

Sivas İlinde Psödokolinesteraz Eksikliği Görülme Sıklığı ve İlişkili Klinik Parametreler

The Frequency of Pseudocholinesterase Deficiency and Related Clinical Parameters, in Sivas City

Salih YILDIRIM,^a
Ali Feyzullah ŞAHİN,^b
İsa DÖNGEL,^c
İdris ERŞAN,^a
Fikret ÖZKAN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

^bÜroloji Kliniği,

^cGöğüs Cerrahi Kliniği,

Sivas Numune Hastanesi,

Sivas

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

İsa DÖNGEL

Sivas Numune Hastanesi,

Göğüs Cerrahi Kliniği, Sivas,

TÜRKİYE/TURKEY

drdongel@hotmail.com

ÖZET Amaç: Psödokolinesteraz enzim (PKE) eksikliği, kalıtsal ya da kazanılmış olarak görülebilen nadir bir durumdur. Toplumumuzda PKE eksikliği oranı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; anestezi polikliniğine cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla başvuran hastalarda PKE enzim eksikliği sıklığını ve bununla ilgili klinik parametreleri tespit etmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz anestezi polikliniğine 2009 yılında cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla başvuran tüm hastalar tarandı. Aynı anda; serum alanin aminotransferaz (ALT), serum aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, ve PKE düzeyleri bakılan 6413 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Psödokolinesteraz enzim ve diğer laboratuvar değerleri kullanılan kitlerin normal sınırlarına göre hastalar normal ve normalin altı diye gruplara ayrıldı. PKE enzim değerleri; 3930 U/L'nin altında ise Grup-1, 3930-11500 U/L aralığında ise Grup-2, 11500 U/L'nin üstünde ise Grup-3 olarak adlandırıldı. Psödokolinesteraz enzim değerleri AST, ALT, üre, kreatinin, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 6413 hastanın PKE değerlerine bakıldığında 242 hastanın (%3,77; E:K=129:113) PKE enzim değerlerinin normal seviyenin altında olduğu tespit edildi. ALT, AST, üre, kreatinin, PT ve aPTT değerleri yüksek olan hastalarda PKE eksikliği oranı sırasıyla %6,4; %9,7; %10,4; %7,7; %13,3 ve %5,5 olarak saptandı ve normal olanlara göre anlamlı yüksek bulundu. PKE değerleri ile tüm bu laboratuvar değerleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptandı. **Sonuç:** İleri yaş, erkek cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukların bulunduğu hastalarda PKE eksikliği görülme ihtimali artmaktadır. Özellikle bu grup hastalarda süksinilkolin kullanılırken daha sık PKE eksikliği görülebileceği göz ardı etmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Alanin transaminaz; aspartat aminotransferazlar; böbrek yetmezliği; karaciğer yetmezliği; psödokolinesteraz eksikliği

ABSTRACT Objective: Plasma pseudocholinesterase enzyme (PCHE) deficiency is an uncommon disorder which can be inherited, acquired or iatrogenic. There is insufficient data about the frequency of PCHE deficiency through our population. We tried to evaluate the rate of enzyme deficiency and related clinical factors within the patients who were submitted for pre-surgery evaluation in anesthesia clinics. **Material and Methods:** All patients attended to anesthesia clinics for evaluation prior to surgery in 2009 were screened. Of all patients, 6413 had all laboratory values of serum alanine aminotransferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST), urea, creatinine, and PCHE levels were enrolled in the study. Patient demographics and laboratory values were recorded. The patients were divided into normal and below normal according to values of PCHE and other studies regarding to the range of laboratory kits. PCHE level less than 3930 U/L is called Group-1, in the range of 3930-11500U/L is called Group-2, and higher than 11500 U/L is called Group-3. PCHE values were compared with age, sex and levels of AST, ALT, urea, creatinine, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). **Results:** Of all 6413 patients, 242 patients (3.77%, M:F=129:113) had PCHE values lower than the normal level. Of the patients with elevated levels of ALT, AST, urea, creatinine, PT and aPTT had 6.4%, 9.7%, 10.4%, 7.7%, 13.3% and 5.5% PCHE deficiency respectively. These ratios were higher compared to patients with normal levels. PCHE values were negatively correlated with all these laboratory values. **Conclusion:** Patients with advancing age, male gender, decreased functions of liver and kidney are associated with increased risk of PCHE deficiency. While using succinylcholine in these groups of patients, PCHE deficiency would not be ignored.

