



Adıyaman İli Bölgesinde Psödokolinesteraz Enzim Eksikliği

Pseudocholinesterase Enzyme Deficiency in Adıyaman City Area

Ruslan Abdullayev¹, Ömer Burak Küçükkebe¹, Recai Kaya¹, Bülent Çelik², Hatice Kuşderci¹, Mehmet Duran¹, Öznur Uludağ¹, Mesut Öterkuş¹, Aysel Buyrukcan¹, Ülkü Sabuncu¹, Abdullah Arpacı³

¹Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Adıyaman, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

³Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Amaç: Psödokolinesteraz (PKE), süksinilkolinin hidrolizinden sorumlu, kompleks moleküler yapıya sahip bir enzimdir. Eksikliğinde, normal koşullarda yaklaşık olarak 5-10 dakika süren süksinilkolinin etkisi uzamakta ve birkaç saate kadar sürebilmektedir. Son yıllarda süksinilkolinin kullanımı azalmıştır. Bununla birlikte, bazı durumlarda ve gelişmekte olan ülkelerde halen aktif olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Adıyaman ili civarında PKE enzim eksikliği sıklığı taranıp, literatür eşliğinde sunulması amaçlandı.

Yöntemler: Hastanemizin yerel etik kurul onayı alındıktan sonra (Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu, 30.12.2012, Sayı: B.30.2.ADY.0.20.00-600/51) Mart-Aralık 2013 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde elektif şartlarda genel anestezi altında herhangi bir ameliyat geçirecek olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, serum PKE, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, international normalization ratio (INR) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri incelendi. PKE eksikliğinin diğer biyokimyasal değerler ile olası ilişkisi de araştırıldı. PKE'in normal referans aralığı 16-40 yaş arası kadınlar için 4260-11250, diğer hastalar için ise 5320-12920 U L⁻¹ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma, 702'si (%72,8) kadın olan 964 hasta ile tamamlandı. PKE enzim düzeyi bu hastaların %7,2'sinde normalin altındaydı. Hasta grubu, ALT, INR, aPTT ve kreatinin değerlerinin yüksekliği ile PKE enzim düzeyi eksikliği görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken AST ve üre değerlerinin yüksekliği ile PKE enzim düzeyi eksikliği görülme oranları arasındaki fark anlamlıydı (p<0,05). PKE enzim düzeyi eksikliği görülme riski AST değeri yüksek olan hastalarda normal olanlara göre 4,5 kat, üresi yüksek olanlarda normal olanlara göre 9 kat daha fazlaydı.

Sonuç: Preoperatif değerlendirmede rutin olarak baktığımız kan laboratuvar değerlerinde AST ve üre düzeylerindeki patolojik yükseklik bizi PKE enziminin eksik olabileceği konusunda uyarmalıdır.

Anahtar kelimeler: Psödokolinesteraz, bütirilkolinesteraz, serum kolinesteraz, yalancı kolinesteraz, uzamış apne

Objective: Pseudocholinesterase (PChE) is an enzyme responsible for the hydrolysis of succinylcholine. In case of its deficiency, the effect of succinylcholine that is approximately 5–10 min is prolonged up to few hours. The use of succinylcholine has been declined recently. However, it is still actively used in some special conditions and in developing countries. In this study, incidence of PChE enzyme deficiency around Adıyaman city was investigated and presented with the literature review.

Methods: After obtaining an approval from the investigational board of our hospital (Adıyaman University Medical School, Biomedical Research Ethics Board, 30.12.2012, Nr: B.30.2.ADY.0.20.00-600/51), patients undergoing any elective operation under general anaesthesia in the Adıyaman University Medical School Hospital between March and December 2013 were recruited for the study. After obtaining the patients' written consents, blood PChE, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea, creatinine, international normalisation ratio (INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT) values of the patients were analysed. Possible association of the PChE deficiency with other values was also investigated. The normal value of PChE was taken as 4260–11250 for females aged 16–40 years and 5320–12920 U L⁻¹ for other patients.

Results: The study was completed with 964 patients, 702 (72.8%) of whom were females. PChE enzyme levels were under the normal in 7.2% of the patients. There were no correlation between patient group, ALT, INR, aPTT and creatinine elevation with PChE deficiency (p>0.05), whereas AST and urea level elevation was significantly associated with PChE deficiency (p<0.05). The risk of PChE deficiency was 4.5 and 9 times higher in the patients with the elevation of AST and urea levels, respectively.

