

ÇEŞİTLİ SARILIKLARDA KOLİNESTERAZ SEVİYESİ

Dr. Kim. Y. Müh. Behire TERCAN*

Giriş : Enzimler, metabolizma reaksiyonlarının pek çoğunu hızlandıran, protein natürlü, biyolojik katalizörlerdir. Hücrelerde organik maddelerin yapılması ve yıkılması, sindirimi, kas kasılması, hücre solunumu ve bunlara benzer çok sayıda fizyolojik olaylar metabolizma reaksiyonlarının sonucudur ve bütün bu reaksiyonlar enzimlerin katalitik etkisiyle mümkün olmaktadır.

Son yıllarda enzimoloji dalında yapılan yeni çalışmaların, tıbbın, hekimin hizmetine yeni bulgular sunarak birçok hastalıkların tanımı, tedavi, seyir ve prognozunun değişik açılardan ele alınarak incelenmesinde önemli katkıları olmaktadır. Bugün enzim diagnostiği dünyanın önemli tıp merkezlerinde rutin araştırma yöntemleri arasına girmiş bulunmaktadır. Bizi, «Çeşitli sarılıklarda kolinesteraz seviyesini» araştırmaya yönelten, tıbbın enzimoloji alanındaki bu yeni çalışmaları olmuştur.

Ayrıca, karaciğer metabolik bakımdan, en kompleks organdır. Bu nedenle karaciğer hastalığında husule gelen metabolik bozukluklar oldukça karakteristiktir ve tanım koymada yardımcı olarak hizmet ederler. Bununla beraber, karaciğer pek çok farklı metabolik fonksiyonlar yaptığı için, kendi fonksiyonları ile ilgili pek çok sayıda testler keşfolunmuştur. Bunların bir kısmı kliniksel olarak uygulanabilir nitelikte mamakla beraber, çeşitli patolojik olaylarda duyarlılık bakımından da birbirlerinden çok farklıdırlar. Daha az duyarlı testler karaciğer parankiminin sadece yaklaşık olarak %15'i fonksiyon yaptığı zaman bile normal sonuçlar verebilirler.

Karaciğer haraplığının yaygınlık derecesinin değerlendirilmesi yönünden Serum Kolinesteraz - enzimi aktivitesinin araştırılması, bu enzimin yapım yeri olan karaciğer hücrelerinin durumu hakkında bilgi verebilecek niteliktedir.

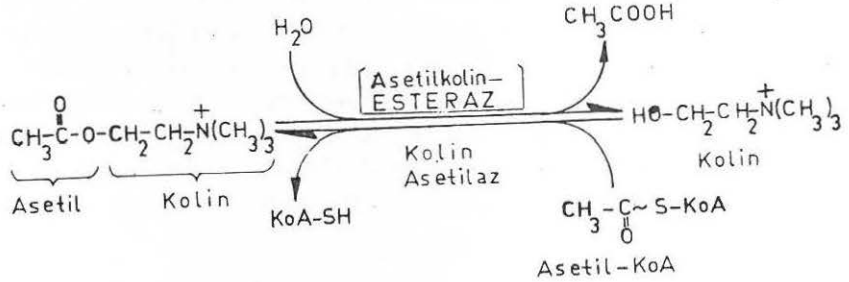
(*) Şişli Hastanesi Biokimya Laboratuvarı Şef: Dr. Münevver Akman

Acetylcholine esteraaz

Serum kolinesteraz plazma spesifik enzimidir. Asetil kolini ve kolinin diğer acil esterlerini hidroliz ettiği gibi aynı zamanda kısa zincirli yağ asitlerinin alkil esterlerini de hidrolizleyebilir.

Asetil-Kolinin teŝekkülü ve Parçalanması :

Asetil - kolin, kolin ve asetik asitten meydana gelir. Bu reaksiyondan önce, asetat ve KoA'dan teşekkül eden «aktif asetatın», yani asetil-KOENZİM A'nın sentezi yer alır. Yüksek enerjili bir fosfat kaynağı, adenosin trifosfat da gereklidir. Asetil KoA'nın teŝekkülünü katalize eden bir enzim (asetil tiokinaz) güvercin karaciğerinde tesbit olunmuŝtur. Aktif asetat teşekkül ettikten sonra, ikinci bir enzim, Kolin asetilaz varolunca, asetil - KoA tarafından kolinin asetilasyonu meydana gelir (13).