Key Words: Alanine transaminase; aspartate aminotransferases; renal insufficiency; hepatic insufficiency; pseudocholinesterase deficiency

Psödokolinesteraz enzim (PKE) eksikliği, kalıtımsal ya da kazanılmış olarak görülebilen nadir bir durumdur.¹ Klinikteki etkisi süksinilkolin ve mivaküryum gibi ekzojen kolin ester ilaçlarının yıkılmasında anormal uzama şeklinde görülür.² PKE karaciğerde sentezlenir ve kırmızı hücreler hariç olmak üzere birçok dokuda bulunur. İnsanda PKE varlığı yarım yüzyıldan daha uzun süredir bilinmektedir.³

Enzim miktar olarak yetersiz ya da atipik olduğunda süksinilkolinin nöromusküler blokaj etkisi uzar.⁴ Acil durumlarda ve kısa süreli cerrahi operasyonlarda kullanılan süksinilkoline bağlı kas gevşekliğinin süresi 10 dakikayı geçecek olursa süksinilkoline uzamış yanıtın ve uzamış apneden söz edilir. Tedavisinde ekzojen PKE, tam kan ya da yüksek purifiye insan PKE uygulanabilmektedir.⁵ Biz bu çalışma ile bölgemizde görülen plazma PKE eksikliği görülme sıklığını ve bu enzim eksikliğinin klinik parametreler ile olan ilişkisini belirlemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz anestezi polikliniğine 01.01.2009 ile 31.12.2009 tarihleri arasında cerrahi öncesi preoperatif muayene amacıyla başvuran tüm hastalara ait veriler geriye dönük olarak tarandı. Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun izni alınarak yapılmıştır. Aynı anda; serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin ve PKE düzeyleri bakılan 6413 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bu hastalarda aynı anda çalışılan protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanları (aPTT) da kaydedildi. PKE düzeyleri ile demografik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Karaciğer yetmezliği nedeniyle tedavi gören hastalar, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalar, kemoterapi tedavisi alan hastalar, son bir yıl içinde genel anestezi ile cerrahi operasyon geçiren hastalar ve gebeliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. PKE ve diğer laboratuvar değerleri kullanılan kitlerin normal sı-

TABLO 1: Çalışmada kullanılan laboratuvar değerlerinin alt ve üst sınırları.

Parametre	Normalin alt sınırı	Normalin üst sınırı
PKE enzim (U/L)	3930	11500
ALT (U/L)	0	45
AST (U/L)	0	35
Kreatinin (mg/dL)	0,66	1,09
Üre (mg/dL)	17	43
PT (sn)	12	18
aPTT (sn)	24	35

nırlarına göre hastalar normal ve normalin üstü diye gruplara ayrıldı (Tablo 1).

Çalışmadaki verilerin analizi için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler Student-t testi, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon testi ile korelasyon bakıldı. Değerler ortalama ± standart sapma ve yüzde değerler ile ifade edildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 6413 hastanın PKE değerlerine göre 242 (%3,77)'sinde PKE enzim değerlerinin normal seviyenin altında olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların %45,8 (2937/6413)'i erkek, %54,2 (3476/6413)'si kadın idi. PKE eksikliği görülme oranı erkeklerde %4,5 iken, kadınlarda %3,3 oranında saptandı (Tablo 2).

