

KLİNİK BİYOKİMYASAL TANIDA SIK BAŞVURULAN BAZI ENZİMLERİN KLİNİK ÖNEMİ VE PEDIYATRİK REFERANS ARALIKLARI

CLINICAL SIGNIFICANCES AND PEDIATRIC REFERENCE RANGES OF SOME ENZYMES IN CLINICAL CHEMICAL DIAGNOSIS

Nevbahar TURGAN
Sara HABİF
Handan ÇELİK

SUMMARY

Age and sex are among the major physiological factors affecting serum enzyme activities. Accordingly, reference ranges are established for different age and sex groups. In this article, recent studies on some of the common enzymes in pediatric practice are reviewed and differences in pediatric reference ranges of these enzymes from adults are emphasized.

(Key Words: Pediatric reference values, phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase, creatine kinase)

ÖZET

Enzimlere ait referans aralıkları yaş grupları ve cinsiyete göre belirlenmektedir. Bu yazıda pediatrik tanıda sık başvuru alan bazı enzimler, bunlarla ilgili güncel araştırmalardan da örnekler verilerek gözden geçirilmiş ve erişkin normallerden farklılıkları vurgulanarak pediatrik referans aralıkları belirtilmiştir.

(Anahtar Sözcükler: Pediatrik referans değerleri, alkalen fosfataz, gamma-glutamil transpeptidaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz)

Klinik Biyokimya Bilim Dalı (Uz.Dr.N. Turgan, Uz.Dr.S. Habif)
Biyokimya Anabilim Dalı (Kimy. H. Çelik)
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 35100 Bornova - İZMİR

Yazışma: Uz. Dr. N Turgan

ların tanısında alkalen fosfataz, 5'-nükleotidaz, lözin aminopeptidaz gibi diğer bilier traktus enzimlerinden çok daha önce ve daha belirgin (normalin 3-10 katı) yükselir ve yüksekliği daha uzun süre devam eder. Alkalen fosfataz ile kıyaslandığında karaciğere çok daha spesifik ve duyarlı bir enzimdir. Daha önemli bir avantajı yaş, cinsiyet, normal kemik gelişimi, kemik patolojileri ve diyetten etkilenmemesidir. Yaklaşık 7 aylıktan sonra erişkinliğe göre GGT değerlerinde fark gözlenmez. Alkalen fosfataza göre dezanvantajı ise indüklenebilir bir enzim olması nedeniyle özellikle anti epileptik ilaç alanlarda yüksek değerlerle karşılaşılmasıdır. Bu yüksek değerler bir karaciğer hasarının göstergesi olmayıp sadece medikasyona yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (8).

İdrarda GGT böbrek hastalıklarında artmış olarak saptanır. Aminoglikozidlere bağlı böbrek hasarında idrar GGT düzeyindeki artış hasarın derecesi ile orantılıdır. Ancak idrardaki çeşitli inhibitörler analizden önce uzaklaştırılmalıdır. Bu esnada enzim aktivitesinde ölçülebilir kayıplar olabileceğinden sonuçlar güvenilir olmayabilir (1). Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda, idrarda GGT artışının çocuklarda spesifik böbrek hücre hasarının bir göstergesi olabileceği üzerinde durulmaktadır (9).

GGT'nin referans aralığı yetişkin erkekler için 6-45 U/L, kadınlar için 5-30 U/L dir (0). Kordon kanında yetişkin düzeylerinin 4-7 katına kadar değerlere rastlanabilir. Yenidoğanda da yetişkin değerlerinin 5 katına kadar artışlarla karşılaşılabilir ancak doğum sonrası 6 ay içinde yetişkin sınırlarına iner. Yenidoğanın yüksek GGT düzeylerinin hepatik immatüreden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Yenidoğan döneminde GGT değerler bebekler arasında farklı organ gelişim hızına bağlı olarak geniş bir dağılım gösterir. 1-10 yaş arasında GGT değerleri erişkinlerden hafif düşük olabilir; bu enzim için cinsiyet farkı yoktur (6).

