

Perbandingan Kadar Laktat Dehidrogenase pada Asites yang disebabkan Kanker Ovarium dengan Asites Nonmaligna (Laporan Pendahuluan)

A.F. TANGDIALLA
ANDRIJONO
J. PRIHARTONO

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Tujuan: Membuktikan manfaat pemeriksaan kadar LDH untuk membedakan asites maligna dengan asites nonmaligna.

Tempat: Kamar operasi ginekologi bedah pusat RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, poliklinik Penyakit Dalam dan ruang perawatan Penyakit Dalam IRNA B RSUPNCM, Jakarta.

Bahan dan cara kerja: Analisis potong lintang dengan membandingkan kadar LDH dalam asites kanker ovarium dengan kadar LDH dalam asites nonmaligna. Diambil sampel cairan asites pasien kanker ovarium dan asites pasien bukan kanker dengan cara paracentesis/aspirasi saat operasi sebanyak 10 cc. Pada asites yang terkumpul, dilakukan pemeriksaan kadar LDH dengan cara enzimatik.

Hasil: Data kadar LDH diperoleh dari 17 pasien kanker ovarium (delapan kasus stadium IA, 3 kasus stadium IB, 1 kasus stadium IC, dan 5 kasus stadium IIIC; delapan puluh dua persen dari kasus merupakan adenokarsinoma, sisanya 12% kasus jenis sel granulosa dan 6% kasus dengan germ cell) dan 9 pasien bukan kanker (empat kasus sirosis hepatitis, 2 kasus gagal jantung, 1 kasus peritonitis tuberkulosis dan 2 kasus kista jinak ovarium) dengan karakteristik kelompok usia terbanyak 30 - 50 tahun. Didapatkan kadar LDH asites pada pasien kanker ovarium lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kadar LDH asites pasien bukan kanker ($p < 0,05$). Namun demikian tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar LDH dengan stadium kanker ovarium. Pada penelitian ini juga dapat dilihat bahwa kadar LDH asites pada kanker ovarium jenis germ cell (disgerminoma) sangat tinggi (3998,0 U/L) dibandingkan pada jenis adenokarsinoma (1640,1 U/L) dan jenis granulosa (269,0 U/L). Namun karena jumlah kasus kanker ovarium jenis germ cell dan granulosa pada penelitian ini sangat sedikit sehingga tidak dilakukan uji analisa. Kadar LDH asites juga dihubungkan dengan skor keganasan menurut Gatot Purwoto (empat kasus dengan skor keganasan 6, 11 kasus dengan skor keganasan 8, dan 2 kasus dengan skor keganasan 10) namun secara deskriptif tidak menunjukkan adanya korelasi.

Kesimpulan: Pada penelitian ini didapatkan kadar LDH pada asites yang disebabkan kanker ovarium lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan asites nonmaligna, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar LDH asites dengan stadium kanker ovarium. Didapatkan kadar LDH asites yang sangat tinggi pada kanker ovarium jenis histopatologi *germ cell* (disgerminoma), namun belum dibuktikan secara statistik.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-2: 116-20]

Kata kunci: laktat dehidrogenase, asites, kanker ovarium

Objective: To prove the efficacy of LDH level measurement in order to differentiate between malignant and non malignant ascites.

Setting: RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Material and method: Cross sectional analysis by comparing LDH level in ascites of ovarian cancer with LDH level in non malignant ascites. Ascites sample collected from ovarian cancer patient and non cancer patient by paracentesis or aspiration during operation about 10 cc and measured the LDH level by enzymatic method.

Results: LDH level from 17 ovarian cancer patient (8 cases stage IA, 3 cases stage UB, 1 case stage IC, and 5 cases stage IIIC; 82% from cases is adenocarcinoma, 12% is granulosa cell and 6% germ cell tumors), and 9 cases of non cancer patient (4 cases hepatic cirrhosis, 2 cases with heart failure, 1 case tuberculosis peritonitis and 2 cases benign ovarian tumor) with characteristic most age 30 - 50 years old. LDH level in ovarian cancer patients is significantly higher than non cancer ($p < 0,05$). But there is no significant relationship between LDH level with ovarian cancer stage. In this research there is high level of LDH from germ cell tumour (disgerminoma) (3998.0 U/L) compare with adenocarcinoma (1640.1 U/L) and granulosa cell (269.0 U/L). But because there is insufficient cases of germ cell and granulosa cell in this research, the analytical study is not done. There is no correlation between LDH level with Gatot Purwoto malignant scoring system.

