

ABSTRAK

GAMBARAN UREUM SERUM PADA PENDERITA HIPERTIROID

OLEH
HUSNIL KADRI*; ETI YERIZEL**; NELLY AZMI***

Hipertiroid adalah keadaan tirotoksikosis yang disebabkan oleh hiperfungsi dan hipersekresi hormon tiroid, sehingga terdapat hormon tiroid yang berlebihan dalam darah. Pada hipertiroid terjadi peningkatan katabolisme protein berupa asam amino dan senyawa nitrogen, melalui siklus urea akan dihasilkan ureum, sehingga pada hipertiroid akan terjadi peningkatan ureum.

Telah dilakukan suatu penelitian secara *cross sectional* terhadap kadar ureum serum pada penderita hipertiroid di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dari bulan Maret – Mei 2004. Pemeriksaan kadar ureum serum ini berdasarkan reaksi Berthelot yang menghasilkan larutan berwarna biru, intensitas warna ditentukan dengan alat spektrofotometer Spectronic 21 pada gelombang 620 nm.

Dari hasil penelitian terhadap 30 sampel yang diperiksa, maka didapatkan frekuensi tertinggi penderita hipertiroid menurut kelompok umur adalah antara 33 – 40 tahun (40 %) dan banyak dialami oleh jenis kelamin wanita yaitu 21 orang (70 %). Kadar ureum serum mengalami peningkatan pada 20 sampel (66,67 %). Kadar ureum serum tertinggi yang didapat adalah 60,8 mg/dl, sedangkan yang terendah adalah 12,1 mg/dl. Jika dibandingkan dengan kadar ureum serum kontrol, maka kadar ureum serum pada penderita hipertiroid meningkat 1,4 kali. Hasil korelasi antara kadar T_3 dan T_4 dengan kadar ureum serum pada hipertiroid tidak signifikan. Arah korelasi antara T_4 dengan ureum serum positif, sedangkan arah korelasi antara T_3 dengan ureum serum negatif.

PENDAHULUAN

Tiroid merupakan organ kelenjar yang mensekresikan hormon tiroksin (Tetraiodotironin, T₄) dan Triiodotironin (T₃) yang berfungsi dalam metabolisme serta hormon kalsitonin yang berperan dalam metabolisme kalsium (1,2). Penyakit atau kelainan yang dapat ditemukan pada kelenjar tiroid dapat berupa malfungsi sekresi yaitu hipertiroidisme dan hipotiroidisme, pembesaran seluruh kelenjar atau struma serta massa soliter seperti nodul pada struma noduler, adenoma dan karsinoma (3). Hipertiroid adalah produksi dan sirkulasi hormon tiroid yang berlebihan, sedangkan hipotiroid adalah insufisiensi produksi hormon tiroid (4).

Jumlah penderita hipertiroid diseluruh dunia tahun 1960 diperkirakan 200 juta orang, 12 juta diantaranya terdapat di Indonesia. Angka kejadian hipertiroid yang didapat dari beberapa klinik di Indonesia berkisar antara 44,44 % sampai 48,83 % dari seluruh penderita penyakit kelenjar gondok. Di RSUP M. Djamil Padang prevalensi hipertiroid pada tahun 1998 – 1999 adalah 36,6 % dari semua pasien struma yang dirawat inap di bangsal penyakit dalam dan bedah (5). Kejadian hipertiroid lebih sering pada perempuan pada semua umur tetapi lebih sering pada dekade ketiga atau keempat (6). Hipertiroid juga sering terjadi pada masa kehamilan (7).

