الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

دراسة معولية طريقة التعطيل بالحرارة لتحديد طراز النظائر الأنزيمية ل LDH في الأذيات القلبية

Study of reliability of heat inactivation method for determining LDH Isoenzymes patterns in myocardial injuries

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير (دراسات عليا) في الطب المخبري

بإشراف :

الدكتور عبد الرحمن رومية

مدرس في قسم الطب المخبري

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

المشارك بالإشراف :

الدكتور محمد المبارك

أستاذ في قسم الامراض الباطنة

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

إعداد طالبة الدراسات العليا :

بانه محمد كوسا

٢٠١٦ م

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر إلى أساتذتي الكرام على مجهودهم اللافت وأخص بالشكر

الدكتور عبد الرحمن رومية الذي تفضل مشكورا بالاشراف على هذا العمل فكان لذلك فضل كبير في تقدم البحث .

والدكتور محمد مبارك الذي تفضل مشكورا بالمشاركة بالاشراف من أجل اتمام هذا العمل .

د. بانه كوسا

دراسة معولية طريقة التعطيل بالحرارة لتحديد طراز النظائر الأنزيمية ل LDH في الأذيات القلبية

Study of reliability of heat inactivation method for determining LDH Isoenzymes patterns in myocardial injuries

فهرس المحتويات

قائمة الجداول: ----------٥

قائمة الاشكال والرسوم البيانية: ----------٦

ملخص البحث:----------٧

مقدمة: ----------٨

الدراسة النظرية: ----------١١

المتلازمة الاكليلية الحادة: ----------١٨

التروبونين القلبي: ----------٢١

الكرياتين كيناز: ----------٢٢

الدراسة العملية: ----------٢٦

هدف البحث: ----------٢٧

اساس البحث: ----------٢٨

المرضى و الطرق: ----------٢٩

النتائج: ----------٣٦

المناقشة: ----------٣٧

الدراسات المقارنة: ----------٤٠

التوصيات: ----------٤٥

المراجع: ----------٤٦

قائمة الجداول

الجدول (١): النظائر المختلفة ل LDH و خصائصها .

الجدول(٢): خصائص الانزيمات القلبية من حيث بدء الارتفاع ، الحساسية والنوعية .

الجدول(٣):توزع النظائر الانزيمية ل كرياتين كيناز حسب تواجدها ومكوناتها وأسباب ارتفاعها .

الجدول (٤) : القيم الطبيعية لنظائر LDH .

الجدول (٥) : توزع الحالات حسب الجنس.

الجدول (٦) : توزع الحالات حسب العمر.

الجدول (٧) : مقارنة لقيم LDH قبل وبعد التثبيط بالحرارة في المجموعات المرضية.

الجدول (٨) : مقارنة لقيم LDH قبل وبعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة في مجموهة الشاهد .

قائمة الاشكال والرسوم البيانية

الشكل (١) : التصنيف الانزيمي ل LDH حسب الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية . IUB.

الشكل (٢): تحت الوحدات M و H المشكلة للنظائر المختلفة ل LDH .

الشكل (٣) : الاشكال الخمسة للنظائر الانزيمية ل LDH .

الشكل (٤) : التفاعل الانزيمي الذي يتواسطه LDH .

الشكل (٥) : يوضح الرحلان الكهربائي لنظائر LDH.

الشكل (٦) : مخطط الترتيب الزمني لارتفاع الانزيمات القلبية.

الشكل (٧): أنماط المتلازمة الاكليلية الحادة.

الشكل (٨) : تركيب المعقد البروتيني " التروبونين ".

الشكل (٩) : التفاعل الانزيمي الذي يتواسطه كرياتين كيناز .

الشكل (١٠)جزيئ الميوغلوبين .

الشكل (١١) : ارتفاع ال LDH عند تخرب الخلية العضلية القلبية .

الشكل (١٢) : مخطط توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الجنس .

الشكل (١٣): مخطط مقارنة قيم نازع هيدروجين اللاكتات قبل وبعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة في مجموعتي الدراسة .

الشكل (١٤) :مقارنة نسبة تثبيط LDH1 و LDH 5 عند الحضن بدرجات حرارة مختلفة .

الشكل (١٥) : مقارنة دراستنا بدراسة جامعة اصفهان.

الشكل (١٦): مقارنة دراستنا بدراسة Weidner N.

ملخص البحث

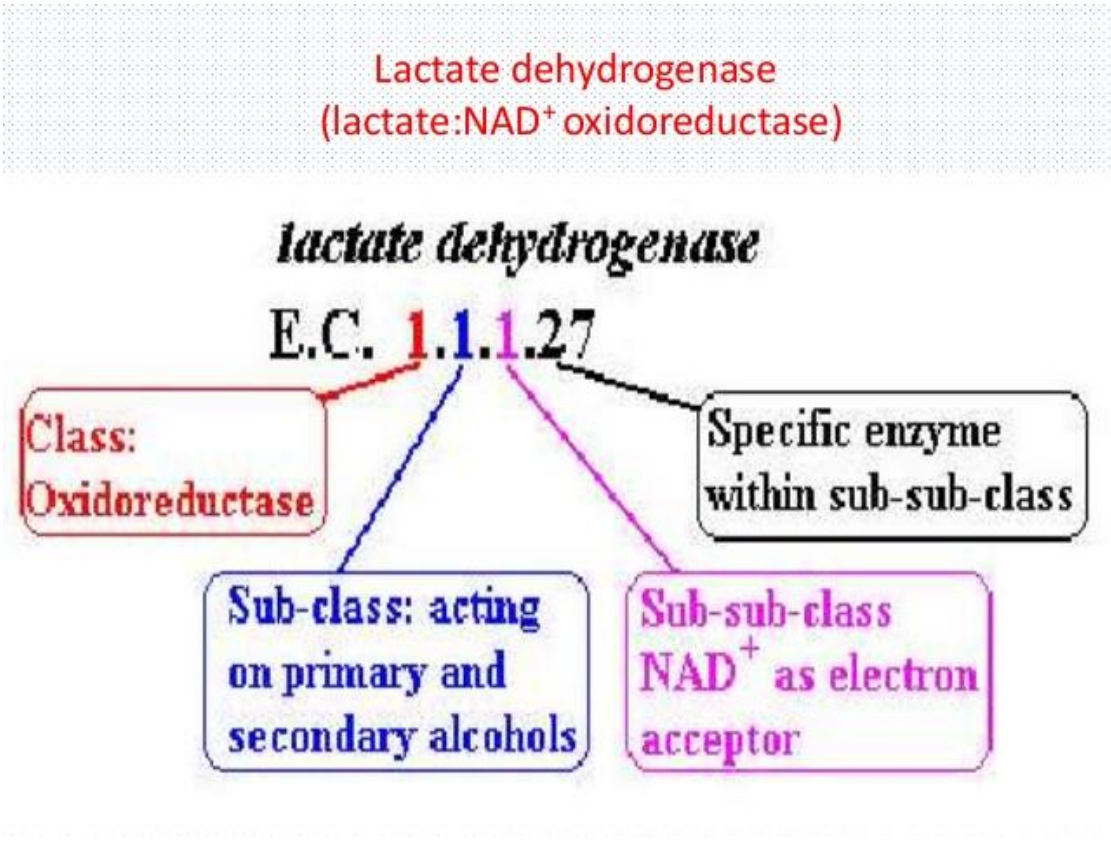
يهدف البحث إلى تجربة إمكانية تطبيق طريقة بسيطة لمعايرة النظير الانزيمي الثابت تجاه الحرارة ل LDH ودراسة التغيرات الحاصلة في قيمة LDH بعد حضن العينات الماخوذة من مرضى الأذيات القلبية بدرجة حرارة عالية تصل إلى ٦٣ درجة مئوية حيث درست هذه التغيرات على مجموعتين الاولى مرضى احتشاء العضلة القلبية وضمت ٤٠ مريضا والثانية مجموعة خناق الصدر غير المستقر وضمت ٣٥ مريضا ، حيث أظهرت الدراسة أن نسبة التثبيط الحاصلة بلغت ٢٥% وسطيا لدى مرضى الاحتشاء و٦٠% وسطيا لدى مرضى الخناق وعند حساب النسبة LDH الكلي / LDH الثابت للحرارة لدى مرضى الاحتشاء كانت هذه النسبة وسطيا ١,٤٥ أما لدى مرضى الخناق فبلغت هذه النسبة وسطيا ٢,٨ مما يدل على سيطرة النظير الاول في الارتفاع الناجم عن احتشاء العضلة القلبية وهذا ما يعطي هذه الطريقة أهمية عملية كبديل عن الرحلان الكهربائي الذي يتطلب تجهيزات نوعية ومكلفة ولأجل التشخيص التفريقي ومتابعة العلاج .

كلمات مفتاحية: لاكتات ده هيدروجيناز ، احتشاء عضلة قلبية ، خناق صدر غير مستقر،TOTAL LDH/LDH1 .

مقدمة:

يعتبر إنزيم نازع هيروجين اللاكتات LDH أحد أنزيمات الاكسدة والارجاع ويعمل على الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز وإنتاج الطاقة من الخلايا .

يحمل LDH رقم التصنيف الانزيمي: EC:1,1,1,27 حسب تصنيف الاتحاد الدولى للكيمياء الحيوية IUB.

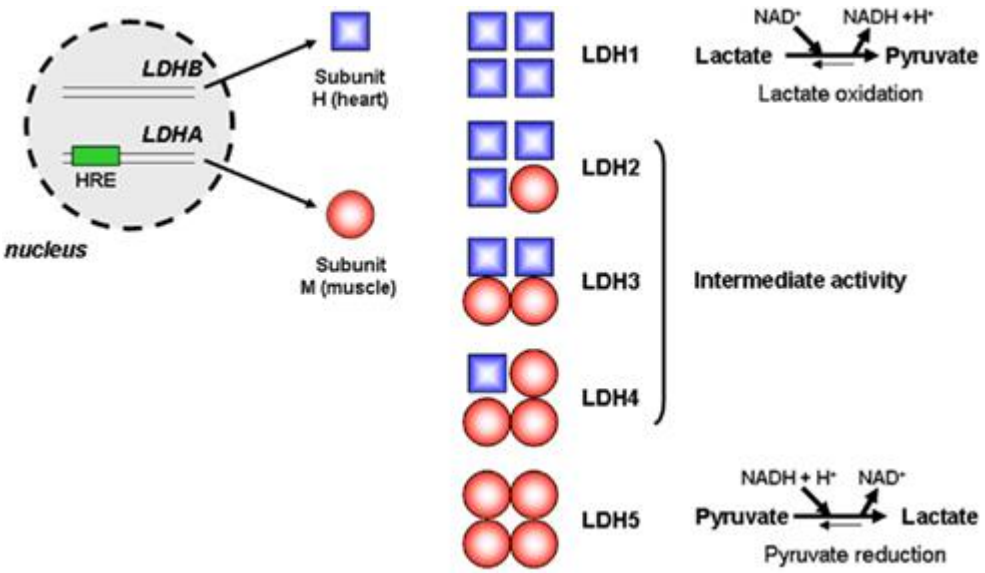


الشكل (١) : التصنيف الانزيمي ل LDH حسب الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية . IUB.