Conclusion: Pathological elevations of AST and urea that are a part of normal pre-operative biochemical analysis of blood will indicate the possible deficiency of PChE enzyme.

Keywords: Pseudocholinesterase, butyrylcholinesterase, serum cholinesterase, false cholinesterase, prolonged apnoea

Bu çalışma Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 48. Ulusal Kongresi'nde (25-29.10.2014, Ankara, Türkiye) sözlü olarak sunulmuştur.

This study was presented orally in 48th National Symposium of Turkish Anesthesiology and Reanimation Society (25-29.10.2014, Ankara, Turkey).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ruslan Abdullayev, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Adıyaman, Türkiye E-posta: ruslan_jnr@hotmail.com

©Telif Hakkı 2015 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği - Makale metnine www.jtaics.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Anaesthesiology and Intensive Care Society - Available online at www.jtaics.org

Geliş Tarihi / Received : 08.10.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 06.04.2015

Giriş

Psödokolinesteraz (PKE), karaciğerde sentezlendikten hemen sonra plazmaya salınan, karmaşık moleküler yapıya sahip bir enzimdir (1, 2). Bütirilolinesteraz, serum kolinesterazı, plazma kolinesterazı ve yabancı kolinesteraz diye de bilinmektedir (3). Vücutta, eritrositler hariç, birçok doku içinde bulunmaktadır (4). Fizyolojik rolü tam olarak anlaşılmamış olsa da, mivaküryum, prokain, klorprokain, tetrakain, kokain, eroin ve süksinilkolin gibi ester yapıya sahip ilaçların hidrolizini sağlamaktadır (5, 6). Bu enzimle ilgili klinik pratikte üzerinde en çok durulan konu süksinilkolin metabolizmasıdır. Süksinilkolin, anestezi pratiğinde kullanılan depolarizan bir nöromusküler blokerdir. PKE enzimi de süksinilkolini önce süksinilmonokolin, daha sonra da süksinik aside metabolize ederek etkisini sonlandırmaktadır (7). Böylece, enzim eksikliğinde, normal koşullarda yaklaşık olarak 5-10 dakika süren süksinilkolinin etkisi uzamakta ve birkaç saate kadar sürebilmektedir.

Psödokolinesteraz enzim eksikliği genetik veya kazanılmış olabilir. Genetik olarak ortaya çıkan PKE enzim eksikliği otozomal resesif bir hastalık olup, üçüncü kromozomun uzun kolunda 3q26.1-26.2 bölgesinde bulunan bütirilolinesteraz genindeki hasar sonucunda oluşmaktadır (4). Kromozomdaki hasarın homo- veya heterozigot olmasına bağlı olarak süksinilkolinin etkisi uzamaktadır. Heterozigot olanlarda süksinilkolinin etkisi 5 dakika ile 1 saat arasında sürmekte iken, homozigot olanlarda 1 saati geçmektedir (7). İnsidansı çeşitli toplumlarda farklı olmasına rağmen genel olarak heterozigot formun 25-50 kişide 1, homozigot formun ise 3000-5000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (6, 8). Asya, Afrika ve Avrupa kökenlilerde daha nadir; Eskimo, Hindistan'ın Vysyas, Pers ve Yahudi topluluklarında daha sık görülmektedir (6, 9, 10). Genetik olarak 65 varyantı olmasına rağmen, en sık karşılaşılan ve klinik öneme sahip varyantlar Atipik (Dibukain Dirençli), Flörid Dirençli, Sessiz ve Kalow tipleridir (4). Genetik olarak PKE enzim eksikliği olan hastalar hayatları boyunca hiç sorun olmadan yaşayabilir, ayrıca süksinilkolin veya mivaküryum gibi kas gevşeticilere maruz kalmadıkları sürece tanı da almayabilirler (4, 11).