Hastalar yaşa göre 15 yaş ve altı, 16-50 arası ve 50 yaş üstü olarak gruplandırıldı. On beş yaş ve altı hiç bir hastada PKE enzim eksikliği görülmezken, 16-50 yaş arasında 31 (%1,0) hastada ve 50 yaş üstündeki 211 (%6,7) hastada PKE eksikliği görüldü ($p < 0,001$; Tablo 2).

ALT, AST, üre, kreatinin ve PT ve aPTT düzeyleri normal olan hastalarda PKE enzim eksikliği görülme oranları sırasıyla %3,6; %3,1; %2,2; %2,7; %1,9 ve %2,2 olarak saptandı. Aynı oranlar ALT, AST, üre, kreatinin ve PTT ve aPTT düzeyleri yüksek olan hastalarda sırasıyla %6,4; %9,7; %10,4; %7,7; %13,3 ve %5,5 olarak saptandı (Tablo 2).

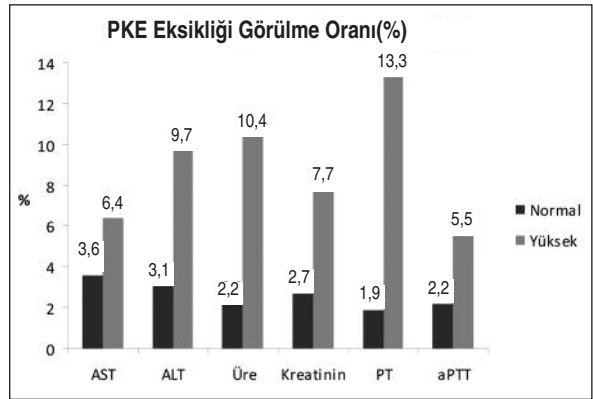
TABLO 2: Psödokolinesteraz enzim düzeyinin diğer laboratuvar değerleriyle karşılaştırılması.

Özellik	Psödokolinesteraz düzeyi		p*
	Normalin altı (n=242)	Normal (n=6028)	
Cinsiyet (%)			0,008
Erkek	129 (4,5)	2725 (95,5)	
Kadın	113 (3,3)	3303 (96,7)	
Yaş			0,0001
≤ 15 yaş	–	220 (100)	
16-50 yaş	31 (1,1)	2903 (98,9)	
>50 yaş	211 (6,8)	2905 (93,2)	
ALT			0,001
Normal	205 (3,6)	5484 (96,4)	
Normalin üstü	37 (6,4)	544 (93,6)	
AST			0,0001
Normal	171 (3,1)	5367 (96,9)	
Normalin üstü	71 (9,7)	661 (90,3)	
Üre			0,0001
Normal	110 (2,2)	4890 (97,8)	
Normalin üstü	132 (10,4)	1138 (89,6)	
Kreatinin			0,0001
Normal	131 (2,7)	4698 (97,3)	
Normalin üstü	111 (7,7)	1330 (92,3)	
PT			0,0001
Normal	39 (1,9)	2016 (98,1)	
Normalin üstü	21 (13,3)	137 (86,7)	
aPTT			0,001
Normal	41 (2,2)	1824 (97,8)	
Normalin üstü	19 (5,5)	324 (94,5)	

* Ki-kare testi.

Tüm parametrelerde anlamlı yükseklik saptandı ve oranlar Şekil 1’de özetlendi.

PKE düzeyi düşük olan hastalarda ortalama değerlerin PKE düzeyi normal olan hastalara göre aPTT dışında anlamlı olarak daha yüksek olduğu

**ŞEKİL 1:** Psödokolinesteraz eksikliği görülme sıklığının laboratuvar değerleri ile ilişkisi.

görüldü (Tablo 3). Yaş, ALT, AST, üre, kreatinin, PT, aPTT değerleri ile PKE değerleri arasında korelasyona bakıldığında, tüm parametreler ile PKE arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

İnsanlar iki tip PKE enzim aktivitesine sahiptirler. Normal ve atipik PKE enzimi. Normal PKE olan hastalar süksinilkolini çabucak hidrolize ederken, atipik enzim aktivitesi olanlar bunu yapamazlar. Atipik enzim, otozomal dominant olarak geçen genetik bir bozukluk nedeniyle oluşur.