يتألف كل جزيء من أربع تحت وحدات SUBUNITS :

"LDH-M "MUSCLE المنمطة بالمورثة LDH A الموجودة على الصبغي 11 .

و"LDH-H "HEART المنمطة بالمورثة LDH B الموجودة على الصبغي 12 .

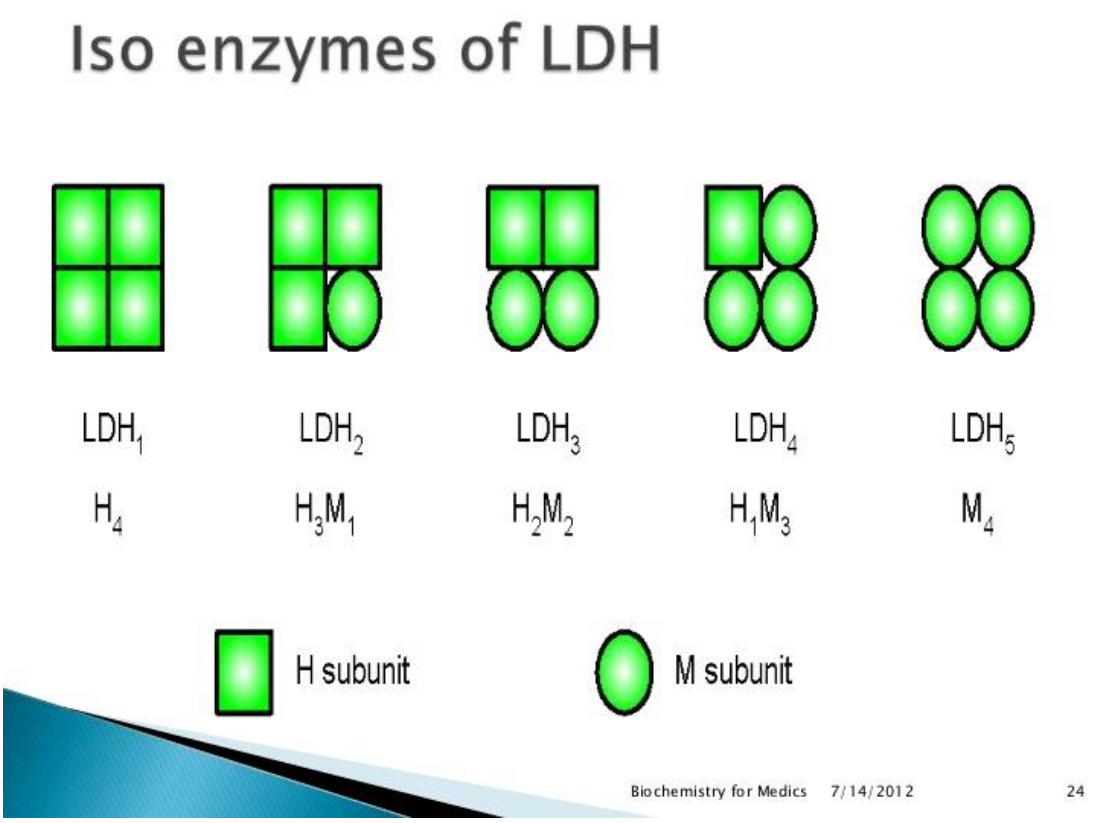


الشكل (٢): تحت الوحدات M و H المشكلة للنظائر المختلفة ل LDH .[1]

يقدر الوزن الجزيئي لكل من "تحت الوحدات " ب ٣٦ kDa معطية الجزيء كاملا وزنا جزيئيا يقدر ب ١٣٤kDa .

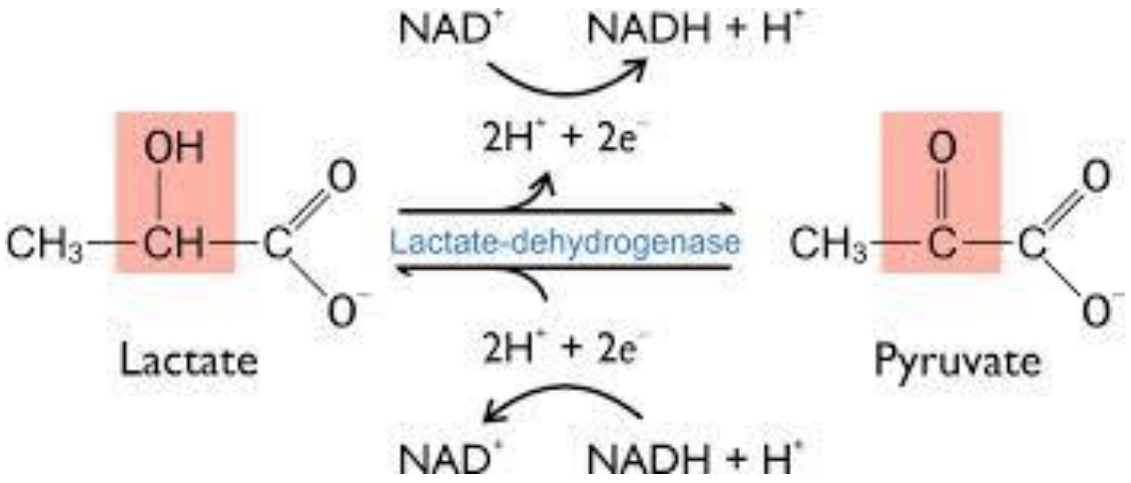
تشكل كل من تحت الوحدة M و H خمس جزيئات مختلفة Tetramers "نظائر انزيمية " هي : 4H ،3MH ،4M ،HM3،H2M2 . تتشابه هذه الاشكال الخمسة إنزيميا لكنها تختلف بتوزعها النسيجي . [2]

يختلف التعبير عن هذه النظائر حسب المراحل العمرية ، حيث يغلب النظير M4 في القلب عند الجنين ، ومع الوقت يتحول الى MH3 "عند الولادة" ، وإلى H2M2 و HM3 بعمر السنة ، ثم H3M و H4 بعمر سنتين .[3]



الشكل (٣) : الاشكال الخمسة للنظائر الانزيمية ل LDH .

يحفز انزيم LDH التفاعل العكوس مابين حمض اللاكتات " اللبن" و البيروفات ويستخدم التميم NAD وفق التفاعل التالي : [2]



الشكل (٤) : التفاعل الانزيمي الذي يتواسطه LDH .

الدراسة النظرية :

يوجد إنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH أو LD) في جميع خلايا الجسم تقريباً، في حين لا يمكن أن نعثر إلا على كمية بسيطة منه في الدم. ويتحرَر هذا الإنزيم عند حدوث تخرب أو ضرر خلوي. ولهذا السبب، يمكن استخدام اختبار نازِعة هيدروجين اللاكتات كمؤشر على حدوث أذية أو إصابة خلوية. كما يمكن اعتباره واسم ورمي Tumor Marker لكنه غير نوعي . [2,3]

يمكننا قياس الزِيادة الإجمالية في تراكيز الإنزيم أو قياس الزِيادة في تركيز بعض نظائره، حيث يعبر مستوى إنزيم LDH الإجمالي عن مجموع تراكيز خمسة نظائِر مختلفة له. ويستخدَم المستوى الإجمالي لإنزيم LDH في اكتشاف وجود ضرر نسيجي، ولكن لا يمكن استخدامُه بمفرده لتحديد ماهيَة المشكلة وأسبابها ومكانها.

يميل كل نظير من نظائر الإنزيم الخمسة إلى أن يكون متركزا في أحد نسج الجسم. ولهذا السَّبب، يمكن أن يستخدم قياس التراكيز المفردة لكل نظير إنزيمي مع اختبارات أخرى للمساعدة على تشخيص مرض أو حالة تسبب ضرراً خلوياً، وللمساعدة على معرفة الأعضاء والنسج المصابة بهذا الضَّرر.

وبشكلٍ عام، يبدو أن مواقع هذه النَّظائر الخمسة هو:
LDH 1 القلب ،الكريات الحمر ، الكلية .
LDH 2 القلب، الكريات الحمر بتراكيز اقل من LDH 1
LDH 3 الطحال ،الرئة ،البنكرياس ، والعقد اللمفية .
LDH 4 و LDH 5 العضلات الهيكلية والكبد. [2]

ورغم أن جَميع نَظائر الإنزيم ممثَلة في اختبار LDH الإجمالي، ولكن يكون LDH-2 الأعلى تركيزاً بين البقية.