Hipertiroid adalah keadaan tirotoksikosis sebagai akibat dari peningkatan produksi hormon tiroid itu sendiri sehingga ditemukan jumlah hormon tiroid (T₃ dan T₄) yang tinggi di sirkulasi (7,8,9). Kelainan ini 80% disebabkan oleh penyakit Graves, 10 % oleh nodul tiroid toksik dan < 5 % toksik adenoma (4,10). Gejala klinis dari hipertiroid berupa gambaran patologi pada hampir semua organ tubuh. Kelainan ini dapat dibedakan atas kelainan pada kelenjar tiroid itu sendiri, pengaruh peningkatan hormon tiroid dan abnormalitas pada organ – organ lain seperti mata, kulit, saluran cerna, saraf dan lain – lain (7,9,11).

Tiroksin meningkatkan kecepatan metabolisme seluruh tubuh, sebagai akibatnya secara tidak langsung mempengaruhi metabolisme protein (1). Dalam metabolisme protein, hormon tiroid bersifat anabolik pada dosis fisiologis, tetapi dalam dosis yang besar (hipertiroid) akan bersifat katabolik, sehingga terjadi balans nitrogen yang negatif dan pengurangan sintesa protein (8,12,13).

Dalam keadaan fisiologis, manusia mengganti 1 – 2 % total protein tubuh, khususnya protein otot dan pada hipertiroid katabolisme ini akan meningkat. Hasil katabolisme protein adalah asam amino, dimana 75 – 80 % dari asam amino yang dibebaskan akan digunakan kembali untuk sintesa protein yang baru, sedangkan 20 – 25% sisanya akan dikatabolisasi menjadi amonia dan kerangka karbon. Nitrogen yang dibebaskan akan membentuk ureum yang terutama terjadi dihati melalui siklus urea yang kemudian diekskresikan terutama melalui ginjal (14,15). Hipotesa penulis adalah dengan terjadinya peningkatan katabolisme protein, maka kadar ureum serum juga akan meningkat dan berarti terjadi pengurangan jumlah protein pada penderita hipertiroid. Pemeriksaan ureum serum berdasarkan reaksi Berthelot yang menghasilkan larutan berwarna biru. Intensitas warna yang terbentuk ditentukan dengan alat spektrofotometer pada gelombang 620 nm, kemudian kadar ureum dicari dengan kalkulasi.

METODOLOGI PENELITIAN

A. JENIS PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara "cross secisional" terhadap penderita hipertiroid yang memeriksa kadar T_3 dan T_4 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian ini dimulai dari bulan Maret - Mei 2004.

C. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi penelitian adalah penderita hipertiroid yang menjalani pemeriksaan T_3 dan T_4 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan Maret - Mei 2004. Sampel penelitian diambil secara *proporsif sampling* sebanyak 30 orang.

Variable lain adalah :

- | | |
|-----------|---------------|
| 1. Umur : | 17 – 24 tahun |
| | 25 – 32 tahun |
| | 33 – 40 tahun |
| | 41 – 48 tahun |
| | 49 – 56 tahun |
| | 57 – 64 tahun |

- | | |
|--------------------|-------------|
| 2. Jenis Kelamin : | laki – laki |
| | perempuan |

Sebagai pembanding (kontrol) adalah orang yang memiliki kadar T_3 dan T_4 normal sebanyak 5 orang.

D.BAHAN DAN ALAT

1. Larutan Urease
2. Phenol reagen yang mengandung nitropruside
3. Larutan Hipoklorit
4. Serum standar dan serum sampel
5. Aquades
6. Kapas dan alkohol
7. Waterbath
8. Tabung reaksi
9. Spektrofotometer
10. Syringe dissposable 5 cc

E. CARA KERJA

Penetapan kadar ureum serum menggunakan metoda Berthelot (reaksi warna) dengan menggunakan alat Spektrofotometer.