İnsanların büyük çoğunluğu (%96) normal enzim aktivitesine sahiptir (homozigot). Bu hastalar süksinilkolini çok çabuk yıkarlar. İnsanların küçük bir kısmı (%4) her iki enzimi de taşırlar (heterozigot), bu hastalar süksinilkolini daha uzun sürede (5-10 dk) yıkarlar. İnsanların çok az bir kısmı

TABLO 3: Tüm laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri.

Özellik	Tüm hastalar	Psödokolinesteraz düzeyi			p*
		Normalin altı (n=242)	Normal (n=6028)	Normalin üstü (n=143)	
Yaş	49,24±0,25	67,20±0,99	48,69±0,26	42,24±1,48	0,0001
ALT	29,59±0,94	49,56±12,47	28,61±0,86	36,85±2,24	0,0001
AST	28,79±0,81	57,92±14,38	27,61±0,65	29,03±1,24	0,0001
Üre	36,09±0,28	64,68±3,15	35,07±0,26	30,69±0,85	0,0001
Kreatinin	1,02±0,01	1,45±0,07	1,00±0,01	0,92±0,02	0,0001
PT	15,35±0,08	19,69±1,40	15,25±0,08	14,41±0,20	0,0001
aPTT	31,72±0,18	33,99±0,86	31,67±0,19	31,15±0,60	0,119

* Student-t testi (normal ile normalin altı karşılaştırıldığında).

TABLO 4: Psödokolinesteraz enzim seviyesinin diğer tetkiklerle olan korelasyonu.

Özellik	Korelasyon değeri	p*
Yaş	-0,210	0,0001
ALT	-0,034	0,007
AST	-0,067	0,0001
Üre	-0,235	0,0001
Kreatinin	-0,134	0,0001
PT	-0,183	0,0001
APTT	-0,070	0,001

*Pearson korelasyon testi.

ise yalnız atipik enzim aktivitesine sahiptir (anormal homozigot), bu hastalar süksinilkolini yıkamazlar.¹

Psödokolinesteraz enzim eksikliği kalıtsal ya da kazanılmış olabilir. Başlıca kazanılmış neden karaciğer yetmezliğidir. Psödokolinesteraz karaciğerde sentezlendiğinden, karaciğer fonksiyonları bozulduğunda PKE sentezi de bozulmaktadır. Azalmış serum aktivitesi, siroz, son dönem karaciğer yetmezliği, hepatitler ve karaciğer apseleri gibi birçok karaciğer hastalığında gösterilmiştir.³

Psödokolinesteraz enzim eksikliğine neden olan diğer kazanılmış nedenler; böbrek yetmezliği, malnütrisyon, gebelik, kanserler, yanıklar, kardiyo-pulmoner baypas gibi durumlardır. Böbrek yetmezliği ile ilişkili nedenler açık değildir.³ Prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, propanidid, ekotiyofat içeren göz damlası gibi ilaç kullanımları, organik fosfor zehirlenmeleri de kazanılmış nedenler arasında sayılabilir.

Kaya ve ark. Sivas ili merkezinde yaşayan 18-50 yaş arasındaki 202 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, PKE enzim aktivitelerini Kalow ve Lindsay yöntemi ile saptamışlardır.⁶ Hastaların 7 (%3,47)'sinde atipik heterozigot enzim varyantı olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar tarafından hastaların 6 (%2,9)'sında PKE aktivitesinin düşük olduğunu saptanmıştır. Kaback ve ark.nın Yahudi gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada, 1000 gönüllünün 121 (%12,1)'inde taşıyıcılık ve 9 (%0,9)'unda enzim eksikliği bildirilmiştir.⁷ Yahudiler arasında PKE eksikliği en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biri olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PKE eksikliği %3,77 oranında bulundu. Bu