من ناحية تفريق النظائر الانزيمية بواسطة الرحلان الكهربائي يمكن تصنيفها :

النموذج الانودي "ترحل باتجاه المصعد ": LDH1+LDH2

النموذج الوسطي يغلب في LDH3

النموذج الكاتودي"ترحل باتجاه المهبط" يغلب في LDH4+LDH5

النموذج الأنودي نجده في :

إصابة العضلة القلبية "احتشاءات ، تداخلات جراحية"

انحلال الدم

عسر تصنع الكريات الحمر

احتشاءات الكلية

أورام الخلايا المنتشة [4]

النموذج الوسطي :

في الاورام الخبيثة [4]

احتشاءات الطحال

امراض الجهاز اللمفاوي

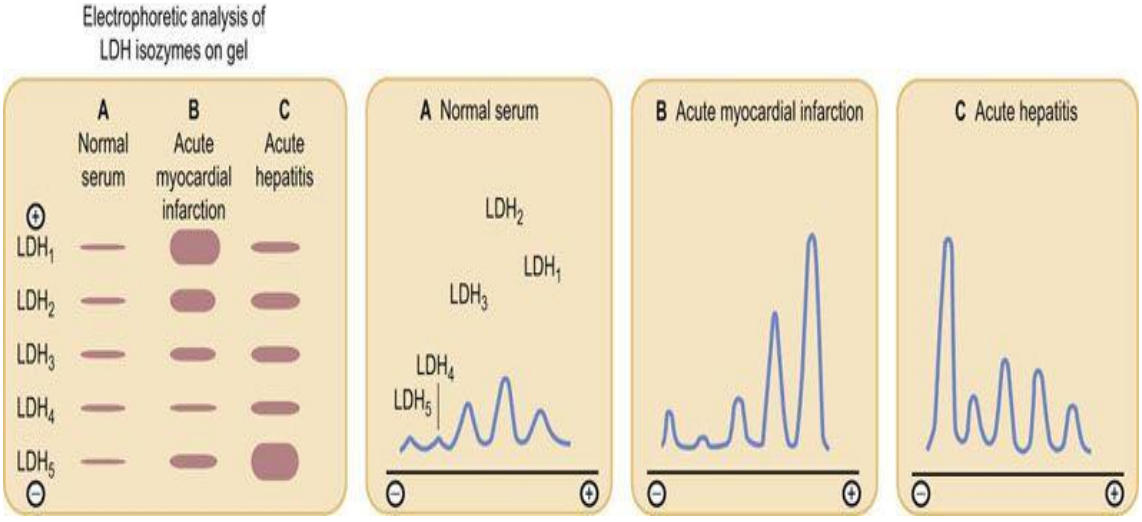
النموذج الكاتودي :

أمراض الكبد [4]

اصابات الجهاز العضلي والهيكلي

سرطان البروستات

خباثات



الشكل (٥) : يوضح الرحلان الكهربائي لنظائر LDH.

No. of Isoenzyme	Subunit make up of isoenzyme	Electrophoretic mobility at pH8.6	Activity at 60°for 30 minutes	Tissue origin	Percentage in human serum (Mean)
LDH-1	H4	Fastest	Not destroyed	Heart muscle	30%
LDH-2	H3M1	Faster	Not destroyed.	RBC	35%
LDH-3	H2M2	Fast	Partly destroyed	Brain	20%
LDH-4	H1M3	Slow	Destroyed	Liver	10%
LDH-5	M4	Slowest	Destroyed	Skeletal Muscles	5%

الجدول (١): النظائر المختلفة ل LDHو خصائصها .

تتراوح القيمُ الطبيعيَّة في المصل : ١٦٠-٣٨٠ وحدة دوليَّة/لتر.

السائل الدماغي الشوكي:٧-٣٠ وحدة دولية/لتر.

البول:٤٠-١٠٠ وحدة دولية /لتر

ولكن، قد يختلف هذا المجال حسب المختبر.

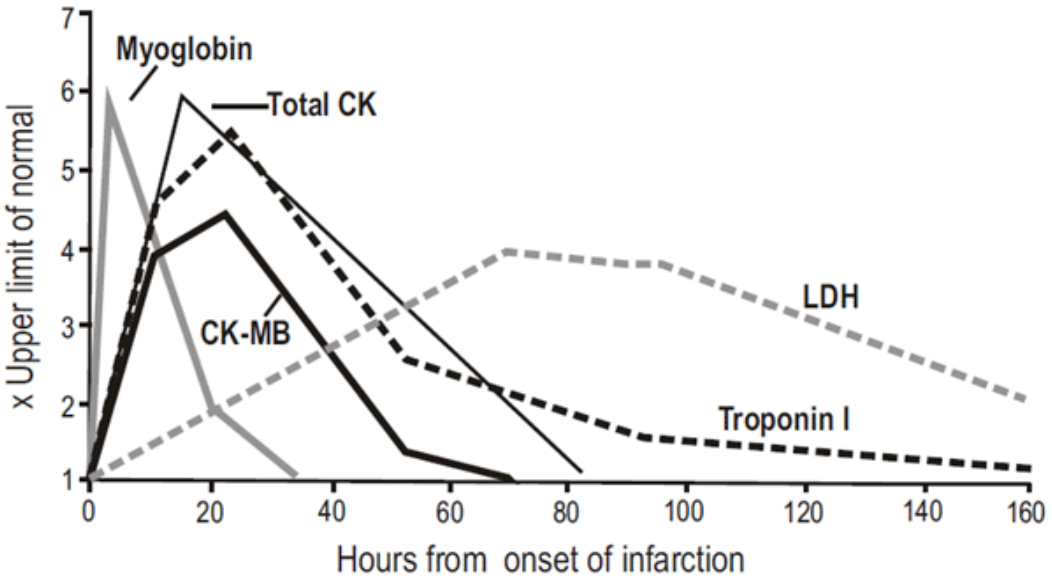
يجرى هذا الاختبار بالتزامن مع اختباراتٍ أخرى عند الاشتباه بوجود حالة ما في الطَور الحاد أو المزمن تسبب تَخريباً نسيجيا أو خلويا، وعند الرغبة في تحديد سبب هذا الضرر ومراقبة تطوُّر الحالة وكثيراً ما يطلب إجراء اختبار نازعة هيدروجين اللاكتات لمراقبة الضرر النَّاجم من رض أو أذية ما، وللمُساعدة على اكتشاف فقر الدم الانحلالِي Hemolytic Anemia.[3]

- **كثيراً ما تطلب اختبارات LDH ونظائر LDH بالتزامن مع اختبارات CK و CK-MB عند ظهور أعراض النوبة القلبية. ولكنَّ هذا الإجراء بدأ بالتراجع ،**

حيث إن معظمِ الأطباء يطلبون اختبار التروبونين، بالإضافة إلى اختبار CK و CK-Mb بدلاً من اختبار LDH .

تدل التراكيز المرتفعة من LDH والتغيرات في نسب نظائر LDH على وجود شكل من أشكال الضرر النسيجي؛ حيث ترتفع تراكيز LDH بشكل نموذجي عندما يبدأ التخرب الخلوي، وتصل إلى ذروتها خلال زمن قصير، ثم تعود بعد ذلك للهبوط. وعلى سبيل المثال، عند الاصابة بجلطة قلبية، فإن التراكيز الدموية لإنزيم LDH ترتفع خلال ٢٤-٤٨ ساعة، وتصل إلى ذروتها خلال ٢-٣ أيام، ثم تعود إلى وضعها الطبيعي خلال ١٠-١٤ يوماً.

Figure 1: Cardiac Marker Pattern Associated with Myocardial Infarction (5)



الشكل (٦) : مخطط الترتيب الزمني لارتفاع الانزيمات القلبية [3]

ويمكن أن تلاحظ المستويات المرتفعة من LDH في الحالات التالية:

Cerebrovascular Accident (CVA). الحادثة الوعائيَّة الدماغية

.بعض الأدوية، مثل مواد التَّبنيج، الأسبرين، المخدِرات، تناول الكحول

فقر الدم الانحلالي

Pernicious Anemia. (فقر الدم الوبيل)

Intestinal And Pulmonary Infarction. الاحتشاء المعوي والرئوي

.أمراض الكلى

أمراض الكبد

.الحثـَل العضلي

.التهاب البَنكرياس

سرطان الخصية واللِمفوما، أو أنواع السرطانات الأخرى .[4,5]

لا تشير التراكيز المنخفضة والطبيعية من LDH إلى وجود مشكلة عادة. ولكن، قد تـلاحظ المستويات المنخفضة من LDH أحياناً عند تناول الشخص لكمِّيات كبيرة من حمض الأسكوربيك (الفيتامين C).

هناك العديد من العوامل التي قد تؤثِر في تراكيز LDH، دون أن تدل بذلك على وجود مشكلة حقيقية، مثل:

- **قد تسبب التمارين المجهدة ارتفاعا مؤقَتا في تراكيز.LDH**
- **قد يؤدي انحلال عيِّنة الدم المسحوبة إلى الحصول على قيم مرتفعة كاذبة. وقد يحدث ذلك عند التعامل مع العينة بشكل عنيف، أو عندَ تخزينها ضمن درجات حرارة قصوى، أو في حال صعوبة جمع العينة.**
- **اذا كان تعداد الصفيحات عند المريض مرتفعا فسيكون مستوى LDH المصلي مرتفعا بشكل غير حقيقي ولايدل على التركيز الحقيقي للانزيم .**

يعتبر النظير الانزيمي الثاني LDH 2 أعلى النظائر نسبة في المصل الطبيعي في حين أن النظير الخامس يحمل النسبة الاقل.

في احتشاء العضلة القلبية يصبح LDH 1 أعلى من LDH2

في الاذيات الكبدية مع يرقان يرتفع LDH 5 [6]

المتلازمة الاكليلية الحادة

وهي عبارة عن حادث سريري ناتج عن عدم التوازن بين وارد العضلة القلبية من الاكسجين و حاجة العضلة القلبية والناتج غالبا عن تضيق مختلف الدرجة بسبب التصلب العصيدي .

وهناك عدة آليات تساهم في حدوث نقص التروية:

1. تمزق أو تسحج اللويحة العصيدية مع حدوث خثار ساد (STEMI)، أو غير ساد (NSTEMI) ***ويعتقد أنها الآلية الأكثر شيوعا***

2.انسداد ديناميكي (تشنج الشرايين الاكليلية) كما يحدث في خناق برنزميتال .

3. انسداد ميكانيكي مترقي (تصلب الشرايين الاكليلية المترقي) .

4 .نقص تروية ثانوي ناتج عن ازدياد الحاجة القلبية للأكسجين وذلك عند المرضى المؤهبين كما يحدث في فقر الدم وفرط نشاط الدرق[7] .

ومن الممكن أن تتشارك أكثر من آلية في حدوث نقص التروية .