Siapkan waterbatch 37°C , setelah itu siapkan 3 buah tabung reaksi dengan label S, St, dan B, lalu kedalam 3 tabung tersebut ditambahkan masing – masing $200 \mu\text{l}$ urease. Selanjutnya kedalam tabung S ditambahkan $20 \mu\text{l}$ serum sampel dan kedalam tabung St ditambahkan $20 \mu\text{l}$ serum standar, kemudian dicampur selama 3 menit dan diinkubasi ke dalam waterbatch selama 15 menit dengan suhu 37°C . Setelah diinkubasi, tambahkan kedalam masing – masing tabung (S, St dan B) 5 ml phenol reagen dan 5 ml hipoklorit kemudian campur selama 3 menit dan inkubasi dalam waterbatch selama 15 menit dengan suhu 37°C . Setelah itu baca S dan St terhadap B dengan spektrofotometer pada gelombang 620 nm , kemudian cari kadar ureum dengan rumus berikut:

$$Cs = \frac{As}{Ast} \times Cst \text{ mg/dl}$$

Keterangan :

Cs = konsentrasi ureum sampel

Cst = konsentrasi ureum standar

As = absorban sampel

Ast = absorban standar

F. ANALISA DATA

Data yang diperoleh diolah secara manual dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk menggambarkan kadar ureum serum pada penderita hipertiroid dan variable – variabel yang mempengaruhinya. Kemudian ditentukan korelasi antara peningkatan kadar T_3 dan T_4 dengan kadar ureum serum pada hipertiroid.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Dari hasil penelitian yang dilakukan terhadap 30 orang penderita hipertiroid yang datang memeriksakan kadar T_3 dan T_4 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dari bulan Maret - Mei 2004 maka didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Persentase Penderita Hipertiroid Berdasarkan Kelompok Umur

Umur (tahun)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
17 – 24	2	6,67
25 – 32	9	30
33 – 40	12	40
41 – 48	4	13,33
49 – 56	1	3,33
57 – 64	2	6,67
Jumlah	30	100

Dari tabel 1 didapatkan bahwa frekuensi tertinggi penderita hipertiroid adalah kelompok umur 33 – 40 tahun sebanyak 12 orang (40 %), sedangkan frekuensi terendah adalah kelompok umur 49 – 56 tahun sebanyak 1 orang (3,33%).

Tabel 2. Persentase Penderita Hipertiroid Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Wanita	21	70
Laki – laki	9	30
Jumlah	30	100

Berdasarkan tabel 2 diatas diperoleh bahwa penderita hipertiroid lebih banyak ditemukan pada wanita yaitu 21 orang (70 %), sedangkan pada laki – laki sebanyak 9 orang (30 %).

Tabel 3. Kadar Ureum Serum Pada Orang yang Memiliki Kadar T₃ dan T₄ Normal (sebagai kontrol)

No. sampel	Kadar T ₃ (nmol/L)	Kadar T ₄ (μg/dl)	Kadar ureum serum (mg/dl)
1.	1,51	9,7	17,56
2.	1,36	9,5	27,36
3.	1,12	8,4	11,22
4.	0,47	5,62	28,18
5.	1,08	8,4	16,37
			X = 20,14

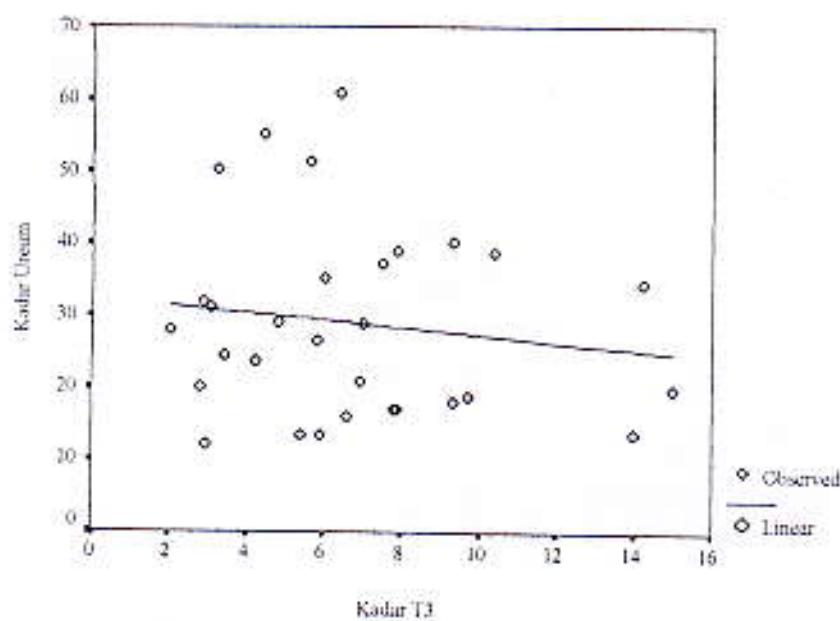
Berdasarkan tabel 3 diatas diketahui bahwa kadar ureum serum rata-rata pada orang normal (kontrol) adalah 20,14 mg/dl.