Laktat Dehidrogenaz (LD)

Piruvatı laktata indirgeyen bu enzimin

uluslararası kodu 1.1.1.27.dir. Total LD aktivitesi pek çok değişik patolojik durumda yükseklik gösterdiğinde izoenzim fraksiyonlarının incelenmesi ayırıcı tanıda çok daha yararlı olmaktadır.

BOS'ta LD, serum düzeyinin çok altındadır, ancak bakteriyel menenjitte granülositoza bağlı olarak LD₄ ve LD₅ yükselir. Viral menenjitte ise lenfositoya bağlı olarak LD₁ ve LD₃ 'te artış gözlenir. Yenidoğanda BOS LD yüksekliği intrakranial hemoraji gösteresidir (1).

Normal insan serumunda LD'nin 5 farklı izoenzimi vardır. Bunların herbiri 4 protein alt ünitesinden oluşur. Bu alt üniteler H (heart=kalp) ve M (musclekas) polipeptitleridir. Bu polipeptitlerin farklı kombinasyonları ile 5 farklı izoenzim oluşur. Normal serumdaki yüzdeleri şöyledir: LD-1 %18-33, *LD-2 %28-40, *LD-3 %18-30, *LD-4 %6-16 ve *LD-5 %2-13. Organların LD izoenzim dağılımları ise şu şekildedir: Kalp kasındaki total LD aktivitesinin %50 kadarını LD-1, %35 kadarını LD-2, karaciğerdekinin %95 kadarını LD-5, iskelet kasındakinin %75'ini LD-5 oluşturur. LD-3 en yoğun olarak dalak, akciğer ve böbrekte saptanırken eritrositlerin başlıca izoenzimleri LD-1 ve LD-2dir. LD izoenzimlerine son yıllarda çocukların solunum sistemi ile ilgili hastalıklarında ayırıcı tanıda sıklıkla başvurulmaktadır. Bebeklerde bronşiolit olgularında artan LD-3,4 ve 5 izoenzimlerine alveol hasarının, pnömoni-lerde ise LD-4 ve LD-5 deki artış ve LD-1 ve LD-2 deki azalışın akciğer parankim hasarının birer göstergesi olabileceği bildirilmiştir (11,12). Ayrıca, HIV (+) çocuklarda LD izoenzim incelemelerinin hastalığın klinik seyrinin izlenmesinde yararlı olduğu belirtilmektedir (13).

Yenidoğanda, özellikle prematürelere erişkin düzeylerinin (230-460Ü/L) 2-3 katna varan değerler görülebilir. Doğumdan itibaren 10 yaşa kadar enzim aktivitesinde belirgin bir düşüş görülür ve yaklaşık 15 yaşında erişkin değerlerine iner. Prematürelere (18 saat -3 gün) değerler çok yüksektir: 505-1569

Serum enzim düzeylerini etkileyen fizyolojik faktörlerin başında yaş ve cinsiyet gelir. Yaşın test sonuçları üzerine etkilerini belirleyen en önemli iki faktör; bireyin cinsel olgunluk derecesine ilişkin olarak hormonal etki ve iskelet kası kütlelidir (1). Sağlıklı yetişkinlerde çeşitli enzimlere ait referans değerlerin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çocuklarda, özellikle postnatal ilk yıllara ait referans değerleri, bebek ve çocuklarda örnek materyali elde etmenin zorluğundan dolayı oldukça sınırlıdır. Bu yazıda, tanıda sık başvuru ve normal değerleri erişkin değerlerinden farklı olan bazı enzimlere ait pediatrik referans değerleri ve bunlarla ilgili güncel araştırmalar gözden geçirilmiştir