وتقسم المتلازمة الاكليلية الحادة إلى:

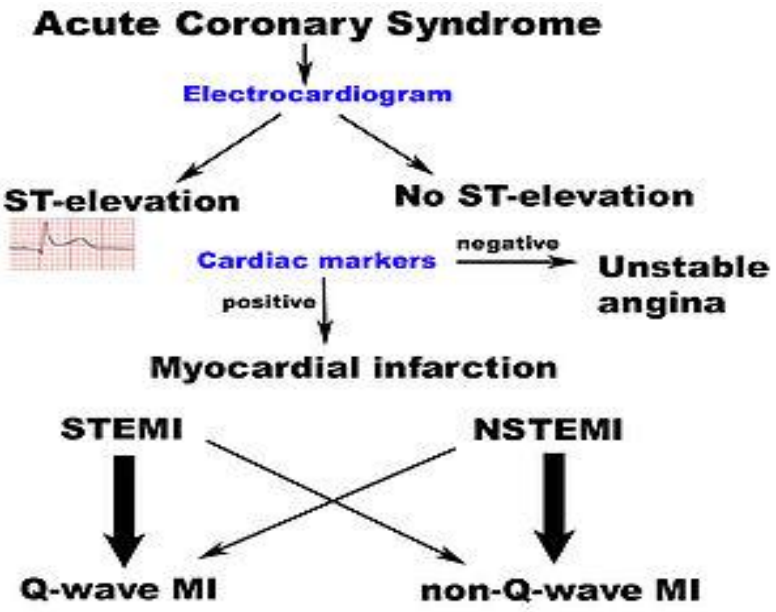
1.خناق الصدر غير المستقر/الاحتشاء بدون تزحل القطعة ST للأعلى .

2.الاحتشاء مع تزحل القطعة ST للأعلى .

3.الاحتشاء بعد القثطرة القلبية .

4.الاحتشاء بعد المجازات الاكليلية

ويتم التمييز بين خناق الصدر الغير مستقر والاحتشاء بدون تزحل القطعة ST للأعلى فقط بعد حدوث ارتفاع في الخمائر . [7]



الشكل (٧): أنماط المتلازمة الاكليلية الحادة.

التظاهرات السريرية

عادة ما يكون المريض الخناقي رجل > ٥٠ سنة أو امرأة > ٦٠ سنة،يعاني من انزعاج صدري يوصف عادة بشكل ضاغط ,عاصر ,حارق ,خانق ونادرا"على شكل ألم صريح .يشير المريض بيده إلى القص لتحديد مكان الألم [8].
يمكن أن ينتشر الألم إلى الكتف أو الذراعين وخاصة الذراع اليسرى .ونادرا"مايتوضع الألم الخناقي تحت السرة أو فوق الفك السفلي .
عادة ما يحدث الألم الصدري بعد الجهد أو الانفعال ومن الممكن أن يحدث على الراحة وأثناء الاستلقاء .
ويتميز الخناق الغير مستقر بحدوثه أثناء الراحة أو على جهد أقل أو بعدم تحسنه على النتروغليسرين .

ويترافق خناق الصدر عادة بأعراض أخرى مثل الزلة التنفسية ، الغثيان ، التعرق التعب [8]
ومن الممكن أن تغيب الأعراض النموذجية للخناق ويتظاهر بأعراض غير نموذجية كالألم الشرسوفي وهذا ما يحدث خاصة عند المرضى المسنين والسكريين .

سريريا :

يبدو المريض شاحبا ″متعرقا ″بارد الأطراف , تسرع قلب جيبي , سماع صوت ثالث و/أو رابع , خراخر قاعدية وأحيانا″هبوط ضغط ويتعلق ذلك بمساحة الاحتشاء .[8]

تخطيط القلب الكهربائي :

يؤدي نقص التروية القلبية إلى إحداث تبدلات تخطيطية هامة عند30 - 50% من المرضى .[7]
وهي انقلاب موجة T ، ارتفاع عابر بالقطعة ST ، تزحل القطعة ST للأسفل .

التغيرات في القيم المخبرية :

إن ارتفاع الخمائر القلبية هو الذي يميز خناق الصدر عن الاحتشاء .
وذلك بعد نفي الأسباب الأخرى لارتفاع الخمائر:التهاب العضلة القلبية – قصور القلب
الاحتقاني –الصمة الرئوية[9] .

التغيرات المخبرية الاخرى في الاحتشاء فتشمل مايلي:
ارتفاع تعداد البيض وخاصة على حساب العدلات حيث ترتفع الى ١٢-١٥ الف كرية في اليوم الاول للاحتشاء وتعود الى السواء خلال اسبوع .
الرتفاع سرعة التثفل
ارتفاع CRP
ارتفاع غلوكوز الدم

وهنا فكرة مبسطة عن الخمائر القلبية.

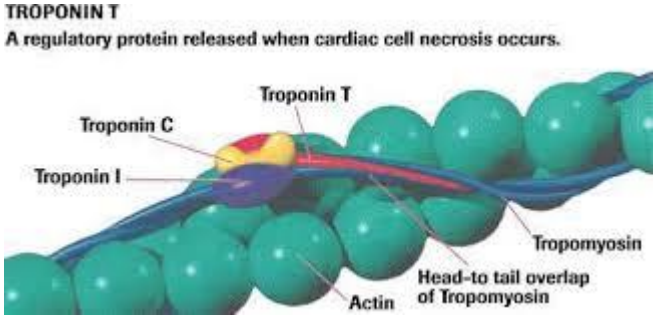
Properties of serum cardiac markers

Protein	1st detection	Duration of detection	Sensitivity	Specificity
CK	4 – 6 hrs	2 – 3 days	++	++
AST	6 – 10 hrs	3 – 5 days	++	+
LDH	6 – 10 hrs	5 – 7 days	++	+
Trop I	3 – 4 hrs	7 – 10 days	++++	++++

الجدول(٢): خصائص الانزيمات القلبية من حيث بدء الارتفاع ، الحساسية والنوعية .

Cardiac Troponin التربونين القلبي

هو عبارة عن معقد بروتيني مكون من ثلاث تحت وحدات (T-I-C) يقوم هذا المعقد البروتيني بتنظيم تداخل ألياف الأكتين والميوزين المتواسط بأقنية الكالسيوم[8,10]



الشكل (٨) : تركيب المعقد البروتيني " التروبونين ".

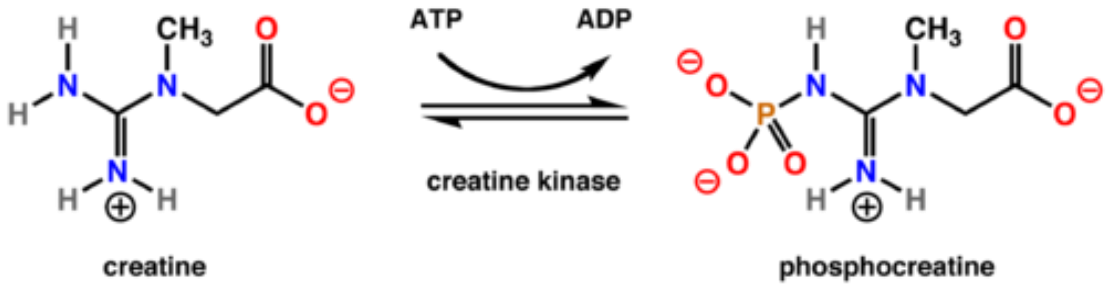
تتم معايرة أنماط التربونين بطريقة الأضداد وحيدة النسيلة وهي طريقة حساسة وقادرة على كشف المقادير القليلة من التربونين المصلي ومع استخدام هذه الطرائق الحديثة للمعايرة فإن ٨٠% من المرضى المصابين بإحتشاء عضلة قلبية يمكن كشف التربونين في مصلهم بعد ثلاث ساعات مقارنة مع الطرائق القديمة والتي تحتاج إلى أكثر من ست ساعات للكشف عن التربونين في المصل [10]

ويستمر ارتفاعه مدة عشرة أيام وهذا مايفيد في التشخيص المتأخر للإحتشاء القلبي مقارنة مع الخمائر الأخرى مثل Ckmb والذي يرتفع باكرا "ولكنه ينخفض بعد حوالي ٣٦-٤٠ساعة من بدء ارتفاعه مما يتيح استخدامه في تشخيص عودة الاحتشاء. [7] .
ولكن لابد من وجود قصة سريرية تتماشى مع احتشاء العضلة القلبية للاستفادة منها في التشخيص وذلك بسبب وجود أسباب أخرى لارتفاع التربونين ومن أهمها:

1. تسرع/بطء النبض ,الحصار القلبي[8] .
2 .تشنج الشرايين الاكليلية .
3.الأمراض الالتهابية (التهاب العضلة القلبية–التهاب التامور–التهاب الشغاف) .
4.قصور القلب الحاد والمزمن .
5.تسلخ الأبهر/أذية الدسام الأبهري .
6.الصمة الرئوية ,ارتفاع التوتر الرئوي الشديد .
7.المراضة الشديدة خاصة عند المرضى السكريين أو القصور التنفسي أو الأنتان الشديد .

Creatine Kinase الكرياتين كيناز

يتواجد داخل سيتوبلازما الخلية ويلعب دورا "هاما "في دخول وخروج الفوسفات من وإلى المتقدرات وتتألف من سلسلتين M,B وتتوزع على الأشكال التالية (MB,MM,BB) .



الشكل (٩) : التفاعل الانزيمي الذي يتواسطه كرياتين كيناز .[9]

تتوزع فعالية النظائر الأنزيمية لل CK في العديد من الأنسجة مع تواجد أكبر لل Ckmb في الأنسجة العضلية القلبية ويتواجد القليل من السلسلة B داخل الأنسجة العضلية الهيكلية.[9]

وتتمكن الطرق المناعية المستخدمة (radioimmunoassay) في كشف هذا المقدار القليل في البلازما عند وجود أذية عضلية هيكلية مؤديا " إلى ارتفاع القيم المطلقة لل Ckmb عند وجود أذية عضلية مرافقة للأذية العضلية القلبية .[10] .