Tabel 4. Kadar T_3 dan T_4 serta Kadar Ureum Serum pada Penderita Hipertiroid

No. Sampel	Kadar T_3 (nmol/L)	Kadar T_4 (μ g/dl)	Kadar ureum serum (mg/dl)
1.	4,8	27,2	29,03
2.	6,9	11,6	20,89
3.	14,2	42,0	34,34
4.	2,02	16,4	27,96
5.	15,0	23,2	19,82
6.	14,0	30,2	13,81
7.	4,25	13,4	23,72
8.	9,3	30,12	18,05
9.	4,4	21,2	55,22
10.	7,0	12,0	28,67
11.	3,42	11,8	24,42
12.	7,9	26,0	39,00
13.	10,4	30,08	38,70
14.	3,08	17,8	31,00
15.	2,9	13,7	31,80
16.	6,4	29,5	60,80
17.	6,6	21,0	16,00
18.	5,6	22,6	51,30
19.	7,9	23,4	17,00
20.	2,93	28,0	12,10
21.	2,8	14,2	20,19
22.	6,0	9,6	35,20
23.	5,4	13,4	13,50
24.	7,5	27,5	37,20
25.	9,3	32,0	40,10
26.	3,2	18,2	50,0
27.	9,7	23,5	18,90
28.	5,9	28,0	13,47
29.	7,8	22,9	17,03
30.	5,8	24,0	26,50
			$X = 28,87$

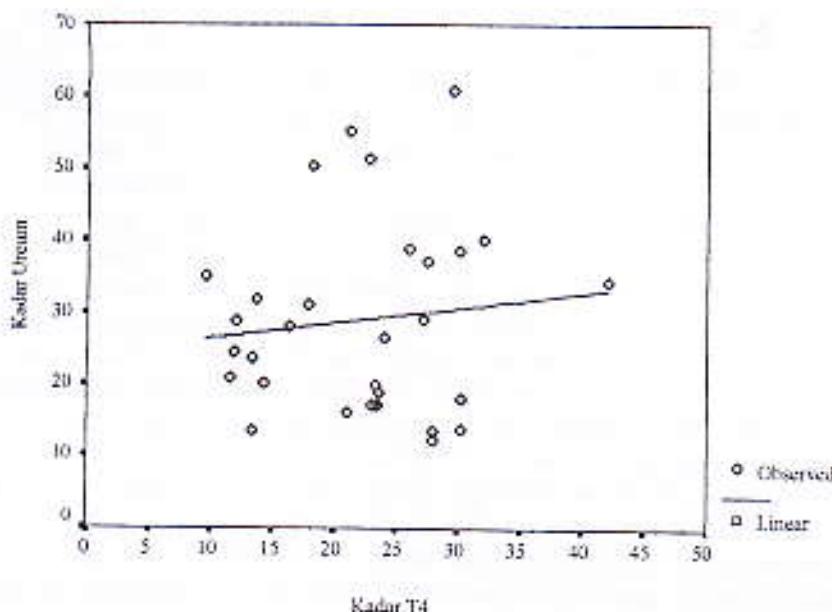
Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa kadar ureum serum pada penderita hipertiroid mengalami peningkatan pada 20 sampel (66,67%). Kadar ureum tertinggi yang diperoleh adalah 60,8 mg/dl, sedangkan kadar terendah yang didapat adalah 12,1 mg/dl. Kadar ureum serum rata-rata yang diperoleh adalah 28,87 mg/dl.