Alkalem Fosfataz

Fosfat esterlerini hidrolize ederek diğer bir moleküle fosfat transferini katalizleyen bu enzimin Uluslararası Enzim Komisyonu (EC) tarafından belirlenmiş kodu 3.1.3.1. dir. Kemik, karaciğer, barsak izoenzimleri insan serumunda doğal olarak bulunurlar. Kemik izoenzimi total alkalem fosfataz aktivitesinin %60-70 ini, karaciğer izoenzimi ise %30-50'sini oluşturur. Kan örneği toklukta alınmışsa izoenzim elektroforezinde barsak izoenzimi de ince bir bant olarak yer alır. Nekrotizan enterokolit olgularında yenidoğanda barsak alkalem fosfatazının arttığı bildirilmektedir (2). Normalde çocuklarda kalın bir bant halinde kemik izoenzimi görülür, karaciğer bandı çok dardır ya da görülmez. Çocukta kemik izoenziminin eksikliği hipofosfatazya ve kretenizm olgularında saptanmıştır. Plasental izoenzim; gebeliğin 12. haftasından itibaren anne serumunda giderek artar. Plasental sinsityotroblastların salgıladığı bu izoenzim plasentaldan fetusa immunglobulin taşınmasında rol oynar (3). Down Sendromlu yenidoğanlarda enfeksiyonların sık olmasının nedeni olarak amnion sıvısında plasental alkalem fosfataz düşüklüğü gösterilmektedir (4). Regan ve Nagao (karsinoplasmal izoenzimler) malignitelerde gözlenir. Yapı olarak plasental izo-

enzimdirler, plasental fosfataz geninin de-represyonundan kaynaklanabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca nonplasental izoenzim formları da bazı tümörler tarafından sentezlenebilir. Serum total alkalem fosfataz aktivitesinin normal olduğu bazı çocukluk çağı solid tümörlerinde (Ewing sarkomu, nöroblastom, rabdoid tümör) tümör kitlesinin yüksek molekül kütleli alkalem fosfataz salgıladığı, tümör sağaltımına gerilediğinde ise bu fraksiyonun serumda saptanmadığı bildirilmektedir (5).

Serum alkalem fosfataz düzeylerinin değerlendirilmesinde hastanın yaşı çok önemli bir faktördür. Referans aralıkları yöntemine göre değişeceğinden pediatrik üst sınırları yetişkin üst sınırın katları olarak belirtecek olursak: Preterm bebeklerde yetişkin üst sınırının 5 katına, puberteye kadar olan dönemlerde 2-2.5 katına, pubertede ise kız çocuklarında 4 ve erkek çocuklarında 5 katına varan değerlerle karşılaşılabılır. Yaşamının birinci yılında hızlı iskelet büyümesine bağlı olarak enzim aktivitesi artar. Çocuklukta değerler düşme göstermekle beraber yine de erişkin üst sınırının 2-2.5 katına kadar çıkabilir. Puberte sonrası değerler giderek düşmeye başlar, ancak bazı olgularda 18 yaşında dahi yetişkin sınırlarına inmeyebilir (6). Enzim aktivitesi kızlarda 11-12 erkeklerde 13-14 yaşlarında en üst düzeye erişir.

Gama Glutamil Transferaz (GGT)

Amino asid metabolizmasında önemli rol oynayan bir enzimdir. Protein biyosentezinin kontrolü, amino asid transportu ve önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun sentezinde etkindir. Uluslararası Enzim Komisyonu tarafından verilen kodu 2.3.2.2.dir. Geniş bir doku dağılımı olan GGT en yüksek oranda böbreklerde, daha az oranda da pankreas, karaciğer, barsak ve vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Serumdaki GGT aktivitesi hepatobilier sistem kaynaklıdır. Enflamatuar karaciğer hastalıklarında da arttığından karaciğer hasarında iyi bir göstergedir (7). Obstrüktif sarılık-

Ü/L. (Ortalama 857 Ü/L). 1-3 yaşları arasında yetişkin üst sınırının 2 katına ulaşan değerler normaldir (6).