Asetilkolinin teŝekkülü ve parçalanması

Vücutta asetilkolinin etkisini, asetilkolin esterazın inaktive edici etkisi kontrol eder.

Asetilkolinin parçalanması, bir ekzojenik reaksiyondur. Çünkü, kendisinin yeniden sentezi için enerjiye ihtiyaç vardır. Aktif asetat (CoA-Asetat) kolinin asetilasyonu için donör olarak hizmet eder. Potasyum ve magnezyum iyonları tarafından aktive olunan kolinesteraz enzimi, asetilin KoA - asetat'dan koline transferini katalize eder. (13).

Özellikleri :

Asetilkolin dayanıksız bir maddedir. Özellikle alkali ortamda hızla asetik asit ve kolin'e hidroliz olur. Maksimum stabiliteye $\text{pH} = 3.9$ da sahiptirler.

Asetilkolin fizyolojik bakımdan çok önemlidir. Sinir uçlarında sentez edilir ve sinirlerden adele liflerine impulslerin taşınmasında rol oynar. İmpuls geçiŝi tamamlandıktan sonra, kolin esteraz, asetilkoli-

ni parçalar, böylece bundan sonra gelmesi mümkün olan impulsler tekrar taşınabilir. Aksi taktirde sinir elektrik yüklü kalır ve bundan sonraki iletimleri mümkün olamaz.

İnsanda orijin ve özellik bakımından birbirinden biraz farklı iki kolinesteraz vardır (20).

1 — Eritrositlerde, sinir uçlarında, akciğer, dalak ve beyin boz maddesinde bulunur. Bu enzime RED CELL (kırmızı hücre), hakiki Tip I kolinesteraz veya asetilkolin esteraz adı verilmiştir.

2 — Psöydokolin esteraz veya Tip II kolinesteraz olup SERUM enzimidir. Karaciğerde, pankreasta, kalpte, beyin beyaz maddesinde ve serumda bulunur.

Bu ilk enzim, bazı substratlara karşı olan ilgileri bakımından farklıdır fakat bazılarında karşıda birbirlerinin aynıdır. Serum enzimi Benzoil - kolin'e tesir eder fakat acetyl - B - Methyl kolin'i hidrolizlemez. Tip I kolinesteraz ise ikinci substrata tesir fakat birincisine etmez.

Tip I kırmızı kürecik enzimi, kendi substratı olan asetilkolin, 10^{-2} M üzerinde bir konsantrasyonda bulunuyorsa onun tarafında inhibe edilir.

Tip II, serum enzimi ise substrat tarafından inhibe edilmez.

Her iki enzim de basit esterlere karşı non spesifik bir aktivite gösterirler. Fakat asetilkolinesteraz, asetil esterlerine (örneğin etil - asetat) butiril esterlerinden (etil - butirat) çok daha çabuk tesir eder, halbuki serum enzimi butiril esterlerine karşı daha etkilidir.

Her iki enzim de prostigmin ve physostigmin alkaloidleri tarafından inhibe edilirler. Her iki alkaloid de yapılarında quaterner azot ihtiva ederler ve bu bakımdan kolin'e benzerler. Her iki alkaloid de kompetitif inhibitörler olup asetilkolinin bakıyesi olan kolin ile enzim yüzeyindeki bağlanma yeri için yarışır. Her iki enzim de, örneğin Di-isopropil-fluoro-fosfat gibi organik fosfor bileşikleriyle irreversiblen olarak inhibe edilirler. Fosforil grubu, normal olarak açıl grubunun bağlandığı yerde enzime çok sıkı bir şekilde tutunur, böylece asetilkolinin birleşmesini önler. Bunlardan başka bu iki enzim diğer birçok çeşitli bileşikler tarafından inhibe edilirler ki bunların arasında morfin, kinin, tersiyer aminler, fenotiazinler, pirofosfatlar, safra asitleri, sitrat ve fluorürler sayılabilir (5, 7).

Elektroforetik ayırmada, 2 - 7 bant saptanmaktadır. Bantların sayısı kullanılan tekniğe bağlıdır.