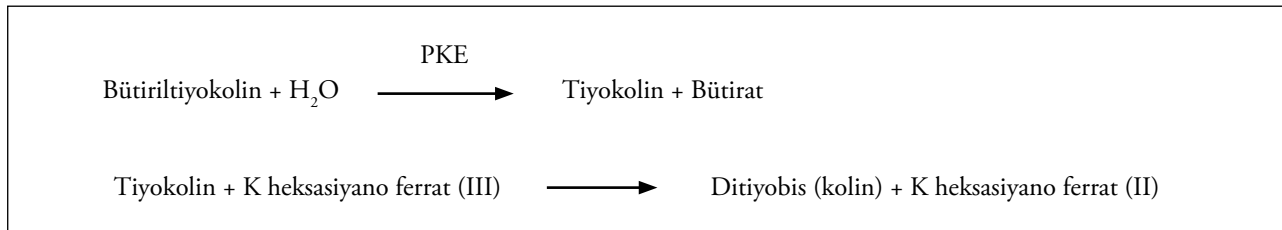
Kazanılmış PKE enzim eksikliği sebepleri arasında karaciğer ve böbrek hastalıkları, malnütriyon, gebelik, kanser, yanık, miyokard enfarktı, miksödem, kronik enfeksiyon, kardiyopulmoner bypass, lepra sayılabilir (4, 7, 12). Birçok ilaç

PKE aktivitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ekotiofat göz damlaları, organofosfat insektisidler, siklofosamid, takrin, oral kontraseptifler, fenelzin, panküronyum, bambuterol ve metoklopramid ilaç etkisi ile gelişen PKE enzim eksikliği nedenleri arasındadır (13-25).

Genetik, kazanılmış ve ilaç etkisi ile oluşan PKE eksikliği tek başına klinik tablonun oluşması için her zaman yeterli olmasa da, bu koşulların birlikte bulunması problem yaratabilir (4). PKE eksikliği olan bir hastada klinik bir senaryo ile karşılaşıldığında, yani kas gevşeticilerin etkisi uzadığında tedavi yöntemi olarak taze tam kan, taze donmuş plazma, insan serum kolinesterazı kullanılabilir (26-29). Fakat bu yöntemlerin transfüzyon ile ilişkili olası komplikasyonlara yol açabileceği düşünülürse, en güvenilir tedavi yöntemi hastanın spontan olarak solunumunun yerine gelmesini beklemektir. Nöromusküler bloğun en uzun sürdüğü homozigot sessiz tip PKE eksikliğinde bile blok süresi nadiren 4 saati aşmaktadır. Tabi ki bu dönemde uygun yoğun bakım şartları ve mekanik ventilasyon olanakları sağlanmalıdır. Hastanın bilincinin açık olacağı düşünülecek olursa yeterli sedasyonun ve hasta ile iletişimin ne denli önemli olduğunu vurgulamaya gerek yoktur (4).

Psödokolinesteraz enzim eksikliği kan örneğinin biyokimyasal ve moleküler analizi ile ortaya konabilir. Enzimin plazmadaki miktarı biyokimyasal inceleme ile kantitatif olarak ortaya konabilir. Kandaki PKE enzim düzeyi farklı laboratuvar standartlarına bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak 3200-7500 IU L⁻¹ normal değer olarak kabul edilmektedir (4, 7). Bu analiz ile enzimin dibukain, flörid, klörid, üre ve süksinilkolin inhibisyon dereceleri de tayin edilebilir. Moleküler analiz ile ise enzimin genindeki defekt ortaya konabilir (30, 31). Moleküler testler genotipin belirlenmesinde değerli olsa da, kazanılmış enzim eksikliği hakkında bilgi sağlayamaz.

Son yıllarda hızlı etki başlangıçlı non-depolarizan kas gevşeticilerin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte süksinilkolin kullanımı azalmıştır. Bununla birlikte midesi dolu acil girişim ihtiyacı olan hastalar ve elektrokonvülsif tedavi için anestezi uygulamalarında halen aktif olarak kullanılmaktadır. Gelişmekte olan bazı ülkelerde elektif operasyonlarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada Adıyaman ili civarında PKE enzim eksikliği sıklığı taranıp, rutin kan biyokimya taramasındaki parametreler ile ilişkisi incelenip, literatür eşliğinde sunulması amaçlandı.



Şekil 1. PKE enzim tayini test prensibi (34. kaynaktan yararlanılmıştır)
PKE: psödokolinesteraz; K: potasyum

Yöntemler

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (30.12.2012, Sayı: B.30.2.ADY.0.20.00-600/51) alındıktan sonra Mart-Aralık 2013 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde elektif şartlarda genel anestezi altında herhangi bir ameliyat geçirecek olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan yazılı onamları alındı. Yaş sınırı gözetilmedi, fakat 3 yaşın altındaki çocuklarda, damar yolu zorlukları nedeniyle daha seçici davranıldı.