AMİNOTRANSFERAZLAR

(TRANSAMİNAZLAR):

1-Aspartat Aminotransferaz (AST)

2-Alanin Aminotransferaz (ALT)

Aspartat Aminotransferaz (AST)

SGOT olarak da bilinen bu enzimin uluslararası enzim kodu 2.6.1.1.dir. Aspartat ve α -ketoglutarattan, okzalasetat ve glutamat sentezini katalizler. Yoğun olarak bulunduğu dokular sırasıyla kalp, karaciğer hasarı (viral hepatit, akut siroz, karaciğer hipoksisi, alkol veya ilaca bağlı karaciğer hasarı, yer kaplayan oluşumlar, yağlı karaciğer), akut iskelet kası zedelenmeleri, miyozitler, kas distrofileri, akut böbrek hasarı, kolesistit, akut pankreatit, efeksiyoz mononukleoz, hipotiroidi, heparin tedavisi durumlarında serum düzeyi artar (7).

Referans Sınırları: 0-5 gün : 35-140 Ü/L,
1-3 Yaş: 20-60 Ü/L,

4-6 yaş: 15-50 Ü/L 7 yaşından itibaren erişkin sınırlarına iner (10).

Alanin Aminotransferaz (ALT)

Daha önce SGPT olarak bilinen enzim (uluslararası enzim kodu: 2.6.1.2.), alanin ve α -ketoglutaratın piruvat ve glutamata dönüşümünü katalizler. Başlıca karaciğerde, daha düşük oranda böbrekte ve daha az olarak kalp ve iskelet kasında bulunur. Bu nedenle, en sık artış nedeni karaciğer hastalıklarıdır; sıklıkla AST artışının karaciğer kaynaklı oluşunu doğrulamada kullanılır (7).

Referans Sınırları: 0-2 yaş : 3-45 Ü/L

2 yaş üstü: 3-35 Ü/L (erişkin değerleri) (10).

Kreatin Kinaz (CK)

Dokularda ATP sentez tepkimesini katalizleyen enzimdir (Uluslararası enzim kodu: 2.7.3.2.). Kas kasılması sırasında ATP'nin

hidrolizi ile oluşan ADP, kasılma için gerekli kimyasal enerjinin kaynağıdır. ATP'nin yeniden sentezi de bu enzimin katalizi ile ADP ve kreatinfosfat üzerinden gerçekleşir.

Enzim, iki alt üniteden oluşan bir dimer yapısındadır. Bu alt üniteler; B (brain=beyin) ve M (muscle=kas) olarak adlandırılır. İki alt ünitenin değişik kombinasyonları ile üç farklı CK izoenzimi oluşur: BB (CK-1) yoğun olarak beyin, prostat, barsak akciğer, uterus, plasenta ve tiroide, MB (CK-2) kalp kası ve daha az oranda iskelet kasında, MM (CK-3) ise başlıca iskelet kasında bulunur ve temel erişkin formdur. Sağlıklı kişide serum CK aktivitesini oluşturan, serumdaki dominant CK izoenzimi CK-3'tür (total serum CK aktivitesinin % 95'i). CK-2 kalan %5 aktiviteden sorumlu olup normalde CK-1 saptanamayacak kadar düşüktür. Serum total CK aktivitesi artışları: başta Duchenne tipi olmak üzere tüm müsküler distrofilerde (normalin 50 katına varabilen CK-3 artışları), miyopati ve kas travmalarında, kas içi enjeksiyonlar ve cerrahi girişimlerde, viral enfeksiyonlar, konvülsiyon, miyokard enfarkt ve kardiyak cerrahi sonrası (artan CK-2), kafa travması, Reye Sendromunda (ansefalopatinin ağırlığı ile orantılı olarak normalin 70 katına varabilen total CK artışları), hipotiroidide (normalin 5 katına varabilen total CK artışı artan izoenzim CK-3) görülür (1). Kordon kanı ve postnatal ilk 100 saat içinde serum CK düzeyleri çocuk ve yetişkin düzeylerinden yüksektir.

TABLO 1: Yaşamın ilk günlerinde serum total CK düzeyleri

Doğum sonrası süre	Yetişkin düzeyinin katı
Kordon kanı	1.5-3.9
5-8 saat	4.1
24-33 saat	3.8
72-100 saat	2.2

Kordon kanında yetişkin değerinin 1.5-3.9 katı olan CK, doğum sonrası 5-8 saat içinde maksimal düzeye ulaşır. Bundan sonra aktivitesi düşmeye başlar ancak gene-

de erişkin düzeylerinin üstündedir. Genellikle 1 yaşından sonra yetişkin düzeylerine iner.