Isoenzyme name	Composition	Present in	Elevated in
CK-1	BB	Brain	CNS diseases brain tumors
CK-2	MB	Heart	Acute myocardial infarction
CK-3	MM	Skeletal muscle	Skeletal muscle diseases

الجدول(٣):توزع النظائر الانزيمية ل كرياتين كيناز حسب تواجدها ومكوناتها وأسباب ارتفاعها . [11]

يبدأ ارتفاع CK بعد ٣-٦ ساعات من حدوث النخر العضلي ويصل إلى ذروته بعد ١٨ -٢٤ ساعة ويعود إلى خط السواء بعد ٣٦-٤٠ ساعة . ويحتاج تشخيص الاحتشاء اعتمادا عليها إلى ارتفاع اكثر من ضعفين مع ارتفاع للجزء المرافق CK mb

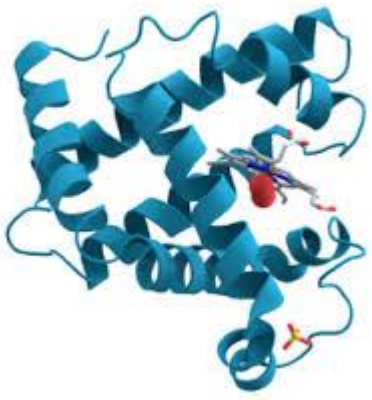
وهناك العديد من الأسباب الأخرى يمكن أن تؤدي إلى ارتفاع ال ck ولكن هذا الارتفاع يتميز بأنه أبطأ من الارتفاع الحاصل بسبب الأذية القلبية وكذلك استمرار الارتفاع يكون لفترة أطول [10]
ومن أهم هذه الأسباب:
1 .أذية العضلات الهيكلية .
2 .أذيات الجملة العصبية المركزية .
3 .أمراض الجهاز الهضمي .
4 .أمراض السبيل البولي .

ويتم الاستفادة من ck كونه أسرع ارتفاعا ″وأقل تكلفة في التوجه الباكر للتمييز بين خناق الصدر والاحتشاء القلبي وكذلك الاستفادة من ckmb في تشخيص تكرر الاحتشاء كونه يعود إلى السواء بشكل أسرع من التربونين ومن

ثم الانتقال لإجراء الاختبارات الأكثر نوعية[12]

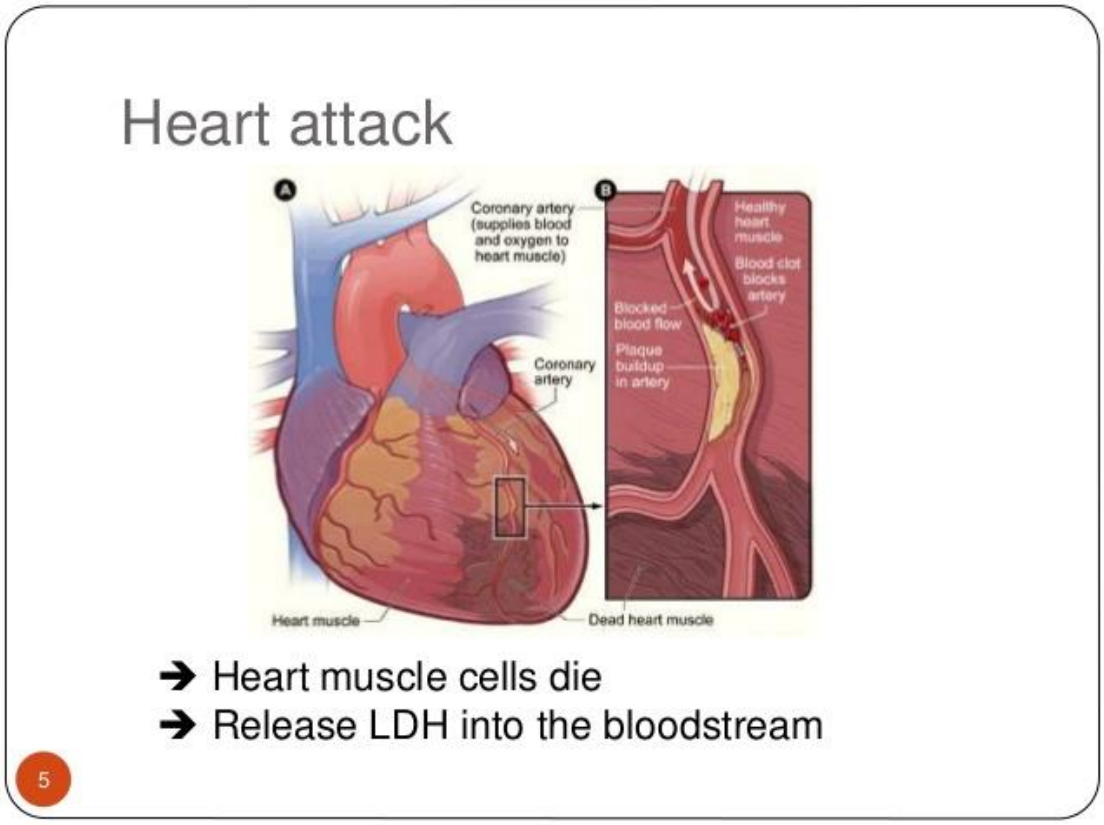
الميوغلوبين :

بروتين ذو وزن جزيئي صغير ١٧١٠٠ موجود في العضلات المخططة والقلب حصرا وتستخدم معايرته في تشخيص ومتابعة علاج الاحتشاء بحالات الخثرة .



الشكل (١٠) جزيء الميوغلوبين .

نازعة هيدروجين اللاكتات :



الشكل (١١) : ارتفاع ال LDH عند تخرب الخلية العضلية القلبية .

حين حدوث نخر في الخلايا القلبية يخرج للدوران النظير الاول خاصة وهذا يؤدي لاختلال النسبة بين LDH1/LDH2 بحيث تقترب من ٠.٧-١ وربما اكبر . هذه التغيرات ذات نوعية تشخيصية تقترب من ١٠٠% .[12, 11]

الدراسة العملية

دراسة معولية طريقة التعطيل بالحرارة لتحديد طراز النظائر الأنزيمية ل LDH في الأذيات القلبية

تمهيد :

تعتبر المعايرات الانزيمية هامة جدا في مقاربة المرضى المصابين بأذيات قلبية وهنا نخص انزيم نازع هيدروجين اللاكتات الذي يعاير مع انزيمات أخرى لدى مرضى الأذيات القلبية ومنها احتشاء العضلة القلبية وخاصة أن نظائره الأنزيمية تبدي توزعا خلويا فريدا وتتمتع بخصائص كيميائية فريدة تمكن من معايرتها بطرق بسيطة وعلمية ولذلك أجريت هذه الدراسة لتقييم معولية معايرة هذه النظائر اعتمادا على حساسيتها للحرارة كموجه قوي للإصابة القلبية و كمساعد في المتابعة والتقييم لتطور الحالة بعد العلاج أو لتقييم النكس حيث تعتبر هذه الطريقة بسيطة وسريعة ولاتحتاج أكثر من الحد الأدنى من التجهيزات المخبرية.

I . هدف البحث :

تجربة إمكانية تطبيق طريقة بسيطة لمعايرة النظير الانزيمي الثابت تجاه الحرارة لنازع هيدروجين اللاكتات LDH ودراسة التغيرات الحاصلة في قيمة LDH بعد حضن العينات الماخوذة من مرضى الأذيات القلبية بدرجة حرارة عالية تصل إلى ٦٣ درجة مئوية . وذلك بهدف التحقق من وجود أهمية عملية لهذه الطريقة كبديل عن الرحلان الكهربائي الذي يتطلب تجهيزات نوعية وهي مكلفة ولأجل التشخيص التفريقي ومتابعة العلاج .

II. أساس البحث :

يوجد أنزيم نازع هيدروجين اللاكتات في كل خلايا وأنسجة الجسم لكنه يتركز بشكل أساسي في العضلات الهيكلية والكبد والكريات الحمر والكلية والرئة والكريات البيضاء ،وهو أنزيم يساعد في تحويل السكر إلى قدرة لكي تستفيد منه الخلايا .

يختلف توزع هذه النظائر حيث :

LDH 1 يغلب في القلب والكريات الحمر.

LDH 2 يغلب في الكريات البيض .

LDH 3 يغلب في الرئة .

LDH 4 يغلب في الكلية ، المشيمة والبنكرياس .

LDH 5 يغلب في الكبد والعضلات .

لذلك فمعايرة ال LDH الكلية غير مجدية بشكل كبير في التعرف على نمط الأذية الخلوية ومنشئها .. وبالتالي فإن معرفة النظير الانزيمي المفرد مهم و يغني النوعية التشخيصية لل LDH .

يمكن تفريق نظائر ال LDH عن بعضها بعدة طرق :

١-الرحلان الكهربائي .

٢-استخدام ركازة معينة .

٣-التثبيط بالحرارة أو اليوريا .[13]

الجدول (٤). القيم الطبيعية لنظائر LDH [2]

	الكلي %
LD1	**14-26**
LD2	**29-39**
LD3	**20-26**
LD4	**8-16**
LD5	**6-16**

في مؤسسات الرعاية الصحية لدينا قلما يتم الانتباه إلى LDH ونظائرها في تشخيص ومتابعة مرضى احتشاء العضلة القلبية وسواها من الامراض الشائعة والهامة وخاصة بالنسبة ل LDH 1 واستخدامه كواسم في العديد من السرطانات "كسرطان الخصية ".[2]

على حد علمنا لايوجد في أي مركز من المراكز العلمية الجامعية في بلدنا تصنيف أو معايرة انظائر LDH بالرحلان الكهربائي أو غيرها من طرق التثبيط المختلفة لذلك في بحثنا هذا سنحاول استخدام طريقة بسيطة وغير مكلفة لتفريق النظائر الثابتة وغير الثابتة بالحرارة وتبيان النتائج على المرضى .

III . المرضى والطرق :

أجريت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة Cross - Sectional على ٧٥ مريض من المراجعين لمستشفى المواساة الجامعي بدمشق وذلك خلال الفترة الممتدة من ٢٠١٣/١٢/١ لغاية ٢٠١٤/١٢/١، بالاضافة الى ٢٥ عينة شاهد طبيعي.

مجموعة الدراسة : اشتملت الدراسة كلا" من :

المرضى المقبولين في شعبة أمراض القلب في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق والذين راجعوا المشفى بسبب ألم صدري وتغيرات تخطيطية في تخطيط

القلب الكهربائي ثبت أنها ناجمة عن احتشاء عضلة قلبية أو خناق صدري غير مستقر وترافق مع ارتفاع في قيم أنزيم نازع هيدرجين اللاكتات .