Sağlıklı görülen insanların 1/5000 gibi çok az bir kısmının serumlarında, aktivitesi zayıf (normal aktivitenin 1/6) olan bir atipik

serum enzimi (genetiksel bir çeşit) bulunmuştur. Bu atipik enzim, flurozin ve dibucaine inhibisyonuna karşı fazla bir direnç göstermektedir. Hem kırmızı hücre, hem serum enzimi, her ikisinde dayanıklıdır. Aktiviteleri, oda temperaturünde 24 saat, buzdolabında 60 gün değişmeden kalır. Donmuş preparatlar aktivitelerini aylarca koruyabilirler. Eritrosit enzimi için oxalatlı kan kullanılır, pseudocholine - esterazı ölçmek için serum kullanmak en iyisidir.

Kliniği :

Serum kolinesteraz seviyesi karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi vermesi yönünden klinikte geniş kullanma alanları bulmuştur.

Örneğin

Akut enfeksiyonlarda, pulmoner enfeksiyonlarda, müsküler distrofiye, siroz ve hepatitlerde, karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinde, cerrahi operasyonlarından sonra, miokard infarktüsünden 5 gün sonra, akut glomerulo nefritlerde düşük serum kolinesteraz seviyeleri elde edilmiştir. Nefrozda ise seviyede orta derecede bir artış saptanır ki bu da idrarla kaybedilen bol proteinin sağlanması için kompensatuar olarak protein yapımının artması nedeniyledir.

Akut hepatitli hastalarda en şiddetli safhasında kolinesteraz değeri en düşüktür. İyileşme ile normale döner. Bu serum enzim seviyesi, hastalığın seyri, iyileşme yahut prognozu hakkında bir fikir verir. Sarılıklı yahut asitli sirozlarda seviye normaldir. Genellikle komplike olmamış ekstrahepatik tıkanma sarılıklarında ekseriya normaldir. Fakat tıkanma uzadığı yahut kolonjisitle karıştığı zaman kolinesteraz seviyesi düşer.

Ayrıca tritoksikozda, diabette, heyecan ve korku hallerinde de serum kolinesteraz değerinde artma saptanır (6, 7, 20).

Normal sağlıklı bir kişide kolinesteraz değeri 3.0-8.0 U/ml dir. Kadınlarda erkeklere oranla %10 düşük, yeni doğanlarda ise yetişkinlere oranla %25 düşüktür. Yeni doğanın bu düşük enzim seviyesi çok çabuk yükselir ve ikinci ayda normal değere yükselir. Enzim idrarla atılmaz, serebro - spinal sıvıda ise çok düşük seviyede bulunur ve eritrosit enzimi niteliğindedir. Bununla beraber, protein seviyesi %100 mg'ın üstünde ise serum enzimi tipi üstün gelir (15, 20).

Kolinesteraz inhibitörleri

Bazı ilaçlar organizmada kolinesterazı inaktive ederek, fizyolojik koşullarda oluşan asetilkolinin kolinesteraz tarafından parçalanmasını önlerler. Bu nedenle asetilkolin teşekkül ettiği yerde birikerek far-

makolojik etkilerini gösterirler. Kolinesterazın inaktivasyonu, ilâcın kolinesteraz ile birleşmesi ve böylece bir enzim - inhibitör kompleksi sonucu olarak meydana gelir. Bu birleşmede ilâcın kimyasal yapısının rolü vardır.

Kolinesteraz İnhibitörleri :

1 — Reversible kolinesteraz ihhibitörleri

2 — İrreversible kolinesteraz ihhibitörleri

Asetilkolinesterazın negatif elektrik yüklü bir anyonik, pozitif yüklü bir esteratik kutbu olduğu kabul edilir. Anyonik kutup, kolinin azotlu kısmını, esteratik kutup asetil grubunu çeker ve asetilkolin bu şekilde hidroliz olur. Esteratik kutupta dört değerli iki kökün bulunduğu, bir kökü ile kolinesteraza bağlandığı, diğer iki kökün normalde kapalı tutulduğu, aktif durumda asetil kökünü bağladığı ve normalde açıkta kalan bir kökle pozitif yüklü görüldüğü düşünülür (11).

Kolinesteraz inhibitörlerinin enzimle yaptığı bu bağlantı reversible veya irreversible niteliktedir.

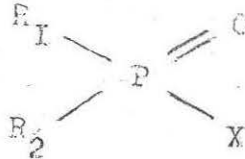
1 — Reversible Kolinesteraz İnhibitörleri :

Reversible kolinesteraz inhibitörleri kuaterner-amonyum bileşikleridir. Reversibl bir bağlantı yaparlar, bu nedenle etkileri geçeci ve kısa sürelidir. Örneğin: Physostigmin (eserin), Neostigmin, ayrıca Neostigmin'e benzeyen yeni ilaçlar: Edrophoniumchlorid (Tensilon), Ambenonium, Pridostigmine, Demecarium, Benzyprinium gibi (9, 14).