Conclusion: The LDH level in ovarian cancer is significantly higher than non malignant ascites, but there is no significant relationship between LDH level in ascites and stage of cancer. The LDH level in ascites is very high from germ cell type, but not proven statistically.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-2: 116-20]

Keywords: lactat dehydrogenase, ascites, ovarium cancer

PENDAHULUAN

Asites dapat menimbulkan masalah diagnostik. Penyebabnya sangat bervariasi, namun sebagian besar disebabkan sirosis hepatitis (80%), diikuti dengan malignansi pada 10% kasus, gagal jantung pada 5% kasus, tuberkulosis pada 2% kasus dan sisanya 3% disebabkan oleh penyakit lain.^{1,2} Hampir 20% dari seluruh kasus dengan asites yang dikarenakan malignansi mempunyai tumor primer yang tidak diketahui.³

Jika sel neoplasma dapat teridentifikasi pada cairan asites, maka terminologi asites maligna dapat digunakan.¹ Namun demikian, usaha untuk membedakan secara mudah antara asites maligna dan nonmaligna tidak selalu memungkinkan, sehingga menyebabkan penatalaksanaan kasus yang salah.^{4,5} Sejauh ini tidak ada tes laboratorium yang benar-benar dapat membedakan antara asites maligna dengan nonmaligna. Pemeriksaan sitologi untuk mencari sel-sel maligna, meskipun spesifisitasnya tinggi (91 - 100%) namun hasil positif hanya pada 40 - 60% dari kasus.⁶

Laktat dehidrogenase (LDH) adalah salah satu enzim golongan oksireduktase yang mengkatalisis rangkaian reaksi glikolisis.^{7,8} Pengukuran kadar Laktat dehidrogenase yang terdapat pada sel-sel jaringan tubuh, mungkin dapat berguna untuk membedakan asites maligna dan nonmaligna karena pada sel kanker didapatkan kadar LDH intrasel yang tinggi,^{9,10} sehingga saat sel lisis akan mengeluarkan LDH ke dalamnya, dan diperkirakan peningkatan kadarnya dapat dideteksi pada cairan asites.⁶

METODOLOGI

Rancangan penelitian ini bersifat analisis potong lintang dengan membandingkan kadar LDH dalam asites kanker ovarium dengan kadar LDH dalam asites nonmaligna. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Penelitian berlangsung bulan Mei 2007 sampai dengan Oktober 2007. Populasi penelitian adalah semua pasien yang menderita asites yang datang ke RSUPNCM dengan kelompok asites maligna adalah perempuan yang menderita kanker ovarium dan kelompok asites nonmaligna adalah perempuan yang menderita sirosis hepatitis, atau gagal jantung, atau peritonitis TB, atau hipoalbumin karena penyebab lain.

Kriteria penerimaan pada penelitian ini adalah belum mendapatkan pengobatan untuk penyakitnya dan bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria penolakan adalah menderita penyakit kega-

nasan lain atau peminum alkohol, pengguna narkoba, pengguna aspirin, pengguna procainamide.

Dengan menggunakan rumus besar sampel untuk membandingkan dua kelompok numerik tidak berpasangan didapatkan jumlah sampel minimal adalah 20 pasien untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive*.