normalde toplumda beklenen hasta miktarı (%4) ve Kaya ve ark.nın sonuçları ile uyumludur.⁶ Her ne kadar bilinen kazanılmış nedenler (karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanser ve gebelik gibi) dışlanmış olsa da bu çalışmada PKE düzeyi ile ilgili genetik test yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda saptanan hastalar arasında kazanılmış PKE eksikliği (dışlananlar dışında) olan hastalar olabilir. Genetik test ile saptanacak hasta oranının daha düşük olacağı beklenebilir.

PKE eksikliğinin kazanılmış nedenlerini bildiren çalışmalar olmasına karşın anesteziistlerin günlük pratiğinde, özellikle pre-operatif hasta değerlendirilmesinde (anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri) PKE eksikliğini düşündürebilecek klinik parametreler ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Biz yaş, cinsiyet ve rutin laboratuvar parametrelerine bakılarak hangi grup hastalarda daha yüksek PKE enzim eksikliği olabileceğini belirlemeye çalıştık.

Kadın hastalarda PKE eksikliği görülme oranı %3,3 iken erkek hastalarda bu oran %4,5 olarak saptandı. PKE değerleri düşük hastaların yaş ortalaması, normal olan hastalara göre daha yüksek (67,2'e karşı 48,7) bulundu. Yine yaş gruplarına göre bakıldığında yaşlı gruplarda daha fazla enzim eksikliği saptandı. Bu bulgular, erkek cinsiyet ve yüksek yaş gruplarında PKE enzim eksikliği görülme ihtimalinin arttığını göstermektedir.

Operasyon öncesi bakılan rutin laboratuvar parametreleri (AST, ALT, üre, kreatinin, PT ve aPTT laboratuvar kitlerinin skalasına göre) normalin üstünde saptanan hastalarda, belirgin bir karaciğer ya da böbrek yetmezliği olmasa da PKE enzim seviyelerinin düşük olma oranının arttığını saptadık. Bu çalışmada AST yüksekliğinde PKE eksikliği görülme oranı yaklaşık üç kat, üre yüksekliğinde beş kat arttığı saptanmıştır (Şekil 1). Bu tür hasta gruplarında anesteziistler daha yüksek oranda PKE enzim eksikliği görülebileceğini akılda tutmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışma ile bölgemizdeki PKE enzim eksikliği sıklığını saptayarak anesteziistlerin süksinilkolin

kullanımına bağlı uzamış apne ile karşılaşma ihtimalini belirlemeye çalıştık. İleri yaş, erkek cinsiyet, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukların bulunduğu hastalarda PKE enzim

eksikliği görülme oranı artmaktadır. Özellikle bu grup hastalarda süksinilkolin kullanılırken daha sık PKE enzim eksikliği görülebileceği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Ama T, Bounmythavong S, Blaze J, Weismann M, Marienau MS, Nicholson WT. Implications of pharmacogenomics for anesthesia providers. *AANA J* 2010;78(5):393-9.
2. Pandit JJ, Gopa S, Arora J. A hypothesis to explain the high prevalence of pseudocholinesterase deficiency in specific population groups. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(8):550-2.
3. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J* 2010;78(4):313-20.
4. Kayhan Z. [Muscle nerve transmission and muscle relaxants]. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 1997. p.135-50.
5. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989;68(4):452-6.
6. Kaya G, Akef A, Atalay A. [Pseudocholinesterase activity and genetic variants at 202 volunteers in Sivas]. *Cumhuriyet Med J* 2000;22(2):93-7.
7. Kaback M, Lopatequi J, Portuges AR, Quindipan C, Pariani M, Salimpour-Davidov N, et al. Genetic screening in the Persian Jewish community: A pilot study. *Genet Med* 2010;12(10):628-33.