2 — İrreversible Kolines. İnhibitörleri :

Asetilkolinesterazi dönüşümsüz olarak inhibisyonla parasem partikomimetik etki gösteren droglar, organik fosfor bileşikleri veya poli - alkilfosfatlardır.

Kimyasal yapıları genel bir formüle bağlanabilir.



X ile gösterilen yerlere genellikle Fluor atoma yerleştirilmiştir. R₁ ve R₂ kökleri değişik alifatik karbon zincirleri olabilirler.

Bu genel yapıdaki organik fosfor bileşiği, asetilkolin esterazın esteratik kutbuna giderek oradaki dört değerli kök ile birleşir. Fakat, asetil kökü ile birleşen esteratik kutup suyla kimyasal girişimle kolaylıkla asetil kökünü asetik asit olarak atabilirse de, bu organik fosfor bileşikleri için olanaksız gibidir. Çok yavaş ilerleyen bu kimyasal

olay, pratik olarak dönüşümsüz gibi alınır ve bu bileşiklere bu nedenle asetilkolin esterazı dönüşümsüz olarak inhibe eden parasempatikometikler adı verilir.

Kolinesterazi inhibe eden organik fosfor bileşikleri arasında, Parathiosarin gibi birçok insektisidler sayılabilir.

Tarım alanında çalışanlarda, organik kimyasal maddeler endüstrisinde çalışanlar bu maddelerle temas ederek veya soluyarak zehirlenirler. Açıkca görüldüğü gibi, vücuttaki bütün kolinesterazı inhibe edecek kadar madde absorbe edilirse sonuç ölümdür. Burada önemli olan, eritrosit enzimidir. Buna rağmen her iki tip enzim de inhibe edilir ve serum enziminin aktivitesi eritrosit enzimininkinden çok daha çabuk düşer. İlk semptomlar hissedilmeden evvel enzim aktivitesinde %40 bir düşme olur. Ağır nöromusküler belirtilerin görülebilmesi için %80 lik bir düşüş olmalıdır. Sıfır veya sıfıra yakın enzim seviyesi, hastanın Pyridine -2- aldokime gibi bir enzim aktivatörü ile âcilen tedavisini gerektirir.

Suksinil-di-kolin (Suxemethonium) ameliyatlarda adele gevşetici olarak kullanılan bir ilâçtır. Asetilkoline benzer, kolinesteraz tarafından hidroliz edilir. Fizyolojik tesiri, ameliyatlardaki ihtiyacı karşılayacak şekilde uzun müddet devam eder. Enzim aktivitesi düşük olan hastalarda veya atipik enzim (aktivitesi zayıf) taşıyan hastalarda ilâcın parçalanması yeterli hızda olmaz ve hasta uzamış apne periodunda kalır (20). Bunun için, Suxemethonium uygulanmak istenen hastanın Kolinesteraz seviyesinin bilinmesi gerekmektedir.

Anormal enzim varlığı Dibucain (Nupercain) veya Fluorur adedi tayini ile araştırılır. (7, 20).

Materyal

Çalışmalarımızdaki vak'aları 1977 - 1978 yıllarında İstanbul Şişli Çocuk Hastanesinde muhtelif servislerde (Dahiliye, Hariciye, Çocuk) yatan, Klinik ve laboratuar bulgularına dayanılarak Sarılık (İkter) tanısı konulan (54) hasta ve aynı tarihlerde hastanemize başvurup patoloji saptanmayan (4) kişi ile Laboratuarımız elemanlarından (6) asistan oluşturmaktadır.

Metod

Kolinesteraz Tayini ()*

Metodun Prensibi :

Kolinesteraz, kolin esterlerin hidrolizini katalize eder. Bu metotta substrat olarak, plazmanın kolinesterazı tarafından kolayca par-

(*) Bize substrat ve reaktifleri sağlayan Merc Firması'na teşekkür ederiz.

çalanan S - Butiril - Tio - Kolin iyodür kullanılmaktadır. Zayıf hemolizde bile açığa çıkan, eritrositlerin asetil-kolinesterazı burada bir mani teşkil etmez.