Pengumpulan data dilakukan sejak subjek penelitian datang berobat atau sejak dirawat. Pengambilan sampel cairan asites pasien dilakukan dengan cara paresintesis/aspirasi saat operasi sebanyak 10 cc. Pada asites yang terkumpul, dalam satu jam dilakukan pemeriksaan kadar LDH dengan menggunakan kit LDH Roche®. Metode pengukuran kadar LDH dengan cara enzimatis, prinsip pengukuran yaitu LDH mengatalisis konversi piruvat menjadi laktat; NADH dioksidasi menjadi NAD pada proses tersebut. Berkurangnya jumlah NADH secara langsung menggambarkan besarnya aktivitas LDH dan diukur dengan menggunakan *photometry*. Data kadar LDH yang didapat diolah dengan komputer menggunakan program SPSS (*Statistical product and service solutions*) untuk mengetahui nilai rerata kadar LDH asites kelompok kasus dan kontrol. Batas kemaknaan (p) yang dipakai adalah $<0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan sampel total 17 pasien yang memenuhi kriteria kelompok kasus dan 9 pasien yang memenuhi kriteria kelompok kontrol, karena kendala waktu dan sumber daya. Jumlah tersebut belum memenuhi jumlah sampel minimal pada penelitian ini yaitu 20 pasien pada masing-masing kelompok, sehingga hasil penelitian ini adalah suatu laporan pendahuluan. Data yang didapatkan masih dapat dianalisis secara statistik namun dengan kesalahan tipe II menjadi 20%.

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik dari subjek penelitian yang ikut dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p>0,05$) antara kedua kelompok penelitian kecuali dalam hal keluhan penurunan berat badan.

Pada kriteria kelompok umur terbanyak adalah dari kelompok umur 30 - 50 tahun (dengan rata-rata umur pada kelompok kasus adalah 43 tahun). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa walaupun puncak insiden kanker ovarium terjadi pada usia 56 - 60 tahun, namun kemungkinan tumor primer epitelial akan menjadi

Tabel 1. Sebaran karakteristik subjek menurut kelompok penelitian

Karakteristik	Kanker ovarium		Bukan kanker		Nilai p*
	Jumlah (n = 17)	Frekuensi	Jumlah (n = 9)	Frekuensi	
Kelompok Usia					
>50 th	3	17,6	4	44,4	0,188
30 - 50 th	13	76,5	5	55,6	
<30 th	1	5,9	0	0	
Perut membesar					
Ya	17	100	9	100	-
Tidak	0	0	0	0	
Nyeri perut					
Ya	13	76,5	6	66,7	0,661
Tidak	4	23,5	3	33,3	
Penurunan berat badan					
Ya	14	82,4	3	33,3	0,028
Tidak	3	17,6	6	66,7	

* Uji Mutlak Fisher

keganasan invasif pada pasien di atas 40 tahun adalah satu dari tiga.¹¹

Pada kelompok kasus, diagnosis kanker ovarium dan stadiumnya (menurut FIGO) ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi. Dari 17 pasien kanker ovarium, terdapat 8 kasus stadium IA (47%), 3 kasus stadium IB (18%), 1 kasus stadium IC (6%), dan 5 kasus stadium IIC (29%). Delapan puluh dua persen dari kasus merupakan adenokarsinoma (14 kasus), sisanya 2 kasus jenis sel granulosa (12%) dan 1 kasus dengan *germ cell* (6%). Sebelum dilakukan operasi telah dilakukan penghitungan skor keganasan menurut Gatot Purwoto¹² dan didapatkan 4 kasus dengan skor keganasan 6, 11 kasus dengan skor keganasan 8, dan 2 kasus dengan skor keganasan 10.

Pada kelompok kontrol terdapat 9 kasus yang terdiri dari: 2 kasus kistadenoma musinosum (ditegakkan dari hasil histopatologi), 4 kasus sirosis hepatis, 1 kasus peritonitis tuberkulosis, dan 2 kasus gagal jantung (diagnosis ditegakkan oleh dokter

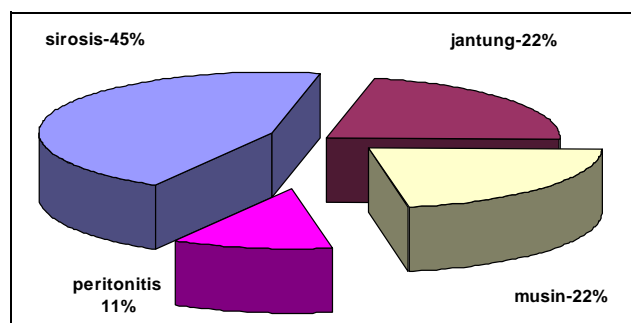
Penyakit Dalam). Sebaran ini diperlihatkan pada Gambar 1.