Koefisien korelasi antara T_3 dengan ureum adalah -0,134. Uji signifikan untuk sampel ($n = 30$) diperoleh $r_{tabel}(0,05) = 0,361$, dengan demikian $r_{hitung} < r_{tabel}$ yang berarti koefisien korelasi (r) tidak signifikan (Lampiran 2). Tanda negatif menunjukkan arah korelasi dimana peningkatan nilai variable X akan diikuti penurunan nilai variabel Y atau sebaliknya, hal ini sesuai dengan gambar 1.



Gambar 1. Hubungan kadar T3 dengan kadar ureum

Koefisien korelasi antara T_4 dengan ureum adalah 0,121. Uji signifikan untuk sampel (n) = 30 diperoleh $r_{tabel}(0,05) = 0,361$, dengan demikian $r_{hitung} < r_{tabel}$ yang berarti koefisien korelasi (r) tidak signifikan (Lampiran 3). Tanda positif menunjukkan arah korelasi dimana peningkatan nilai variabel X akan diikuti peningkatan nilai variabel Y atau sebaliknya, hal ini sesuai dengan gambar 2.



Gambar 2. Hubungan kadar T4 dengan kadar ureum

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dari bulan Maret – Mei 2004 terhadap penderita hipertiroid yang telah memeriksakan kadar T_3 dan T_4 sebanyak 30 orang di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas maka pada tabel 1 dapat dilihat bahwa kelompok umur yang terbanyak menderita hipertiroid adalah 33 – 40 tahun berjumlah 12 orang (40 %). Hasil ini hampir sama dengan penelitian Gabriel di USA dimana kelompok umur yang terbanyak menderita hipertiroid adalah 30 – 50 tahun (24), sedangkan menurut penelitian Finda di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2000 banyak pada umur 25 – 32 tahun (25). Penyakit ini ditemui pada semua golongan umur tapi lebih sering pada dekade ketiga atau keempat (6,13). Menurut hasil penelitian, diperoleh umur termuda yaitu 18 tahun dan yang tertua adalah 60 tahun.

Pada tabel 2 terlihat bahwa dari 30 orang penderita hipertiroid yang diteliti diperoleh jumlah wanita sebanyak 21 orang (70 %), sedangkan jumlah penderita laki-laki sebanyak 9 orang (30 %) dengan perbandingan 7 : 3. Perbandingan jumlah penderita hipertiroid wanita dengan laki-laki pada penelitian ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian Finda yaitu 4 : 1 (25) dan penelitian Najibah 5 : 1 (26), sedangkan menurut David kekerapan hipertiroid pada wanita 8 – 10 kali lebih sering dibanding laki – laki (27). Kejadian hipertiroid pada

wanita lebih sering dari pada laki – laki (6), hal ini berkaitan dengan hormon estrogen, dimana jika hormon estrogen meningkat maka TBG akan meningkat sehingga kadar hormon tiroid bebas menurun dan memberikan feed back pada TSH untuk merangsang kelenjar tiroid dan akhirnya terjadi hiperplasia dan hipersekresi hormon tiroid (8), dengan demikian metabolisme akan semakin meningkat pada wanita.

Pada tabel 3 terlihat bahwa kadar rata-rata ureum serum pada orang normal atau kontrol yang memiliki kadar T_3 dan T_4 dalam batas normal adalah 20,14 mg/dl. Adanya variasi individual kadar ureum serum disebabkan karena kadar ureum dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet (18).

