

**YÖRESEL REFERANS DEĞERLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR:
SERUM PSEUDOKOLİNESTERAZ VE 5'-NÜKLEOTİDAZ DEĞERLERİ**

TAMUĞUR, E., FADİLOĞLU, M., TÖRE, İ.R.

ÖZET: Bu çalışmada; 86 sağlıklı kişiden oluşan grupta (21-63 yaşlar arasında, 45 erkek, 41 kadın) serum pseudokolinesteraz (EC 3.1.1.8, PchE) ve 5'-Nükleotidaz (EC 3.1.3.5, 5'-NT) aktivitelerinin değerleri ölçülerek, bu enzimlerin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında kullanılacak referans değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Serum PchE değerleri: erkeklerde 7.65 ± 1.20 kU/L, kadınlarda 6.73 ± 0.82 kU/L; serum 5'-NT değerleri ise: erkeklerde 6.99 ± 0.94 U/L, kadınlarda 7.19 ± 1.21 U/L olarak bulunmuş ve 5'-NT ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görülemezken ($p > 0.05$) erkeklerdeki serum PchE değerlerinin kadınlardakine göre anlamlı biçimde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p > 0.01$). Bu çalışmada ayrıca serum PchE ve 5'-NT aktivitelerinin yaş ile ilişkisi de araştırılmış ve bu ilişkinin her iki enzim için de anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

ABSTRACT: Enis TAMUĞUR, Meral FADİLOĞLU, İ.Ruhi TÖRE, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir. Studies on the regional reference values: Serum pseudocholinesterase and 5'-Nucleotidase.

The aim of this study is to determine the reference values of the activities of serum pseudocholinesterase (EC 3.1.1.8, PchE) and 5'-nucleotidase (EC 3.1.3.5, 5'-NT) for the Biochemistry Laboratory of the Medical Faculty Hospital, Dokuz Eylül University, by measuring the serum levels of these enzymes in the healthy group, consisted of 86 individuals (45 men, 41 women, ages 21-63 years). The mean values of PchE determined were, 7.65 ± 1.20 KU/L in men, 6.73 ± 0.82 kU/L in women and, of 5'-NT were 6.99 ± 0.94 U/L in men, 7.19 ± 1.21 U/L in women and while finding no significant relationship between, 5'-NT and sex ($p > 0.05$), serum pseudocholinesterase activity was significantly ($p < 0.01$) higher for men than for women. In this study, we also looked for the relationship between these enzymes and age, and found no significant relationship for both enzymes ($p > 0.05$).

Anahtar sözcükler: Pseudokolinesteraz, 5'nükleotidaz, Yaş, Cinsiyet.

Key words: Pseudocholinesterase, 5'nucleotidase, Age, Sex.

Uzm.Dr.Enis TAMUĞUR, Yard.Doç.Dr.Meral FADİLOĞLU, Prof.Dr.İ.Ruhi TÖRE,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

GİRİŞ: Serum pseudokolinesteraz (acylcholine acylhydrolase, EC 3.1.1.8, PchE) ve 5'-nükleotidaz (5'-ribonucleotide phospho-hydrolase, EC 3.1.3.5, 5'-NT) diagnostik enzimolojide sıkça kullanılan parametrelerdir. Bilindiği gibi pseudokolinesteraz; karaciğer, pankreas, kalb, serum ve beyin beyaz cevherinde bulunan, biyolojik rolü henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen, özellikle karaciğer hastalıkları, organofosfat zehirlenmeleri başta olmak üzere birçok patolojik olaylarda serum konsantrasyonu değişen bir enzimdir (1,2,3). Ancak klinik çalışmalarda bu enzime asıl ilgi anestezide kullanılan süksinilkolini hidrolize etmesinden kaynaklanır. Nükleotidlerin 5'-fosfat gruplarına etkiyen 5'-nükleotidaz ise biliyer obstruksiyon başta olmak üzere birçok patolojik olayda diagnostik değeri olan bir alkalen fosfomonoesterazdır (1,4). Ancak yapılan çeşitli çalışmalar (5,6,7) hastalık dışında biyolojik, fizyolojik faktörlere ve kullanılan yöntemlere göre de bu enzimlerin serum konsantrasyonlarının değiştiğini göstermiştir. Bu çalışmada; serum pseudokolinesteraz ve 5'-nükleotidazın her iki cinsiyetten ve çeşitli yaş gruplarından sağlıklı kişilerdeki değerleri araştırılarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı için referans değerlerinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 9 ay süren araştırmamızda 45 erkek ve 41 kadın olmak üzere toplam 86 sağlıklı olgu çalışılmıştır. Sağlıklı olgular; soy geçmişlerinde kalıtsal bir hastalık tanımlamayan, rutin bakılarında ve yapılan tüm kan analizlerinde herhangi bir patoloji saptanamayan bireylerden seçilmiştir. Erkek olguların 26'sı, kadın olguların 23'ü 40 yaşından küçük grubu ve erkek olguların 19'u, kadın olguların 18'i 40 yaşından büyük grubu oluşturmuştur.