Hastanemizin standart preoperatif değerlendirme kılavuzu mevcut olup, kan laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı, hemostaz paneli [protrombin zamanı (PT) ve aPTT], karaciğer (ALT, AST) ve böbrek (üre, kreatinin) enzimlerini de içeren genel kan biyokimyası ve hepatit ile insan immünyetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus-HIV) antijenleri rutin olarak incelenmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan preoperatif laboratuvar incelemesinin bir parçası olarak serum PKE düzeyleri de incelendi. PKE ve diğer biyokimyasal testler Cobas Integra 600' (Roche Diagnostics, USA) cihazı ile çalışıldı. PT, uluslararası normalizasyon oranı (international normalization ratio-INR) olarak kaydedildi. Yukarıda geçen parametrelerin referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Serum PKE düzeyi kolorimetrik test ile incelendi. Kolinesteraz, bütiriltiyokolinin tiyokolün ve bütirata hidrolizini katalizler. Tiyokolün de potasyum heksasiyanoferrati indirgeyerek rengini sarıdan renksiz döndürür (Şekil 1). Renkteki bu azalma fotometrik olarak ölçülebilir. PKE enzim düzeyinin

normal referans aralığı 16-40 yaş arası kadınlar için 4260-11250, diğer hastalar için ise 5320-12920 U L⁻¹ olarak kabul edilmiştir (32-34).

Hastalardan alınan kan örnekleri jelli kan tüpüne konup, santrifüj edildikten sonra oda sıcaklığında saklandı. Örnekler 15-25°C'de 6 saat stabiliteyi koruyabildikleri için kan örneğinin elde edilmesinden sonra 5 saat içinde inceleme yapılması sağlandı (35, 36).

Psödokolinesteraz enzim düzeyleri ile demografik ve sözü geçen laboratuvar verileri arasındaki ilişki incelendi.

İstatistiksel analiz

Veri analizi SPSS 15,0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, Illinois, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Veriler hasta sayısı olarak sunuldu. PKE eksikliğinin risk faktörlerini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu PKE eksikliği ile ilgili olan faktörlerin ($p \leq 0,10$) değerlendirilmesi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyonun uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. Odds ratio (OR) ve nominal %95 güven aralığı (GA) sunuldu. Bütün analizler için çift taraflı $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmanın güç hesaplaması, daha önce yapılan çalışmalar ve Adıyaman ilinin merkez nüfusu göz önünde bulundurularak veriler açısından istatistiksel anlamlılık elde edilmeye çalışıldı. Çalışmanın, α değeri 0,05 kabul edilerek, %90 güçte olması için en az 900 hasta ile yapılması gerektiği hesaplandı. Olası veri kayıpları göz önüne alınarak çalışmaya 1000 hasta alınması planlandı.

Bulgular

Bin hastadan 36'sının kan PKE düzeyi verileri kaybolduğu için çalışma 964 hasta ile tamamlandı. Bu hastaların 702'si (%72,8) kadındı. Demografik veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Psödokolinesteraz enzim düzeyinin çalışmaya alınan 964 hastadan 69'unda (%7,2) normalin altında olduğu tespit edildi. 16-40 yaş arası kadınların %7,2'inde, diğer hastaların ise %7,1'inde PKE enzim düzeyleri normal sınırın altındaydı. Cinsiyete göre PKE enzim eksikliği sıklığı Tablo 3'te verilmiştir.

Alanin aminotransferaz, AST, INR, aPTT, üre ve kreatinin düzeyleri normal ve referans aralığın üzerinde olan hastalarda PKE enzim düzeyi eksikliği görülme oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Kan biyokimyası taramasındaki parametrelerin referans aralıkları

| | Alt sınır | Üst sınır |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| ALT (U L ⁻¹) | 5 | 55 |
| AST (U L ⁻¹) | 5 | 34 |
| Üre (mg dL ⁻¹) | 10 | 50 |
| Kreatinin (mg dL ⁻¹) | 0,57 | 1,11 |
| INR | 0,8 | 1,2 |
| aPTT (sn) | 24 | 38 |

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; INR: international normalization ratio (uluslararası normalizasyon oranı), aPTT: activated partial thromboplastin time (aktif parsiyel tromboplastin zamanı)