Dari tabel 4 dapat dilihat bahwa kadar ureum serum mengalami peningkatan pada 20 sampel (66,67%). Kadar ureum tertinggi yang diperoleh adalah 60,8 mg/dl dan kadar terendah adalah 12,1 mg/dl. Kadar rata-rata ureum serum pada penderita hipertiroid adalah 28,87. Bila dibandingkan dengan kadar rata-rata ureum serum kontrol, maka kadar rata-rata ureum serum pada penderita hipertiroid meningkat 1,4 kali. Hal ini berkaitan dengan peningkatan metabolisme protein pada hipertiroid (28). Dalam dosis fisiologis hormon tiroid menyebabkan efek anabolik terhadap protein tapi dalam dosis yang besar menyebabkan efek katabolik (8,12,13,29), akibatnya terjadi keseimbangan nitrogen yang negatif dan menyebabkan peningkatan kadar ureum serum (30). Pada sampel nomor 5, 6, 8, 17, 19, 20, 23, 27, 28 dan 29 kadar ureumnya lebih rendah dari kadar rata-rata ureum kontrol, hal ini kemungkinan disebabkan efek hormon tiroid pada sintesa protein tergantung dosis, intake protein, keseimbangan hormonal dan lain-lain (31), jadi turnover protein bervariasi pada masing-masing individu (32). Selain itu kemungkinan juga bisa disebabkan oleh penurunan fungsi hepar, kecepatan anabolisme protein yang tinggi dan malnutrisi protein jangka panjang (20).

Korelasi antara kadar T_3 dan T_4 dengan kadar ureum serum tidak signifikan. Hal ini disebabkan karena kelebihan ureum dalam serum akan dibawa oleh darah ke ginjal untuk diekskresikan bersama urin (20), jadi apabila tidak ada kerusakan ginjal maka tidak ada kenaikan yang bermakna dari ureum serum (23, 20). Apabila dilihat grafik pada gambar 2, maka arah korelasi antara T_4 dengan kadar ureum serum positif, hal ini mungkin disebabkan oleh efek katabolik T_4 terhadap metabolisme protein. Hal ini berlawanan dengan arah korelasi antara T_3 dengan kadar ureum serum negatif yang dapat dilihat pada grafik gambar 1. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh efek anabolik T_3 terhadap metabolisme protein atau karena jumlah T_3 disirkulasi lebih rendah dari T_4 , lebih cepat didegradasi oleh tubuh dan 20 kali lebih cepat menghilang dari darah dibanding dengan T_4 (30).

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil beberapa kesimpulan yaitu :

1. Distribusi penderita hipertiroid menurut kelompok umur terbanyak ditemukan antara umur 33 – 40 tahun.
2. Distribusi penderita hipertiroid menurut jenis kelamin terbanyak ditemukan pada wanita.
3. Terjadi peningkatan kadar ureum serum pada penderita hipertiroid dan bila dibandingkan dengan kadar rata-rata ureum serum kontrol maka peningkatan itu sebesar 1,4 kali.
4. Korelasi antara T_3 dan T_4 dengan kadar ureum serum pada hipertiroid tidak signifikan. Arah korelasi antara T_4 dengan kadar ureum serum positif sedangkan arah korelasi antara T_3 dengan kadar ureum serum negatif.

B. SARAN

1. Selain pemeriksaan kadar ureum serum, perlu juga pemeriksaan kadar ureum urine untuk menentukan efek katabolisme protein pada hipertiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guyton AC. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 9. Jakarta: EGC, 1996.
2. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics, volume 2 9th Edition. New York: Mc. Graw Hill, 1996.
3. Underwood J.C.E. General and Systematic Pathology, Edisi 2 Volume 2. Dalam: Sarjadi DH, Penerjemah. Patologi umum dan Sistemik. Jakarta: EGC, 2000.
4. Macfarlane PS. Pathology Illustrated, Fifth Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004
5. Sylvi-Dwiyanti,; Profil Hipertiroid di RSUP DR.M.Djamil Padang, Fakultas Kedokteran Universitas andalas, 2000.
6. Isselbachter at al. Harrison's Principles of Internal Medicine, Edisi 13. Dalam: Asdie AH, Penerjemah. Harrison Prinsip – Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: EGC, 1999.