Serum pseudokolinesteraz aktivitesi Dietz (8), 5'-nükleotidaz aktivitesi ise Arkesteijn (9) yöntemi ile ölçülmüş ve her iki çalışma da 30°C'de gerçekleştirilmiştir.

Ortalama ve standart hatalar istatistiksel olarak hesaplanmış ve iki ortalama arası farkın önem kontrolü "t testi" ile yapılmıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızda serum PchE değerleri; erkeklerde (n=45) 4.89-10.56 (ort. 7.65±1.20) kU/L, kadınlarda (n=41) 5.16-8.53 (ort. 6.73±0.82) kU/L olarak bulundu. Yapılan "t testi" analizinde serum PchE konsantrasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu (p<0.01) saptanırken, yaş ile arasındaki ilişkinin ise anlamlı olmadığı (p>0.05) görüldü (Tablo 1,2,3). Serum 5'-nükleotidaz değerleri ise; erkeklerde (n=45) 5.00-9.26 (ort. 6.99±0.94) U/L, kadınlarda (n=41) 5.43-9.86 (ort.7.19±1.21) U/L olarak belirlendi. Yapılan "t testi" analizinde serum 5'-nükleotidaz ile gerek cinsiyet (p>0.05), gerekse yaş arasında (p>0.05) anlamlı bir ilişki görülemedi (Tablo 1,2,3).

Tablo 1. Çalışma grubundaki serum pseudokolinesteraz (PchE) ve 5'-nükleotidaz (5'-NT) değerleri.

Parametre	Cinsiyet	n=	\bar{x}	$\pm S$	Min	Max	P
PchE (kU/L)	E	45	7.65	1.20	4.89	10.56	< 0.01
	K	41	6.73	0.82	5.16	8.53	
5'-NT (U/L)	E	45	6.99	0.94	5.00	9.26	> 0.05
	K	41	7.19	1.21	5.43	9.86	

Tablo 2. Çalışma grubundaki erkeklerin yaş gruplarına göre serum PchE ve 5'NT değerleri.

Parametre	Grup*	n=	\bar{x}	$\pm S$	Min	Max	P
PchE (ku/L)	1	26	7.85	1.08	5.12	10.56	> 0.05
	2	19	7.47	0.89	4.89	9.00	
5'-NT (U/L)	1	26	7.27	0.59	6.17	9.26	> 0.05
	2	19	6.62	0.64	5.00	8.00	

*1: 40 yaşından küçük erkekler
2: 40 yaşından büyük erkekler

Tablo 3. Çalışma grubundaki kadınların yaş gruplarına göre serum PchE ve 5'-NT değerleri.