Perbedaan Kadar LDH pada Asites Kanker Ovarium dengan Asites Nonmaligna

Laktat dehidrogenase yang merupakan enzim pada jalur glikolisis, disintesis intrasel dan berfungsi di dalam sel di tempat terbentuknya. Maka perubahan kadarnya dalam serum, plasma atau asites, yang dalam keadaan normal hanya ditemukan dalam jumlah yang kecil, mengindikasikan adanya kerusakan pada sel tertentu.⁶

Diketahui bahwa jaringan kanker memproduksi asam laktat berlebihan secara aerobik, suatu fenomena yang disebut efek Warburg. Sementara sel-sel normal memproduksi asam laktat secara anaerob jika dalam keadaan kekurangan oksigen. Karenanya pada penyakit kanker dapat ditemukan kadar LDH yang lebih tinggi daripada keadaan normal.¹⁰

Beberapa penelitian sebelum ini menemukan adanya perbedaan yang bermakna antara kadar LDH asites maligna dibandingkan dengan pada asites nonmaligna.^{13,14,15} Peningkatan kadar LDH pada cairan peritoneum yang didapatkan pada penelitian Schneider dan kawan-kawan¹⁵ (n=15 pasien) dan penelitian Yuce dan kawan-kawan¹⁴ (n=27 pasien), diperkirakan dapat dijadikan sebagai penanda untuk menegakkan diagnosis dan menentukan prognosis kanker ovarium. Namun Boran dan kawan-kawan pada penelitiannya (n=20 pasien) tidak menemukan perbedaan kadar LDH yang bermakna pada cairan peritoneum melainkan justru terdapat perbedaan pada kadar LDH serum.¹⁶



Gambar 1. Sebaran diagnosis kelompok bukan kanker

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar LDH asites pada pasien kanker ovarium dibandingkan dengan kadar LDH asites pada pasien bukan kanker (pada pasien sirosis hepatitis, tumor jinak ovarium, peritonitis tuberkulosis, dan pasien gagal jantung). Setelah dilakukan penilaian sebaran data secara analitik dengan uji Shapiro-Wilk, didapatkan data kadar LDH menunjukkan sebaran data dengan distribusi yang tidak normal ($p < 0,000$) sehingga pada penelitian ini dilakukan uji hipotesis nonparametrik Mann-Whitney (lihat Tabel 2). Didapatkan kadar LDH asites pada pasien kanker ovarium lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kadar LDH asites pasien bukan kanker ($p < 0,05$).

Tabel 2. Perbedaan rerata kadar LDH asites menurut kelompok penelitian

Kelompok	n	Rerata (U/L) (median)**	SD	Nilai p*
Kanker ovarium	17	1617,5 (553)	1777,6	0,034
Bukan kanker	9	346,6 (357)	218,0	

* Uji Mann Whitney

** Nilai median pada variabel dengan distribusi tidak normal

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan hipotesis awal penelitian yaitu kadar LDH pada asites kanker ovarium lebih tinggi daripada asites yang bukan disebabkan kanker. Hasil penelitian ini mendukung teori yang menyatakan bahwa pada penyakit kanker dapat ditemukan kadar LDH yang lebih tinggi daripada normal, baik pada serum, plasma atau asites.^{9,10}

Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa kadar LDH asites pada kanker ovarium jenis *germ cell* (disgerminoma) sangat tinggi (3998,0 U/L) dibandingkan pada jenis adenokarsinoma (1640,1 U/L), dan yang terendah didapatkan pada kanker ovarium jenis granulosa (269,0 U/L). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa 95% disgerminoma akan memproduksi LDH.¹¹ Namun sayangnya jumlah kasus kanker ovarium jenis *germ cell* dan granulosa pada penelitian ini sangat sedikit (satu kasus *germ cell* dan dua kasus granulosa) sehingga tidak dilakukan uji analisis. Untuk dapat membuktikan adanya perbedaan yang bermakna kadar LDH asites pada kanker ovarium dengan jenis histopatologi yang berbeda perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Tabel 3. Rerata kadar LDH asites menurut jenis histopatologi kanker ovarium

Jenis Histopatologi	Rerata (U/L)	n	SD
Adenokarsinoma	1640,1	14	1781,2
<i>Germ cell</i>	3998,0	1	-
Granulosa	269,0	2	60,8
Total	1617,5	17	1777,6

Pada Tabel 4 dapat dilihat sebaran nilai rata-rata kadar LDH asites menurut skor keganasan Purwoto.¹²

Tabel 4. Rerata kadar LDH asites menurut skor keganasan Purwoto

Skor keganasan	Rerata (U/L)	n	SD
6	1710,8	4	1609,9
8	1816,1	11	1975,9
10	339,0	2	38,2
Total	1617,5	17	1777,6

Kadar LDH asites jika dihubungkan dengan skor keganasan secara deskriptif tidak menunjukkan adanya korelasi mengingat kadar LDH asites pada skor keganasan 8 lebih tinggi daripada skor keganasan 6, namun kemudian kadarnya menurun pada skor keganasan 10. Hal ini mungkin disebabkan karena sampel pada penelitian ini terlalu sedikit untuk dapat menunjukkan adanya korelasi antara kadar LDH dengan skor keganasan.

Simaga dan kawan-kawan,¹⁷ mencoba menghubungkan aktivitas LDH pada kanker ovarium dengan stadium dan faktor diferensiasi sel kanker. Pada penelitian tersebut, aktivitas LDH dengan stadium kanker ovarium tidak dapat dihubungkan secara statistik karena jumlah sampel stadium II dan III yang kecil, namun didapatkan kadar LDH yang semakin tinggi pada kanker ovarium dengan diferensiasi sel yang lebih buruk. Sebagai analisisnya dikatakan bahwa pada kanker ovarium dengan sel yang berdiferensiasi buruk akan terdapat peningkatan aktivitas enzim glikolisis yang signifikan.

Pada penelitian ini juga dicoba dilakukan analisis hubungan antara kadar LDH dengan stadium kanker ovarium yang dibagi menjadi stadium awal (stadium IA dan IB) yang tidak memerlukan kemoterapi pascaoperasi dan stadium lanjut (stadium IC-IV) yang masih memerlukan kemoterapi (Tabel 5). Hasil analisis statistik didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar LDH dengan stadium kanker ovarium. Hal ini mungkin disebabkan karena peningkatan aktivitas enzim glikolisis tergantung pada diferensiasi sel kanker, bukan ditentukan oleh stadium kanker. Namun demikian secara deskriptif dapat juga dilihat adanya kecende-

rungan rata-rata kadar LDH asites pada kanker dengan stadium lanjut lebih tinggi daripada stadium awal, walaupun belum dapat dibuktikan secara statistik.

Tabel 5. Rerata kadar LDH menurut stadium kanker ovarium

Stadium kanker ovarium	Rerata (U/L)	N	SD	Median	P
Stadium awal	1185,9	11	1485,3	396,0	
Stadium akhir	2408,8	6	2130,4	1797,5	0,056
Total	1617,5	17	1777,6	553,0	

Uji Mann Whitney

Kelemahan pada penelitian ini disebabkan cara pengambilan sampel yang berbeda antara kelompok kasus dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kasus sampel asites diambil dengan cara aspirasi pada saat operasi, sedangkan pada kelompok kontrol sampel asites diambil dengan cara parasintesis. Hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian, mengingat bahwa pada saat operasi, sampel asites mungkin saja tercemar darah yang disebabkan tindakan operasi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pada penelitian ini didapatkan kadar LDH pada asites yang disebabkan kanker ovarium lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan asites nonmaligna.
2. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar LDH dengan stadium kanker ovarium.
3. Didapatkan kadar LDH asites yang tinggi pada kanker ovarium dengan jenis histopatologi *germ cell* (disgerminoma).