7. Greenspan FS, Baxter JD. Basic and Clinical Endocrinology, Edisi 4. Dalam: Wijaya C, Maulany RF, Samsudin S, Penerjemah. Endokrinologi Dasar dan Klinik. Jakarta: EGC, 2000.
8. Djokomoeljanto R. Kelenjar Tiroid Embriologi, Anatomii dan Faalnya. Dalam: Noer S, Penerjemah. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, Edisi III. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996.
9. Tost A. Hyperthyroidism. Medicine International 1989 ; 2588 – 2595.
10. Price SA, Wilson LM. Pathophysiology, Clinical Concepts of Disease Processes, Edisi 4. Dalam: Anugrah P, Wijaya C, Penerjemah. Fisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: EGC, 1995.
11. Sumual A, Pandelaki K. Hipertiroidisme. Dalam: Noer S, Penerjemah. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, Edisi III. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996.
12. Muthe NC. Endocrinology. Boston: Little, Brown and Company, 1981.
13. Haznam MW. Endokrinologi. Bandung: Angkasa Offset, 1991.
14. Murray RK et al. Biokimia Harper, Edisi 24. Jakarta: EGC, 1997.
15. Marks DB, Marks DA, Smith CM. Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Dalam: Pendit BU, Penerjemah. Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis. Jakarta: EGC, 2000.
16. Sjamsuhidajat, De Jong W. Buku Ajar Ilmu Bedah. Jakarta: EGC, 1997.
17. Kaplan A, Szabo LL. Clinical Chemistry: Interpretation and technique. Lea and Febiger. Philadelphia. 1979 ; 82 – 125.
18. Oenzil F, Asbiran N, Taufik H. Hubungan Gambaran Renogram dengan Kadar Ureum dan Kreatinin Serum pada Kelainan Ginjal Suatu Penelitian Awal. Majalah Kedokteran Andalas 1991; 15 ; 17 – 22.
19. Panil Z. Biokimia Dasar Medis, Jilid II. Padang: Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1997.
20. Baron DN. A Short Textbook of Chemical Pathology, Edisi 4. Dalam: Andrianto P, Gunawan J, Penerjemah. Kapita Selekta Patologi Klinik. Jakarta: EGC, 1995.
21. Lehninger AL. Principles of Biochemistry. Dalam: Thenawidjaja M, Penerjemah. Dasar – Dasar Biokimia Jilid 2. Jakarta: Erlangga, 1994.

22. Schumm DE. Essentials of Biochemistry. Dalam: Moch Sadikin, Penerjemah. Intisari Biokimia. Jakarta: Binarupa Aksara, 1993.
23. Cantarow, Trumper. Clinical Biochemistry. Philadelphia and London: W.B Sounders Company, 1962.
24. Bucurescu G. Thyroid Disease. 2004. <http://www.emedicine.com>
25. Finda-Reyani. Gambaran Kadar Melondialdehid (MDA) Darah Pada Penderita Hipertiroid. Skripsi, Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 2001.
26. Hassan N. Hipertiroid – hormon tiroid berlebihan. 2004. <http://www.geocities.com>.
27. Plaut D. The Thyroid Gland and the Laboratory. 2004. <http://www.camlt.org>.
28. Carter CW, Coxon RV et al. Biochemistry in Relation to Medicine. London-New York-Toronto: Longmans, Green and Co, 1959.
29. Toporek M. Basic Chemistry of Life. St. Louis Missouri: CV Mosby Company, 1981.
30. Harper HA. Review of Physiological Chemistry, 15 th edition. Tokyo: Lange Medical Publication Maruzen Company, 1975.
31. Salter JM. Disease of Metabolism, Fourth edition. Philadelphia and London: WB Sounders Company, 1959.
32. Danishefsky I. Biochemistry for Medical Science. Boston: Little, Brown and Company, 1980.