Parametre	Grup*	n=	\bar{x}	$\pm S$	Min	Max	P
PchE (kU/L)	1	23	6.56	0.33	5.16	6.99	> 0.05
	2	18	6.88	0.87	5.81	8.53	
5'NT (U/L)	1	23	6.93	0.35	5.43	7.78	> 0.05
	2	18	7.48	1.02	5.86	9.86	

*1: 40 yaşından küçük kadınlar
2: 40 yaşından büyük kadınlar

TARTIŞMA: Gerek PchE, gerekse 5'-NT aktiviteleri başta karaciğer hastalıkları olmak üzere birçok patolojik olayda tanı değeri olan enzimlerdir (10). Ancak pseudokolinesteraz'a asıl ilgi anesteziye kullanılan süksinilkolin'i hidrolize etmesinden kaynaklanır. İnhibitörlerin varlığında 4 tür pseudokolinesteraz aktivitesi görülür: Normal, dibukain-dirençli, florid-dirençli ve inaktif(11). İngiltere'de normal

homozigotlar toplumun %95'ini, heterozigot dibukain dirençli olanlar ise %4'ünü oluşturur ve her iki grup da süksinilkoline anormal reaksiyon göstermezler (11). Ancak %0.05 oranında rastlanan (11) homozigot dibukain-dirençlilerde skolin apne gelişme riski çok fazladır ve gerek bu kişiler gerekse yakınları kontrol altında tutulmalıdır. Öte yandan PchE aktivitesi üzerine yaş, cinsiyet gibi normal fizyolojik etkenlerin ve genetik faktörlerin etkisi tartışılmaktadır (12,13). Bu çalışmada fenotipleme seti kurulmadan yaş ve cinsiyetin etkisi araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar (14,15,16) serum PchE aktivitelerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu belirtirken, başka yazarlar ise (1,4) PchE aktivitesinin erkek ve kadınlarda değişik olduğuna ilişkin herhangi bir özel not düşmemişlerdir. Bu çalışmada PchE aktivitesi ortalama değeri erkeklerde kadınlara göre anlamlı ($p < 0.01$) olarak yüksek bulunmuştur. Diğer yandan, yaş ile PchE aktivitesi arasında, birçok araştırmacı (15,16) herhangi bir ilişki görememiştir. Bu çalışmada da yaş ile PchE aktivitesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Boone ve ark. (17) gamma glutamil transpeptidazın karaciğer hastalıklarında, 5'-NT'a göre daha iyi bir endikatör olduğunu belirtirlerken, Kim ve ark (18) karaciğer metastazlarının tanınmasında 5'-NT'ın en iyi test olduğunu bildirmişlerdir. Hepatobiliyer obstruksiyonda 5'-NT'ın yanısıra saptanan alkalen fosfataz yükselmesi, kemik lezyonlarında ve çocukluk, ergenlik, hamilelik gibi fizyolojik olaylarda da görülebilir (15). Biz 5'-NT'ın gerek kemik lezyonlarında, gerekse çocukluk, ergenlik, hamilelik gibi fizyolojik koşullarda aynı serum seviyesini koruduğu için hepatobiliyer hastalıklarda büyük bir tanı değeri olduğuna inanıyoruz. Bu nedenle 5'-NT'ın yaş ve cinsiyet ile ilişkisini araştırıp, laboratuvarımızdaki normal referans değerlerini saptamak istedik. Çalışmamızda; kadın ve erkek gruplarındaki 5'-NT ortalama değer farklarının anlamlı olmadığına ($p > 0.05$) bakarak, birçok literatürde (1,3,19) 5'-NT referans değerleri verilirken cinsiyet farkı gözletilmemesine biz de katılıyoruz. Moses ve ark. (15) yaptıkları çalışmada, 40 yaşından yukarı kişilerde, 40 yaşından küçük olanlara göre daha yüksek 5'-NT ortalama değeri bildirmişlerdir. Ancak çalıştıkları olgu sayısı 40 yaşından yukarı olanlar için 4, 40 yaşından küçük olanlar için ise 20 idi. Bize göre, gerek gruplar arasındaki eşitsiz dağılım ve gerekse çalışılan olgu sayısının azlığı böylesine bir saptamaya yeterli değildir. Bu çalışmada, 40 yaşından yukarı olan 37, küçük olan 49 olgu çalışılmış ve her iki grup ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark görülememiştir ($p > 0.05$).