تم استبعاد مجموعة المرضى التالية من الدراسة :

المرضى الذين لديهم ارتفاع في قيم أنزيم نازع هيدرجن اللاكتات والمقبولين في الشعبة القلبية والذين تبين من خلال إضبارة المريض أن لديهم أمراضا مشتركة "أمراض كبدية أو سرطانات ربما تعتبر سبباً لارتفاع قيم الأنزيم أو انحلال دموي داخل وعائي أو في العينة المقاسة والذي قد يسبب ارتفاعا في قيم النظير الاول LDH1 .

قسم المرضى إلى مجموعتين (تم تصنيفهم وفق التشخيص الموضوع من قبل الأطباء السريريين في الشعب المقبولين فيها):

١. المجموعة الأولى : المصابون باحتشاء عضلة قلبية وعددهم ٤٠.

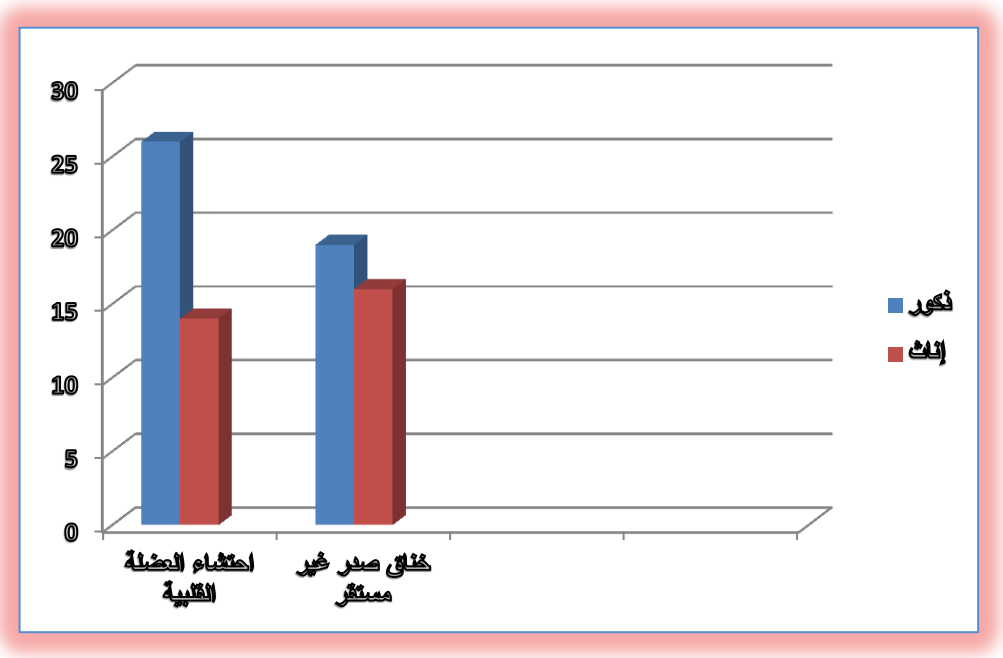
٢. المجموعة الثانية : المصابون بخناق صدري غير مستقر وعددهم ٣٥.

تضمنت المجموعة الأولى : ٤٠ مريضا (٢٦ ذكور و ١٤ إناث)

تضمنت المجموعة الثانية ٣٥ مريضا (١٩ ذكور و ١٦ إناث)

الجدول (٥). توزع الحالات حسب الجنس

المرض	ذكور	إناث
احتشاء العضلة القلبية	٢٦	١٤
خناق صدر غير مستقر	١٩	١٦



الشكل (١٢) : مخطط توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الجنس .

نلاحظ من الجدول أن نسبة الذكور الذين دخلو في الدراسة والمصابين باحتشاء عضلة قلبية هي ٦٥% مقابل ٣٥% إناث بينما نسبة الذكور الذين دخلوا في

الدراسة والمصابين بخناق صدر غير مستقر ٥٤.٢% مقابل ٤٥.٧% وهذه النسب لا تؤثر على نتيجة الدراسة لكنها وضعت لأغراض إحصائية .

الجدول (٦). توزع الحالات حسب العمر

المرض	العمر
احتشاء عضلة قلبية	٥٠-٦٨
خناق صدر غير مستقر	٤٥-٦٥

نلاحظ من الجدول أن متوسط أعمار المرضى الذين دخلوا في الدراسة والمصابين باحتشاء عضلة قلبية هو ٥٩ سنة ومتوسط أعمار المرضى المصابين بخناق صدري غير مستقر هو ٥٥ سنة .

- **لا يؤثر هذا التوزع العمري على نتائج الدراسة وهنا نؤكد على المرضى المسنين حيث تم التأكد من عدم إصابتهم بحالات مرضية مرافقة ترفع قيم أنزيم نازع هيدرجين اللاكتات ولذا فإن هذه القيم وضعت بغرض إحصائي.**

آلية العمل

تمت الدراسة في مخبر مستشفى المواساة الجامعي بعد أخذ موافقة المرضى.

تم سحب عينات الدم على انابيب تحتوي على الهيبارين وإجراء المعايرة باتباع الخطوات التالية:

١- تثفيل عينات الدم
٢- تقسيم المصل الطافي في كل عينة الى كوفيتين.
٣- معايرة فعالية الأنزيم في الكوفيت الأول لكل عينة مباشرة.
٤- معايرة فعالية الأنزيم في الكوفيت الثاني لكل عينة بعد حضنه مدة نصف ساعة في محم مائي بدرجة حرارة٦٣ درجة مئوية.

بالرغم من ان المحم يعاير حرارته تلقائيا عند تحديد تحديد درجة الحرارة المطلوبة، تم التأكد من حرارته باستخدام ميزان حرارة زئبقيٍ.

طريقة المعايرة:

طريقة المعايرة باستخدام جهاز human auto analyser 300:

LDH SCE mod اختبار الأمواج فوق البنفسجية

نازع هيدرجين اللاكتات (EC1.1.1.27)

الطريقة

طريقة معدلة اعتماداً على توصيات اللجنة الاسكندنافية لدراسة الأنزيمات (SCE)

المبدأ

ارجاع البيروفات الى لاكتات والذي يترافق بأكسدة ال NADH إلى NAD ويقاس متوسط تغير الامتصاص الناتج عن أكسدة ال NADH في الدقيقة الواحدة ويضرب بعامل ١٠٠٨٠

Pyruvate + NADH + H+→LDH→ Lactate + NAD+

المقايسة

- **طول الموجة: ٣٤٠ نانومتر.**
- **درجة الحرارة: ٣٧ درجة مئوية.**

نسخن الكواشف والأنابيب لدرجة الحرارة المرغوبة، والتي يجب الحفاظ عليها مستمرة (± ٠.٥) طوال مدة الاختبار. [13]

الإجراء

نسكب في الأنابيب	٣٧ درجة مئوية	
العينة الدارئة	3 مكرولتر 300 مكرولتر	
نمزج، نحضن مدة ١-٥ دقيقة، بدرجة ٣٧ درجة مئوية		
الركيزة		٢٥٠ مكرولتر
نمزج، نقرأ الامتصاص بعد دقيقة واحدة وبنفس الوقت نشغل ساعة الإيقاف. نقرأ الامتصاص مجدداً بدقة بعد ١، ٢ و٣ دقيقة.		

الحساب

باستعمال قراءات الامتصاص نحسب تغير الامتصاص الوسطي بالدقيقة (ΔA/min)

نحسب فعالية LDH في العينة بضرب ΔA/min باستعمال العوامل التالية :

	٣٤٠ نانومتر
وحدة/لتر (U/L)(٢٥,٣٠ درجة مئوية) = ΔA/min ×	١٠٠٨٠

ميزات الإجراء

خطياً

عندما يزيد تغير الامتصاص بالدقيقة عن ٠.١٥٠ عند طول موجة ٣٣٤، ٣٤٠ نانومتر أو ٠.٠٧٠ عند ٣٦٥ نانومتر، نمدد ١.٠ مل من العينة مع ٠.٩ مل محلول ملحي ٠.٩% ونكرر القياس باستعمال هذا التمديد.

نضرب النتيجة ب ١٠.

القيم المرجعية

درجة الحرارة	٣٧	
البالغين (وحدة/لتر)	١٦٠ - ٣٨٠	
الرجال (وحدة/لتر)		
النساء (وحدة/لتر)		
الأطفال (وحدة/لتر) (حتى ١٢ شهر)	حتى ٥٠٠	

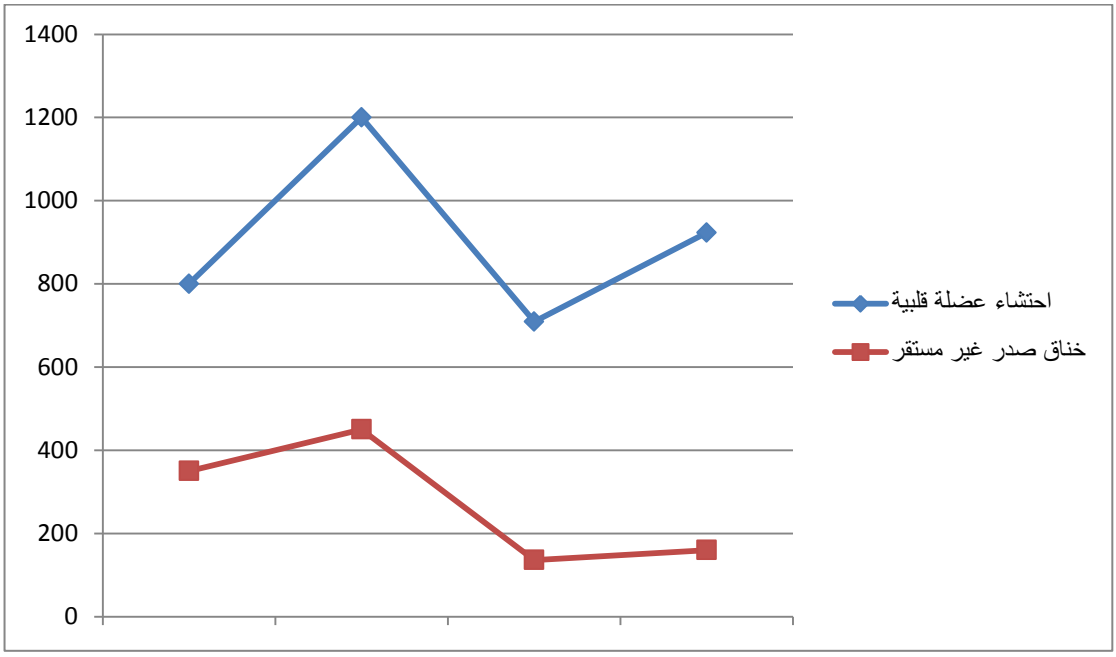
IV . النتائج :

الجدول (٧). مقارنة لقيم LDH قبل وبعد التثبيط بالحرارة في المجموعات المرضية

المرض	LDH قبل الحضن	LDH بعد الحضن نصف ساعة بدرجة ٦٣ مئوية	نسبة التثبيط "ما تم إزالته من " LDH
احتشاء العضلة القلبية	١٢٠٠-٨٠٠	٩٢٣-٧٠٩	٣٠-٢٠ %
خناق صدر غير مستقر	٤٥٠-٣٥٠	١٦٠-١٣٦	٦٥-٥٥ %

الجدول (٨) مقارنة لقيم LDH قبل وبعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة في مجموهة الشاهد .