Tablo 2. Demografik veriler

| Yaş (yıl) | Cinsiyet | | | | Toplam (n=964) | |
|-----------|---------------|------|---------------|------|----------------|------|
| | Erkek (n=262) | | Kadın (n=702) | | n | % |
| | n | % | n | % | | |
| ≤15 | 34 | 13,0 | 14 | 2 | 48 | 5 |
| 16-40 | 123 | 46,9 | 568 | 80,9 | 691 | 71,7 |
| 41-64 | 70 | 26,7 | 91 | 13 | 161 | 16,7 |
| ≥65 | 35 | 13,4 | 29 | 4,1 | 64 | 6,6 |

Psödokolineraz enzim düzeyi eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülen değişkenler (hasta grubu, ALT, AST, INR, aPTT, üre ve kreatinin) ilk olarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Alanin aminotransferaz, INR, aPTT ve kreatinin gruplarına göre PKE enzim düzeyi eksikliği görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, AST ve üre gruplarına göre PKE enzim düzeyi eksikliği görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bulunan sonuçlara göre PKE enzim düzeyi eksikliği görülme riski AST'si yüksek olan hastalarda normal olanlara göre 4,479 kat, üresi

yüksek olanlarda normal olanlara göre 9,376 kat daha fazlaydı (Tablo 4).

Tek değişkenli lojistik regresyon modeli ile PKE enzim düzeyi eksikliğine risk oluşturan AST ve üre değişkenleri ve anlamlılık düzeyi 0,20'nin altında elde edilen ALT değişkeni çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda AST ve üre değişkenlerinin PKE enzim düzeyi eksikliği için bir risk faktörü olduğu ($p<0,05$), ALT'nin ise risk faktörü olmadığı bulunmuştur. PKE enzim düzeyi eksikliği görülmesi bakımından AST'si yüksek olanların normal olanlara göre 3,54 kat ve üresi yüksek olanların normal olanlara göre 7,06 kat daha fazla risk taşıdığı tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tartışma

Örneklemin büyük bir kısmını (≈ 60) üreme çağındaki kadın hastaların oluşturmasının sebebi verilerin yaklaşık olarak yarısının hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünden elde etmemizdir. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği şehrimizin tek Kadın Hastalıkları hastanesi olup, günde

Tablo 3. Cinsiyete göre PKE eksikliği

| Cinsiyet | PKE düzeyi | | | |
|----------------|------------|------|-------|-----|
| | Normal | | Düşük | |
| | n | % | n | % |
| Erkek (n=262) | 249 | 95,0 | 13 | 5,0 |
| Kadın (n=702)* | 646 | 92,0 | 56 | 8,0 |

*16-40 yaş arası kadınlar için farklı referans aralığı alınmıştır (bk. Gereç ve yöntemler). PKE: psödokolineraz

Tablo 4. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

| Risk faktörleri | PKE | | | | | | OR | %95 GA | p |
|--------------------|--------|--------|---------------|--------|----|--------|-------|----------------|---------------------|
| | Normal | | Normalin altı | | n | % | | | |
| | n | % | n | % | | | | | |
| Hasta grubu | | | | | | | | | |
| Diğer hastalar* | 396 | (41,1) | 368 | (92,9) | 28 | (7,1) | 1 | | |
| 16-40 yaş kadın | 568 | (58,9) | 527 | (92,8) | 41 | (7,2) | 1,022 | (0,621-1,683) | 0,930 |
| ALT | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 949 | (98,4) | 883 | (93,0) | 66 | (7,0) | 1 | | |
| Yüksek | 15 | (1,6) | 12 | (80,0) | 3 | (20,0) | 3,345 | (0,921-12,146) | 0,067 [†] |
| AST | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 926 | (96,1) | 866 | (93,5) | 60 | (6,5) | 1 | | |
| Yüksek | 38 | (3,9) | 29 | (76,3) | 9 | (23,7) | 4,479 | (2,028-9,893) | <0,001 [‡] |
| INR | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 834 | (86,5) | 775 | (92,9) | 59 | (7,1) | 1 | | |
| Yüksek | 130 | (13,5) | 120 | (92,3) | 10 | (7,7) | 1,095 | (0,545-2,198) | 0,799 |
| aPTT | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 958 | (99,4) | 890 | (92,9) | 68 | (7,1) | 1 | | |
| Yüksek | 6 | (0,6) | 5 | (83,3) | 1 | (16,7) | 2,618 | (0,302-22,724) | 0,383 |
| Üre | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 949 | (98,4) | 886 | (93,4) | 63 | (6,6) | 1 | | |
| Yüksek | 15 | (1,6) | 9 | (60,0) | 6 | (40,0) | 9,376 | (3,235-27,174) | <0,001 [‡] |
| Kreatinin | | | | | | | | | |
| Normal (referans) | 938 | (97,3) | 871 | (92,9) | 67 | (7,1) | 1 | | |
| Yüksek | 26 | (2,7) | 24 | (92,3) | 2 | (7,7) | 1,083 | (0,251-4,682) | 0,915 |