Prematürelde CK aktivitesi: 5 dakikalık Apgar skoru 6'dan büyük, doğum ağırlığı 1000 gr.ın üzerinde, hepatik disfonksiyon yada yüksek hemoliz göstergesi olmayan, hiperbilirubinemi için fototerapi gerekmeden ve gestasyon yaşı 30-42 hafta arasında olan 26 prematürede total CK aktivitesi 145-1578 (ortalama 382) Ü/L olarak saptanmıştır (6).

Bebeğin doğum şekli de yenidoğanın CK düzeyini etkiler. Vajinal doğumla dünyaya gelenlerde ilk günlerde CK aktivitesi sezaryenle dünyaya gelenlerden 1.5 kez daha yüksek olup doğum sonrası 72-100 saatten

sonra bu fark ortadan kalkar. Vajinal doğumlarda bebeğin doğum kanalından geçişi sırasında iskelet kasında oluşan travma ve hipoksinin bir sonucu olarak özellikle CK-3 ve daha az oranda da CK-2 izoenzimlerinde artış olur. Ancak burada erişkinlerden farklı olarak CK-2'deki artış myokard hasarının değil, iskelet kası hasarının bir göstergesidir. Çünkü fetus iskelet kasının major izoenzimi gestasyonel yaşamın başında CK-3 değil CK-2'dir. Gebeliğin ilerlemesiyle ve kas gelişimiyle ilgili olarak CK-3 artmaya başlar. Bu nedenle özellikle vajinal doğumlardan sonra gözlenen yüksek CK-2 aktivitesi iskelet kası orijindir, yenidoğanda CK-2 yetişkindeki kadar myokarda spesifik değildir (14).

KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER. Tiez, *Textbook of Clinical Chemistry Second Edition*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1994 ; 91.
2. McLachlan R, Coakley J, Murton L. Plasma intestinal alkaline phosphatase isoenzymes in neonates with bowel necrosis. *J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 654-9.
3. Makiya R., Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase has a binding site for the human immunoglobulin G Fc portion. *Eur J Biochem* 1992 ; 205 : 341-5.
4. Ind T.E., Iles R.K., Wathen N.C. Low levels of amniotic fluid placental alkaline phosphatase in Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 ; 100 : 847-9.
5. Schonau E. Glockel U, Beck H.J. High-molecular mass or macromolecular alkaline phosphatase in sera of children with solid tumors. *Klin Padiatr* 1994 ; 206 (1) : 36-9.
6. Meites S. *Pediatric Clinical Chemistry; Reference (Normal) Values* Washington AACC Press, 1989.
7. Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine; Clinical application of Laboratory Data* St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc., 1995 ; 314-6.
8. Knigh JA, Russell EH. Gama-glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities of normal children and children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8(2) : 142-7.
10. Anderson S.C, Cockayne S. *Clinical Chemistry; Concepts and Applications*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993.
11. Baldini G, Cappuccio A, Ruschi A, Bertolini C. Lactate dehydrogenase isoenzymes and alveolar inflammation in acute in severe bronchiolitis in infants. *Pediatr Med Chir* 1992 ; 14 (6) : 597-600.
12. Baldini G, Bertolini C, Cappuccio A, Prifferi M. Lactate dehydrogenase and its isoenzymes in respiratory diseases in children. *Minerva Padiatr* 1992 ; 44 (4) : 165-9.
13. Pifferi M, Baldini M, Cappuccio A. Lactate dehydrogenase isoenzymes in HIV (+) Children. *Pediatr Med Chir* 1993 ; 15(4): 381-6.
14. Jedeikin R, Makela Sk, Shennan AT. Creatine kinase isoenzymes in serum from cord blood and the blood of healthy full-term infants in the first three postnatal days. *Clin Chem* 1982 ; 28 (2) : 317-22.