645-650, 1969.
9. GERHARDT, W., CLAUSEN, J., CHRISTENSEN, E., RUSHEDE, J.: Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in the Diagnosis of Human Benign and Malignant Brain Tumours. *J. Nat. Canc. Inst.* 38, 1967, 343.
10. GOLDMAN, R. D., KAPLAN, N. O., HALE, T. C.: Lactic Dehydrogenase in Human Neoplastic Tissues. *Cancer Res.* 24, 1964, 389.
11. GUTTLER, F., CLAUSEN, J.: Cellular Compartmentalization of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes. *Enzm. Biol. Clin.* 8, 1967.
12. KADLECOVA, D., KOLAR, V., MECHL, Z.: Lactic Dehydrogenase Isoenzymes in Malignant Affections. *Neoplasma*, 14, 1967, 473.
13. LANGVAD, E.: Lactate Dehydrogenase Patterns in Bronchogenic Carcinoma. *Europ. Cancer.* 4, 1968, 107.
14. NISSEN, N. I., BOHN L.: Patterns of Lactic Acid Dehydrogenase Isoenzymes in Malignant Tissues, *Europ. J. Cancer.* I. 1965.
15. POZNANSKA-LINDE, H., WILKINSON, J. H., WITTHYCOME, W. A.: Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Malignant Tissues, *Nature*, 209, 1966, 727.
16. RICHTERICH, R., BURGER, A.: Lactic Dehydrogenase Isoenzymes in Human Cancer Cells and Malignant Effusion. *Enzymol. Bio. Clin.* 3. 1963, 65.
17. VESELL, E.S.: Significance of the Lactic Dehydrogenase in Human Tissues. *Ann. N.Y. Acad. Science.* 94. 1961, 877.

18. WROBLEWSKY, F.: Lactic Dehydrogenase Activity in Cancer Diagnosis. *Med. Clin. N. Amer.* 45, 1961, 513.
19. KALTIALA, E. H., E. S. HEIKKINEN, N. T. KARKI, and T. K. I. LARMI. Cerebrospinal fluid and serum transaminases and Lactic Dehydrogenase After Head Injury. *Acta Neurol. Scandinav.* 1968, 124.
20. CHRISTIANSSON, G., JOSEPHSON, B.: A study of the enzyme pattern in Children and Newborn Infants. *Acta Paediat.* 59: 626, 1960.
21. GIBBS-R.S.: Diagnosis of intraamniotic infection. *Seminars in mature perinatology.* I: 71, 1977.
22. COHEN, R. D., KAPLAN, N. O., LEVINE, L., ZWILLING, E.: Nature and Development Lactic Dehydrogenase. *Science*, 136:962, 1962.
23. COHEN, L., DJORDJEWICH, J., ORMISTE, V.: Serum Lactic Dehydrogenase Isoenzymes patterns in Cardiovascular and Other Disease with Particular Reference to Auto Myocardial Infarction. *J. Lab. Clin. Med.* 64: 355, 1964.
24. DIUGUARDI, N., AGOSTONI, A., FIORELLI, G., LOMANTO, B.: Characterization of Lactic Dehydrogenase of Normal Human Granulocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 61: 713, 1963.
25. ROSA, U. W. PROLLA, J. C., GASTAL E. S.: Cytology in Diagnosis of Cancer Affecting the Lung. *Chest* 63: 203, 1973.
26. EBERT R. V., and TERRACIO M. J.: The Bronchiolar Epithelium in Cigarette Smokers. Observations with the Scanning Electron Microscope. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 111:4, 1975.
27. YESNER R., GELMAN, N.A. and FEINSTEIN, A. R.: A Reappraisal of Histopathology in Lung Cancer and Correlation of Cell Types with Antecedent Cigarette Smoking. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 107: 790, 1973.
28. AURBACH, O., GARFINKEL L. and PARKS, V. R.: Histologic Type of Lung Cancer in Relation to Smoking Habits, year of Diag-

- nosis and Sites of Metastases. Chest 67, 382, 1975.
29. SALYER, W. R., EGGLESTON, J. C. and EROZAN, Y. S.: Efficacy of Pleural Needle Biopsy and Pleural Fluid Cytopathology in the Diagnosis of Malignant Neoplasm Involving the Pleura. Chest 67:536, 1975.
 30. MARABELLA, P. C., TAKITA, H., LANE, W. W., and PREFFER, F. I. Squamous Cell Carcinoma of the Lung, Clinicopathology study. Chest: 71. 497, 1977.
 31. SYMPOSIUM on LUNG CANCER. Chest 71 624-650, 1977.
 32. HOCH-LIGETI, C., BROWN, T. J., and ARVIN, J.: Effect of Malignant Growth on the Organ Lactic Dehydrogenase in the Human. Cancer 18:1089-1095, 1965.
 33. GELDERMAN, A.H., DELBOIN, H.V. PSACOCK, A.C.: Lactic Dehydrogenase Isoenzymes in Urine from Patients with Malignancies of the Urinary Bladder. J.Lab.Clin.Med.65,1965, 132.
 34. GAZIOĞLU KUDDUSİ, Akciğer Hastalıkları, İstanbul, 1978.
 35. K. Schorn, K. Hochstraber: Das Isoenzymmuster der Laktatdehydrogenase im Nasensekret. Laryng Rhinol.55,961-967, 1976.
 36. AKSU GÜLER. Aqueous Humor Lactic Dehydrogenase Activity in normal and Diseased Eyes. Annals of Ophthalmology 1067-1068 1978.
 37. CABOUD. P. and WROBLEWSKY.F.Am.J.Clin.Path.30.234,1958.
 38. DADE DIAGNOSTICS: Subsidiary American Hospital Supply Corporation Head Quater: Florida 303152.USA.
 39. WEST, M., POSKE, R. M. Enzyme Activity in synovial fluid. J. Lab. Clin. Med. 62: 175,1963.
 40. H. K. NORDBY, B. TVEIT, and I. RUUT: Creatine Kinase and Lactate Dehydrogenase in the Cerebrospinal Fluid in Patients with Head Injuries. Acta Neurochirurgica 32,209-217 (1975).