Sayısal veriler hasta sayısını belirtmekte. Parantez içindeki değerler yüzdeleri ifade etmektedir. PKE: psödokolineraz; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; INR: international normalization ratio (uluslararası normalizasyon oranı); aPTT: activated partial thromboplastin time (aktif parsiyel tromboplastin zamanı). *Diğer hastalar 16-40 yaş kadınlar dışındaki hastaları ifade ediyor. [†] $p<0,10$, [‡] $p<0,05$

Tablo 5. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

| | B | Wald | P | OR | %95 GA | |
|------------------------|--------|---------|--------|-------|--------|--------|
| Sabit | -2,721 | 396,525 | <0,001 | 0,066 | | |
| ALT (normal/yüksek) | 0,054 | 0,005 | 0,944 | 1,056 | 0,231 | 4,826 |
| AST (normal/yüksek) | 1,264 | 7,208 | 0,007* | 3,540 | 1,407 | 8,910 |
| Üre (normal/yüksek) | 1,954 | 11,682 | 0,001* | 7,058 | 2,301 | 21,643 |

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz. *p<0,05

ortalama 13 sezaryen ameliyatına ev sahipliği yapmaktadır. Bu hastanede, çalışmamızın başlamasından önce son üç yıl içinde, 6 hastada süksinilkolin kullanımı sonrası uzamış apne ile karşılaştık. Bu bölgede PKE enzim eksikliğinin endemik olabileceği fikri çalışmamızın başlamasına öncülük etti.

Çalışmamızın esas sonucu hastaneye ameliyat için başvuran hastalarda %7,2 oranında PKE enzim eksikliği olmasıydı. Üreme çağındaki kadınlarda PKE düzeylerinde düşüş meydana geldiği için, bu grupta farklı referans aralıkları kullanılmıştır. Sonuç itibarıyla hem bu hasta grubunda, hem de diğer hastalarda %7,2 oranında PKE eksikliği olduğu ortaya çıkmıştır. Ülkemizde PKE eksikliği ile ilgili daha önce yapılmış tek çalışma Yıldırım ve ark.nın (37) 2009 yılında Sivas ilinde PKE enzim eksikliğini taramış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada hastaların %3,77'sinde enzim eksikliği saptanmış olup, bizim aksimize, bütün hastalar için aynı referans aralıkları kullanılmıştır. Biz, çalışmamızın önemli bir kısmını gebe kadınlar oluşturduğu için, ve bu fizyolojik değişiklik ile oluşabilecek enzim düzeyindeki düşüş göz önüne alınarak, bu hasta popülasyonu için farklı referans aralığı kullandık (32, 33).

Psödokolinesteraz enzim eksikliği genetik olduğu gibi bazı kazanılmış nedenlerle de ortaya çıkabilir. Bu kazanılmış nedenler arasında karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, malnütrisyon, gebelik, hipoproteinemi, kanserler, radyoterapi, kemoterapi, hiperpireksi, yanıklar, kalp yetmezliği ve miksödem sayılabilir. Siklofosamid, prokainamid, kinidin, fenotiyazin, ketamin, panküronyum, propanidid, ekotiyofat göz damlaları, organofosfor zehirlenmeleri de enzim eksikliği ile sonuçlanabilir (37, 38). Biz çalışmamızda enzim eksikliğinin diğer laboratuvar değerleri ile olası ilişkisini inceledik. ALT, INR, aPTT ve kreatinin değerleri ile bir ilişki tespit edemememize rağmen, AST ve üre ile PKE enzimi arasında anlamlı bir ilişki saptadık. AST'si yüksek olan hastalarda enzim eksikliği görülme ihtimali 4,5 kat artarken, üresi yüksek olan hastalarda bu oran 9 kat artmıştı. Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre bu belirtilen oranlar, AST için 3,5; üre için ise 7 idi. Yıldırım ve ark. PKE düzeyindeki düşüşün erkek cinsiyet ve ileri yaşın yanında, AST, ALT, üre, kreatinin, protrombin zamanı (PT) ve aPTT yüksekliği ile ilgili olduğu sonucuna varmışlardır. Özellikle enzim eksikliği görülme oranının AST yüksekliğinde 3, üre yüksekliğinde ise 5 kat arttığını saptamışlardır (37). Bizim AST ve üre ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar bu bulgularla uyumludur.