العينة	LDH قبل الحضن	LDH بعد الحضن بنصف ساعة بدرجة ٦٣ مئوية	نسبة التثبيط "ما تم إزالته من " LDH
الشاهد	٣٨٠-١٦٠	١١٥-٥٩	%٧٠-٦٠



الشكل (١٣): مخطط مقارنة قيم نازع هيدروجين اللاكتات قبل وبعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة في مجموعتي الدراسة

V. المناقشة

يحتفظ انزيم نازع هيدروجين اللاكتات المتواجد في جميع خلايا الجسم بتوزع معين لنظائره في النسج المختلفة .تم إثبات هذا التوزع بالرحلان الكهربائي و تم التعبير عنه بنسب مئوية مختلفة تراوحت بين ١٤-٢٦% للنظير الأول LDH 1 و٦-١٦% للنظير الخامس .[13]

ترافق الاختلاف بالنسبة المئوية لنظائر LDH مع اختلاف بثباتيتها تجاه الحرارة فبينما يعتبرالنظيران الأول والثاني مقاومين للحرارة ،يعتبر النظيران ا لخامس والرابع حساسين للحرارة ، وهذا ما توصل إليه Kalpaxis و Giannoulaki حيث قاما بحضن المصل بدرجات حرارة من ٠-٦٣ لمدة نصف ساعة وثم الرحلان الكهربائي وسجّلا ترتيب الثباتية تجاه الحرارة كما يلي :
LDH1>LDH2>LDH3>LDH5>LDH4 [15]

أجريت دراستنا على مجموعة الشواهد والبالغ عددهم ٢٥ شخصا . تمت معايرة LDH لديهم وترواحت القيم بين ١٦٠-٣٨٠ (وسطيا ٢٧٠ وحدة / ليتر).

ثم تمت معايرة الانزيم بعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة ولوحظ انخفاض في القيمة الكلية لأنزيم LDH مع نسبة تثبيط وسطية ٦٥ % وهذا يتوافق مع القيم المرجعية للنظائر الانزيمية حيث تتثبط فعالية النظائر الانزيميةالثاني، الثالث ، الرابع والخامس عند تجاوز درجة ٦٣ مئوية عدا النظير الاول LDH 1 الذي يحتفظ بفعاليته [1]

بالنسبة لمجموعة المرضى :

نلاحظ من الجدول أن المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية كانت لديهم قيم LDH تتراوح بين ٨٠٠-١٢٠٠ وحدة / لتر(وسطيا ١٠٠٠ وحدة/لتر).

تمت معايرة الانزيم بعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة ولوحظ انخفاض في القيمة الكلية لأنزيم LDH مع نسبة تثبيط وسطية ٢٥ % وهذه يتوافق مع الحقيقة المتمثلة بارتفاع النظير الانزيمي الاول في احتشاء العضلة القلبية وبقاء فعاليته وحدها ثابتة حتى الدرجة ٦٣ مئوية .

نلاحظ من الجدول أن المرضى المصابين بخناق صدر غير مستقر كانت لديهم قيم LDH تراوح بين ٣٥٠-٤٥٠ وحدة/ لتر (وسطيا ٤٠٠ وحدة /لتر).

تمت معايرة الانزيم بعد الحضن بدرجة حرارة ٦٣ مئوية لمدة نصف ساعة ولوحظ انخفاض في القيمة الكلية لأنزيم LDH مع نسبة تثبيط وسطية ٦٠% وهذا يتوافق مع الحقيقة المتمثلة بالتوزع الطبيعي نسبيا للنظائر الانزيمية عند مرضى خناق الصدر غير المستقر.

	القيمة الوسطية ل LDH	نسبة التثبيط بعد الحضن نصف ساعة بدرجة ٦٣ مئوية	قيمة LDH
الشاهد	٢٧٠	%٦٥	٨٧
مرضى احتشاء العضلة القلبية	١٠٠٠	%٢٥	٨١٦
مرضى خناق الصدر غير المستقر	٤٠٠	%٦٠	١٤٨

الجدول (٩) : مقارنة بين الشاهد والمجموعات المرضية قبل وبعد الحضن .

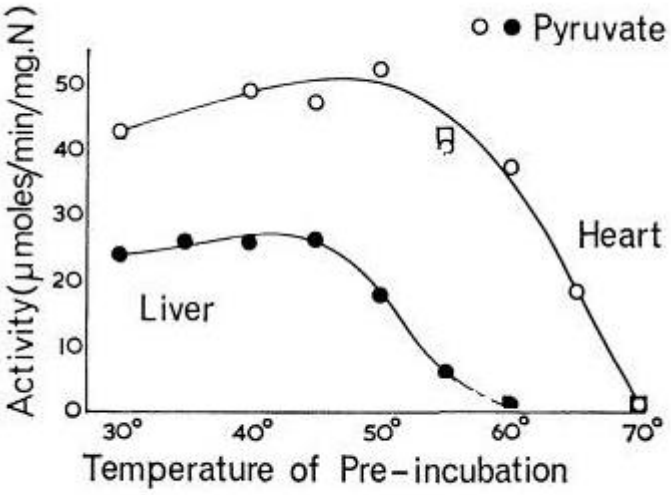
الدراسات المقارنة :

Dimitrios and elefteria عام (١٩٨٩) :

درس هذان العالمان ثباتية نظائر LDH تجاه الحرارة حيث تم حضن مصل المرضى بدرجات حرارة مختلفة لمدة نصف ساعة قبل اجراء الرحلان الكهربائي .

من المهم ملاحظة أن النظير الانزيمي الاول يحتفظ بفعاليته رغم تجاوز الحرارة للدرجة ٦٠مئوية . عندما ترتفع الحرارة متجاوزة الدرجة ٢٠مئوية تبدأ النظائر بفقدان فعاليتها بدءا من LDH 4 " النظير الانزيمي الاكثر تأثرا بالحرارة ".

نلاحظ من المخطط أنه بدرجة حرارة ٦٠ مئوية حافظ النظير الانزيمي الاول على فعاليته ثم يبدأ بفقدان فعاليته ويحتفظ لما يقارب ٧٥ % من فعاليته .وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا



الشكل (١٤) :مقارنة نسبة تثبيط LDH1 و LDH 5 عند الحضن بدرجات حرارة مختلفة [4].

دراسة اجريت في جامعة اصفهان في ايران عام ٢٠٠٩

عنوان الرسالة :

. Evaluation of total-LDH / heat resistant- LDH ratio in patients with acute myocardial infarction and unstable pectoral angina

ملخص :

الغاية من هذه الدراسة تقييم لنسبة لاكتات ديهيدروجيناز الكلي/ النظير الانزيمي المقاوم للحرارة " LDH 1 "

TOTAL LDH / HEAT RESISTANT LDH

في مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ومرضى خناق الصدر غير المستقر المقبولين في مشفى هامدان في وحدة العناية القلبية .

تمت دراسة ٢٢٠مريضا متوقع اصابتهم باحتشاء قلب MYOCARDIAL INFARCTION أو خناق صدر غير مستقر UNSTABLE ANGINA موزعين كما يلي :

١١٠ مريض احتشاء قلب

١١٠ مريض خناق صدر غير مستقر .

تمت معايرة المستوى المصلي ل LDH الكلي و كذلك النظير الانزيمي LDH 1 خلال ٢٤ -٤٨ ساعة بعد قبولهم بالمشفى .

أظهرت الدراسة مايلي :

LDHالكلي / LDH الثابت للحرارة في مرضى الاحتشاء كانت ١.٢٧

LDHالكلي / LDH الثابت للحرارة في مرضى الخناق كانت ٢.٥١

بينت هذه الدراسة أن هذه النسبة عندما تتناقص فهي تترافق مع زيادة خطورة الاحتشاء . [14]

لم يلاحظ أية علاقة لهذه النسبة بالعمر ، الجنس ، أونمط الاحتشاء . كنتيجة لذلك فإن اعتماد نسبة LDHالكلي إلى LDH 1 يمكن اعتمادها كطريقة لتأكيد حدوث الاحتشاء وهي طريقة بسيطة يمكن اعتمادها اذا لم تكن الاختبارات المؤكدة الاخرى متاحة .