Klinik enzimolojide sıkça kullanılan PchE ve 5'-NT aktivitelerinin cinsiyet ve yaş ile ilişkisini araştırmak ve sağlıklı kişilerdeki normal değerlerini saptamak amacı ile yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama

Hastanesi Biyokimya Laboratuvarının referans değerleri olarak kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Kaldor, G.: Clinical Enzymology, Volume 3, Praeger Publishers, New York, 1983; 170-171, 192-198.
- 2.Kobayashi, K. Sakoguchi, T.,Matsuoka, A.: Stimulating effects of calcium and magnesium on serum pseudocholinesterase activity. Clin Chem. 1988; 34: 173-174.
- 3.Aras, K. Erşen, G.: Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1988; 198-203.
- 4.Zimmerman, HJ. Henry, JB.: Serum enzyme determinations as an aid to diagnosis: Davidsohn, I., Henry, JB.: Todd-Sanford Clinical Diagnosis By Laboratory Methods, 15 th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974; 837-870.
- 5.Whittaker, M. Britten, JJ. Dawson, PJG.: Comparison of commercially available assay system with two reference methods for the determination of plasma cholinesterase variants. Clin Chem. 1983; 29: 1746-1751.
- 6.Sidell, FR. Kaminskis, A.: Influence of age, sex, and oral contrarceptives on human blood cholinesterase activity. Clin Chem, 1975; 21: 1393-1395.
- 7.Lepage, L. Schiele, F. Gueguen, R. Siest, G.: Total cholinesterase in plasma: biological variations and reference limits. Clin Chem, 1985; 31: 546-550.
- 8.Dietz, AA. Rubinstein, HM. Lubrano, T.: Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetic variants by the propionylthiocholine-dithiobis (nitrobenzoic acid) procedure. Clin Chem, 1973; 19: 1309-1313.
- 9.Arkesteijn, CLM.: A kinetic method for serum 5'-nucleotidase using stabilized glutamate dehydrogenase. J Clin Chem Clin Biochem 1976; 14: 155.
- 10.Sherwin, JE.: Liver function; King, ME.: Cholinesterase.: Kaplan, LA. Pesce, AJ.: Clinical Chemistry: Theory, analysis and correlation. The C.V. Mosby Company, Missouri, 1984; 420-438, 1108-1111.

- 11-Marshall, WJ.: Clinical Chemistry. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1988; 240.
- 12.Siddel, FR. Kaminskis, A.: Temporal intrapersonel physiological variability of cholinesterase activity in human plasma and erythrocytes. Clin Chem, 1975; 21: 1961-1963.
- 13.Garry, PJ. Dietz, AA, Lubrano, T. et al.: New allele at cholinesterase locus. J Med Genet. 1976; 13: 38-42.
- 14.Aras, K. Erşen, G.: Klinik Biokimya. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1970; 358-360.
- 15.Moses, GC. Tuckerman, JF. Henderson, AR.: Biological variance of cholinesterase and 5'-nucleotidase in serum of healthy persons. Clin Chem. 1986; 32/1: 175-177.
- 16.Demetriou, JA. Drewes, PA. Gin, JB.: Enzymes: Henry, RJ. Cannon, DC. Winkelman, JW. eds. Clinical Chemistry, Principles and Technics. Second edition. Hagerstown: Harper and Row Publishers, Inc. 1974; 815-1001.
- 17.Boone, DJ. Routh, JI. Schrantz, R.: Gamma glutamyl transpeptidase and 5'-nucleotidase comparison as diagnosis for hepatic disease. Am J Clin Pathol. 1974; 61: 321-327.
- 18.Kim, NK. Yasmineh, WG. Freier, EF. et al.: Value of alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, gamma glutamyl transferase, and glutamate dehydrogenase activity measurements (single and combined) in serum in diagnosis of metastasis to the liver. Clin Chem, 1977; 23: 2034-2038.
- 19.Moss, DW. Henderson AR, Kachmar JF.: Enzymes.: Tietz NW. ed. Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1986; 718-721.