Psödokolinesteraz eksikliğinin en önemli sonucu hastalarda süksinilkolin kas gevşetici kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan uzamış apne durumudur. Yeni hızlı ve kısa etkili non-depolarizan nöromüsküler blokerlerin kullanıma girmesi ile birlikte süksinilkolin kullanımını klinik pratikte giderek azalmıştır, fakat birçok merkezde zor havayolu, tok hasta, elektrokonvülfiz tedavi gibi durumlarda hâlâ klinisyenlerin ilk tercihi olmaya devam etmektedir. Kullanım endikasyonu olan durumlarda, hastanın karaciğer ve böbrek enzim düzeyleri de değerlendirilerek, PKE enziminin olası eksikliği düşünülmeli, kar-zarar oranı düşünülerek kullanımı için kesin karar verilmelidir.

Çalışmanın kısıtlılığı, örneklemimizin sadece hastaneye başvuran hastalardan ibaret olması olup, enzim eksikliği ile ilgili elde edilen sayısal veriler Adıyaman iline genellenemez. Diğer bir kısıtlama, enzim eksikliği saptanan vakalara elimizdeki imkanlardan dolayı genetik analiz yapamamış olmamızdır. Bu hastaların bir kısmında genetik defekti olan enzim var olabilir.

Sonuç

Preoperatif değerlendirmede rutin olarak baktığımız kan laboratuvar değerlerinde AST ve üre düzeylerindeki patolojik yükseklik PKE enzim eksikliği ile ilişkili olabilir. Süksinilkolin kullanımını düşünülüyorsa, uzamış apne olasılığı göz önünde bulundurularak gerekli önlemler alınmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (30.12.2012, Sayı: B.30.2.ADY.0.20.00-600/51) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Tasarım - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Denetleme - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Kaynaklar - R.A., Ö.B.K., R.K., A.A.; Malzemeler - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., A.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Analiz ve/veya Yorum - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., A.A.; Literatür Taraması - R.A., Ö.B.K., R.K., A.A.; Yazıyı Yazan - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., A.A.; Eleştirel İnceleme - H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Diğer - R.A.

Teşekkür: Yazarlar Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına emeklerinden dolayı teşekkür ediyorlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Adıyaman University Fac-

ulty of Medicine Biomedical Research Ethics Committee (30.12.2012, Number: B.30.2.ADY.0.20.00-600/51).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Design - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Supervision - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Funding - R.A., Ö.B.K., R.K., A.A.; Materials - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., A.A.; Data Collection and/or Processing - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Analysis and/or Interpretation - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., A.A.; Literature Review - R.A., Ö.B.K., R.K., A.A.; Writer - R.A., Ö.B.K., R.K., B.Ç., A.A.; Critical Review - H.K., M.D., Ö.U., M.Ö., A.B., Ü.S., A.A.; Other - R.A.

Acknowledgements: The authors want to thank to the staff of Adiyaman University Research and Educational Hospital Laboratory staff for their work.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Lockridge O, Bartels CF, Vaughan TA, Wong CK, Norton SE, Johnson LJ. Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J Biol Chem* 1987; 262: 549-57.
2. Pedersen NA, Jensen FS. Clinical importance of plasma cholinesterase for the anaesthetist. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 120-4.
3. Manoharan I, Wieseler S, Layer PG, Lockridge O, Boopathy R. Naturally occurring mutation Leu307Pro of human butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 461-8.
4. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J* 2010; 78: 313-20.
5. Van Beck J. Pseudocholinesterase. In: Faust R, ed. *Anesthesiology Review*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1994: 139Y140.
6. Pantuck E. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg* 1993; 77: 380-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Williams J, Rosenquist P, Arias L, McCall WV. Pseudocholinesterase Deficiency and Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2007; 23: 198-200. [\[CrossRef\]](#)
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006: 205-26.
9. Jaideep JP, Satish G, Jason A. A hypothesis to explain the high prevalence of pseudo-cholinesterase deficiency in specific population groups. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 550-2. [\[CrossRef\]](#)
10. 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: 628-33. [\[CrossRef\]](#)
11. Manoharan I, Boopathy R, Darvesh S, Lockridge O. A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 128-35. [\[CrossRef\]](#)
12. Niazi A, Leonard IE, O'Kelly B. Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition-induced pseudocholinesterase deficiency. *J Clin Anesth* 2004; 16: 40-2. [\[CrossRef\]](#)
13. McGavi DD. Depressed levels of serum-pseudo cholinesterase with ecothiophate-iodide eyedrops. *Lancet* 1965; 2: 272-3. [\[CrossRef\]](#)

14. Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA, Hanssens Y, Adheir FS. Organophosphate poisoning in pregnancy: a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 397-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Nelson TC, Burritt MF. Pesticide poisoning, succinylcholine-induced apnea, and pseudo cholinesterase. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 750-2. [\[CrossRef\]](#)
16. Purdham RS, Gutierrez DS. Pseudocholinesterase deficiency and organophosphorous insecticide use. *AANA J* 1986; 54: 240-4.
17. Sener EB, Ustun E, Kocamanoglu S, Tur A. Prolonged apnea following succinylcholine administration in undiagnosed acute organophosphate poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1046-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Koseoglu V, Chiang J, Chan KW. Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1367-8. [\[CrossRef\]](#)
19. McCaul K, Robinson GD. Suxamethonium "extension" by tetrahydroaminacrine. *Br J Anaesth* 1962; 34: 536-42. [\[CrossRef\]](#)
20. Robertson GS. Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills. *Lancet* 1967; 1: 232-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Bodley PO, Halwax K, Potts L. Low serum pseudocholinesterase levels complicating treatment with phenelzine. *Br Med J* 1969; 3: 510-2. [\[CrossRef\]](#)
22. Stovner J, Oftedal N, Holmboe J. The inhibition of cholinesterases by pancuronium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 949-54. [\[CrossRef\]](#)
23. Motamed C, Fanen P, Feiss P, Kirov K, Duvaldestin P. Dose-response effect of serum butyrylcholinesterase activity after clinical doses of pancuronium. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1043-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Ostergaard D, Rasmussen SN, Viby-Mogensen J, Pedersen NA, Boysen R. The influence of drug-induced low plasma cholinesterase activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 1581-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Kao YJ, Turner DR. Prolongation of succinylcholine block by metoclopramide. *Anesthesiology* 1989; 70: 905-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Lovely MJ, Patteson SK, Beuerlein FJ, Chesney JT. Perioperative blood transfusion may conceal atypical pseudo cholinesterase. *Anesth Analg* 1990; 70: 326-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Smith DC, Ridley SA, Donaldson KF. Fresh frozen plasma and edrophonium in a patient with a plasma cholinesterase deficiency. *Anaesthesia* 1993; 48: 511-3. [\[CrossRef\]](#)
28. Gill RS, O'Connell N, Scott RP. Reversal of prolonged suxamethonium apnoea with fresh frozen plasma in a 6-week-old infant. *Anaesthesia* 1991; 46: 1036-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Ostergaard D, Jensen FS, Viby-Mogensen J. Reversal of intense mivacurium block with human plasma cholinesterase in patients with atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1995; 82: 1295-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Jensen FS, Schwartz M, Viby-Mogensen J. Identification of human plasma cholinesterase variants using molecular biological techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 142-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ. Principles of pharmacogenetics: implications for the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2004; 93: 440-50. [\[CrossRef\]](#)
32. Tietz NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3rd ed. Pa: WB Saunders Co. 1987; 405-7.
33. Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry Theory. Analysis and Correlation*. Ladig D, Kasper R (ed). St Louis, CV Mosby Co 1984; 1108-9.
34. Schmidt E, Henkel E, Klauke R, Lorentz K, Sonntag O, Stein W, et al. Proposal for standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 degrees C. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 805-8.
35. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1995: 132-3.
36. Huizenga JR, van der Belt K, Gips CH. The effect of storage at different temperatures on cholinesterase activity in human serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 283-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Yıldırım S, Şahin AF, Döngel İ, Erşan İ, Özkan F. Sivas ilinde psö-dokolinesteraz eksikliği görülmüş ve ilişkili klinik parametreler. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2012; 10: 84-8.
38. Kayhan Z. Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 1997; 135-50.