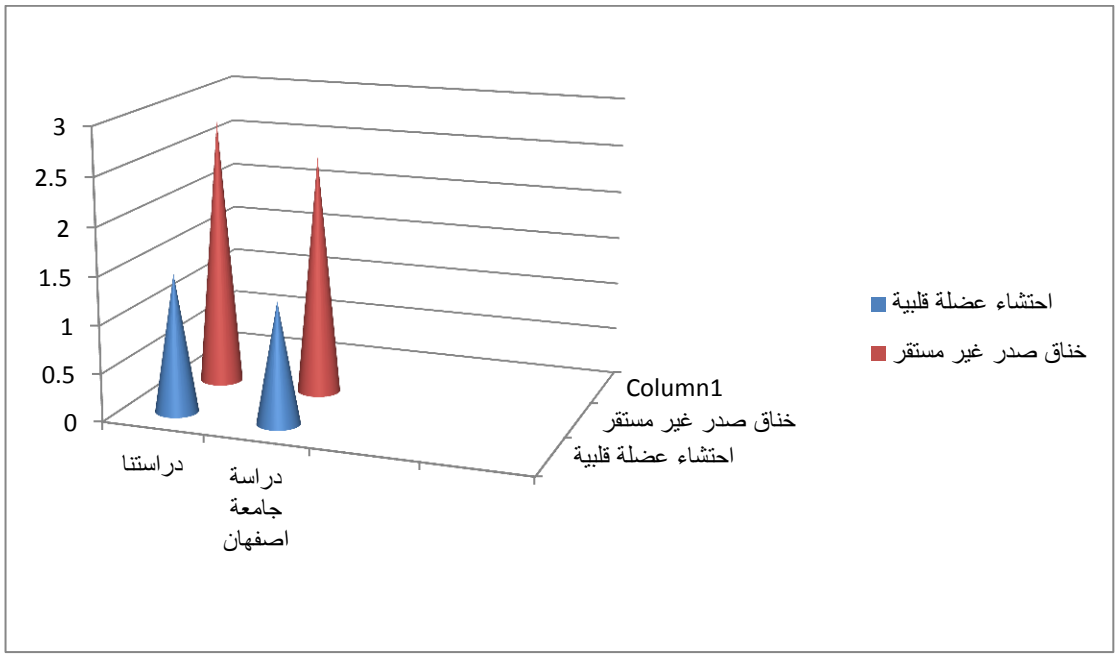
بالمقارنة مع دراستنا

وعند حساب النسبة LDHالكلي / LDH الثابت للحرارة لدى مرضى الاحتشاء في دراستنا كانت هذه النسبة تتراوح بين ١.٣٥-١.٥٥ (وسطيا ١.٤٥) .

وعند حساب النسبة LDHالكلي / LDH الثابت للحرارة لدى مرضى الخناق في دراستنا كانت هذه النسبة تتراوح بين

٢.٧-٢.٩ (وسطيا ٢.٨).

وهذا ما يتوافق الى حد كبير مع نتائج دراستنا .



الشكل (١٥) : مقارنة دراستنا بدراسة جامعة اصفهان

II. دراسة قام بها Weidner N عام (١٩٨٣) :بعنوان :

Laboratory diagnosis of acute myocardial infarct: usefulness of determination of lactate dehydrogenase (LDH)-1 level and of ratio of LDH-1 to total LDH

ملخص:

أن التطور المتتابع والمؤدي لاكتشاف ضد موجه لتحت الوحدة M لنازعة هيدروجين اللاكتات LDH سمح بالعزل السريع ومقايسة LDH 1 .[11]

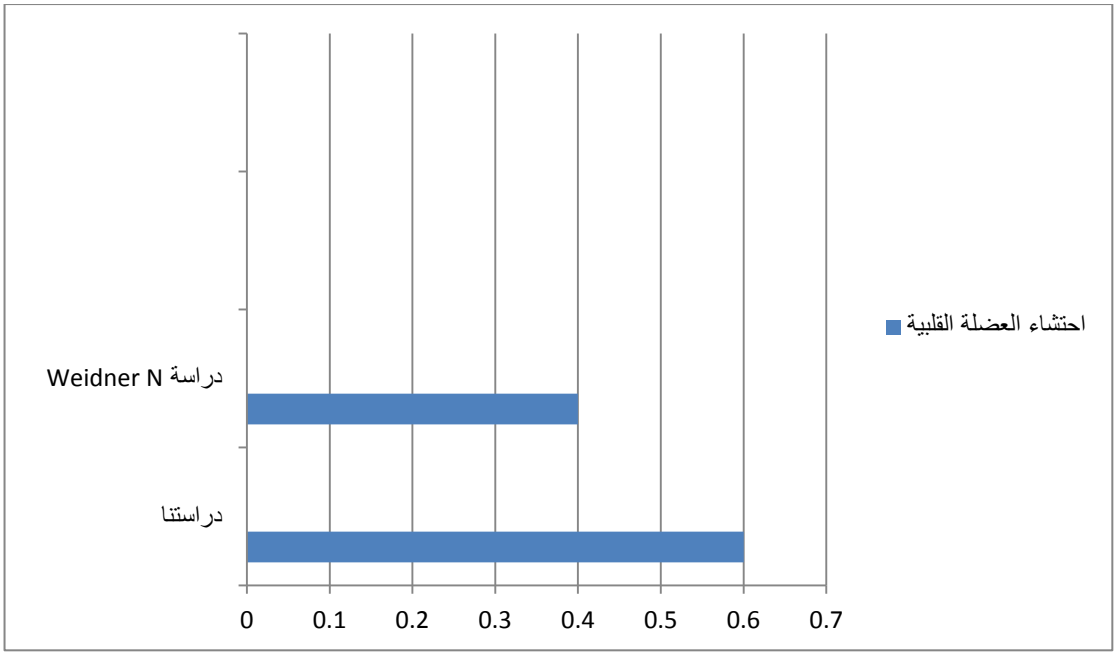
أجريت هذه الدراسة على ١٠١ مريضا تم قبولهم في المشفى لاشتباه باصابتهم باحتشاء عضلة قلبية AMI .

عيارات LDH كانت مرتفعة ، و النسبة LDH1/TOTAL LDH كانت ٠.٤ أو أكثر خلال سير المرض عند ٩٣% من المصابين باحتشاء عضلة قلبية .

درست هذه النسب خلال ٢٤ ساعة بعد ظهور الاعراض وكانت ثابتة خلال ٧-١٤ يوم.

وبالتالي فإن معايرة ال LDH 1 والنسبة LDH1/TOTAL LDH يمكن اعتبارها طريقة مفيدة في التشخيص المخبري لاحتشاء العضلة القلبية .

بالمقارنة مع دراستنا وبحساب النسبة LDH1/TOTAL LDH لدى مرضى الاحتشاء كانت النسبة ٠.٦٦ .



الشكل (١٦): مقارنة دراستنا بدراسة Weidner N

تتقارب هذه النتائج مع نتائج دراستنا حيث أن هذه النسبة LDH1/TOTAL LDH عندما تقارب 0.4 فهي تشير إلى أن النظير الاول هو المسيطر في احتشاء العضلة القلبية .

الخلاصة:

إن مصل المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية والذين لديهم ارتفاع في قيم النظير الاول لنازعة هيدروجين اللاكتات ثابت تجاه الحرارة التي تصل الى ٦٣ مئوية ويحتفظ ال LDH بقيم مرتفعة دلالة على سيطرة النظير الاول لديهم . في حين أن مرضى الخناق كانت لديهم نسبة تثبيط تتناسب مع الحقيقة المتمثلة ببقاء الفعالية الانزيمية ل Ldh ضمن الطبيعي وبالتالي بشكل يتناسب مع النسب المئوية لنظائر LDH .

إذا" و وفق نتائج التثبيط الحراري يمكننا التوجه بشكل مبدئي إلى طبيعة الاذية القلبية حيث لايتبقى في الاحتشاء سوى النظير الاول المسيطر كونه الوحيد الثابت لحرارة ٦٣ مئوية .

☒ التوصيات:

١. رغم أن الرحلان الكهربائي هو حالياً الطريقة المرجعية لفصل النظائر الأنزيمية لكنه يحتاج وقتاً وتجهيزات (كلفة عالية) لذا تعتبر طريقة التثبيط بالحرارة طريقة سهلة وعملية وسريعة ويمكن إجراؤها في أبسط المخابر ودون الحاجة لتجهيزات نوعية لذا نوصي بتطبيقها في مخابرنا وخاصة الإسعافية منها.[13]

٢. يمكن الاستفادة من هذه الطريقة من الناحية التشخيصية حيث يرتفع كل نظير أنزيمي بشكل نوعي تقريباً في إصابات عضوية محددة حيث يرتفع النظير الأنزيمي الاول في احتشاء العضلة القلبية .

٣. طريقة مخبرية تفيد عند صعوبة اجراء الرحلان الكهربائي لتحديد النظير الأنزيمي في مجموعة الدراسة.

٤. فائدة هذه الطريقة في متابعة مرضى الأورام خاصة عندما يتعلق الامر بالتفريق بين الاورام المختلفة و مراقبتها.

المراجع :

1- BAARDMAN,T;HERMENS,W.TH;LENDERINK,T;MOLHOEK ,G.P; GROLLIER,G;PFISTERER,M;and SIMOONS,M.L.Differential effects of tissue plasminogen activator and streptokinase on infact size and on rate of enzyme release:influence of early infarct related artery patency.European Heart Journal ,volume 17, number 2,Pp.237-246,1996.

2- VAN DER LAARSE ,A;HERMENS,WT; HOLLAAR,L; WILLEMS,G.M;et al. Assessment of myocardial damage in patients with acute myocardial infarction by serial measurement of serum alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase levels. AM HEART J.1984 FEB; 107 (2):248-260.

.

3- JASWAL, T .S; MEHTA, H.C; GUPTA, V; SINGH, M; SINGH ,S. Serum lactate dehydrogenase in diagnosis of megaloblastic anaemia . Indian J Pathol Microbial. 2000 Jul, 43(3):325-329.

4- ROTENBERG,Z; WEINBERGER,I; DAVIDSON,E; FUCHS,J;HARELL,D;AGMON,J. Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns in serum of patients with metastatic liver disease.
Clin Chem.1989 may, 35 (5):871-873

5- Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. Eur J Haematol 2010; 85: 114-19.

6- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-71.

7- Alpert JS, Thygeson K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. J Am Coll

Cardiol 2000; 36: 959-69.

8- Caragher, TE, et.al., "Long-Term Experience With an Accelerated Protocol for Diagnosis of Chest Pain," Archives of Pathology and Laboratory Medicine, Vol. 124, October, 2000,
1434–1439.

9- Saenger A. A tale of two biomarkers: the use of troponin and CK-MB in con-temporary practice. Clin Lab Sci 2010;;23(3):134-40.

10- Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Byrne JA, Thomas MR. Cardiac troponin T and I and creatine kinase – MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2003;92: 285-93
.

11- Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: an update. Ang 2005;;56(6):677-91

12-WROBLEWSKI F, ROSS C, GREGORY K. Isoenzymes and myocardial infarction. N Engl J Med. 1960 Sep 15;263:531–536

13-Dimitrios L Kalpaxis and Elefteria E Giannoulki.Partial characterization of an abnormal lactate dehydrogenase isoenzymes ,LDH 1ex,in serum from a patient with hepatocellular carcinoma .CLIN.CHEM.35/5,844-848 (1989).

14- Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease. Am Heart J 2010;;160(4):583-594.