Saran

1. Mengingat adanya potensi pemeriksaan kadar LDH asites untuk membedakan asites maligna dengan asites nonmaligna, maka penelitian ini perlu dilanjutkan dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar dapat dilakukan analisis dengan hasil yang lebih akurat.
2. Jika dilakukan penelitian lanjutan, sebaiknya sampel asites diambil dengan cara yang sama untuk mengurangi bias hasil penelitian.

RUJUKAN

1. Stanojevic Z, Rancic G, Stojan R, Zecevic NP, Dordevic B, Merkovic M, et al. Pathogenesis of malignant ascites in

- ovarian cancer patients. *Arch Oncol*. 2004; 12(2): 115-8
2. <http://www.biologydaily.com/biology/Ascites>. Ascites. Download on May 20th, 2005
3. Smith EM, Jayson GC. The Current and Future Management of Malignant Ascites, an overview. *Clinical Oncology*. 2003; 15: 59-72
4. Piura B, Rabinovich A, Leron E, Yanai-Inbar I, Mazor M. Peritoneal tuberculosis an uncommon disease that may deceive the gynecologist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110(2): 230-4
5. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Deverlioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites, and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma. *International J of Gynecological Cancer*. 2001; 11: 290-4
6. Sevinc A, Sari R, Fadillioglu E. The Utility of Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Pattern in the Diagnostic Evaluation of Malignant and Nonmalignant Ascites. *Journal of The National Medical Association*. 2005; 97(1): 79-84
7. Lossos IS, Breuer R, Intrator O, et al. Differential Diagnosis of Pleural Effusion by Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Analysis. *CHEST*. 1997; 111(3): 648-51
8. Sadikin M. Enzim sebagai alat diagnosis. In: *Biokimia Enzim*. Penerbit Widya Medika. Jakarta. 2002: 279-336
9. http://www.findarticles.com/p/articles/mi_g2601/is_008/ai_2601000803/print. Lactate dehydrogenase isoenzymes test. Download on May 20th, 2005
10. Lu H, Forbes RA, Verma A. Hypoxia-inducible Factor 1 Activation by Aerobic Glycolysis Implicates the Warburg Effect in Carcinogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277(26): 23111-5
11. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial Ovarian and Fallopian Tube Cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2005: 511-41
12. Purwoto G. Uji Akurasi Diagnosis Prabedah Neoplasma Ovarium Ganas Jenis Epitel, Gabungan Pemeriksaan Klinis, Ultrasonografi, serta Petanda Tumor Antigen Kanker 125 (CA 125) dan Karsinoembriolik (CEA). Tesis. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Pasca Sarjana Universitas Indonesia. Jakarta. 1996
13. Aksoy H, Kiziltunc A, Aksoy Y, Kurtul N, Bakan E. Determination of pH, Fibronectin, Cholesterol, Lactate Dehydrogenase and Sialic Acid in the Differentiation of Nonmalignant and Malignant Ascites. *J of Medical Sciences*. 1998; 28: 549-53
14. Yuce K, Baykal C, Genc C, Al A, Ayhan A. Diagnostic and prognostic value of serum and peritoneal fluid lactate dehydrogenase in epithelial ovarian cancer. *Abstract. European J of Gynaecological Oncology*. 2001; 22(3): 228-32
15. Schneider D, Halperin R, Langer R, Bukovsky I, Herman A. Peritoneal fluid lactate dehydrogenase in Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1997; 66(3): 399-404
16. Boran N, Kayikcioglu F, Yalvac S, Tulunay G, Ekinci U, Kose MF. Significance of Serum and Peritoneal Fluid Lactate Dehydrogenase Levels in Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2000; 49: 272-4
17. Simaga S, Osmak M, Babic D, Sprems M, Vukelic B, Abramic M. Quantitative biochemical analysis of lactate dehydrogenase in human ovarian tissues: correlation with tumor grade. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 438-44