İndikatör olarak, açığa çıkan Tio-kolin tarafından sarı 5 - Merkapto — 2 — nitrobenzoat'a indirgenen, 5,5' — Ditiobis — 2 — nitrobenzoat kullanılır. Fotometre ile ölçülebilen sarı rengin teşekkül hızından kolinesteraz konsantrasyonu elde edilir. Bu metodla basit, çabuk ve reproduktivitesi yüksek analizler yapılabilir.

Reaktifler :

Bir tek tayin için gerekli reaktifler (fosfat tampon, S-Bütiril - tiokolin iyodür ve 5,5' - Ditiobis - 2 - nitrobenzoik asit) bir test tüpünde vardır. Kapalı olarak buz dolabında korunduğunda bir sene dayanıklıdır.

Teknik :

Reaksiyon gayet hızlı olduğu için, analizlerin sıra halinde yapılması zorunlu değildir.

Miyar çözeltisi : Tayinden evvelki son konsantrasyon

0.02 M fosfat - tampon pH = 7.7

0.006 M S - bütiril-tiokolin iyodür

0.25 mM 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit

Bir test tüpüne, 2.0 ml bidistile su (25°C) ve 0.01 ml serum veya plazma, pipetlenerek beklemeden kuvvetlice çalkalanır ve küvete dökülür. 30 — 60 saniye beklenir. Ekstinksiyonun 0.100 e kadar artışı için geçen zaman kronometre ile tesbit edilir.

Ekstinksiyon - Maksimumu : 412 nm

Filtre : Hg 405

Tabaka kalınlığı : 1 cm

Hesaplanması :

Kolinesteraz konsantrasyonu aşağıdaki denkleme göre veya verilen tabloya göre (Tablo — I) elde edilir. Biz Tablo — I e göre hesapladık.

$$\text{Kolinesteraz — Kons.} = \frac{90.7}{t} \text{ U/ml (25°C)}$$

T = 405 nm'deki ekstinksiyonun 0.1 kadar bir artış göstermesi için geçen zaman (saniye olarak)

Birim : 1 dakikada 1 mM substratla reaksiyona giren enzim miktarı I beynelminel enzim birimi (U) diye tarif edilir.

Normal Değerler : 3.0 - 8.0 U/ml. (bütil-tio-kolin 25° C, pH = 7.7)

Kolinesteraz Konsantrasyonu Hesaplanması

E ₄₀₅ = 0.1 başına geçen zaman (saniye)	Kons. U/MI	E ₄₀₅ = 0.1 başına geçen zaman (saniye)	Kons. U/MI
5	18.1	32	2.83
6	15.1	34	2.67
7	13.0	36	2.52
8	11.3	38	2.39
9	10.1	40	2.27
10	9.1	42	2.16
11	8.2	44	2.06
12	7.6	46	1.97
13	7.0	48	1.89
14	6.5	50	1.81
15	6.05	55	1.65
16	5.67	60	1.51
17	5.33	65	1.40
18	5.04	70	1.30
19	4.77	75	1.21
20	4.53	80	1.13
21	4.32	85	1.07
22	4.12	90	1.01
23	3.94	95	0.96
24	3.78	100	0.91
25	3.63	120	0.76
26	3.49	150	0.6
27	3.36	180	0.5
28	3.24	240	0.4
29	3.13	300	0.3
30	3.02	360	0.25

Normal Değerler :

3.0 — 8.0 U/ml (Butirilkolin, 25°C, pH = 7.7)

Bulgular

Ekseri vak'ada birden fazla tayin yapılmıştır. Kolinesteraz aktivitesi bazen düşmekte, bazen normale doğru yükselmektedir.

1 — Normal 10 vak'ada kolinesteraz aktivitesi 4.8 - 6.0 arasında bulunmuştur. Ortalama değer 5.39 U/ml dir.

2 — Hepatit vak'alarında kolinesteraz aktivitesi 0.47 - 6.3 arasında değişmektedir. Ortalama değer 2.8 U/ml dir.

3 — Tıkanma İkteri vak'alarında kolinesteraz aktivitesi 0.35 - 7.3 arasında değişmektedir. Ortalama değer 2.13 U/ml dir.

4 — Hemolitik İkter vak'alarında kolinesteraz aktivitesine değişik safhalarda bakıldı. Hepsisi de düşük değerler göstermiştir.

Tartışma

Bilindiği gibi kolinesteraz enziminin oluşum yeri karaciğer hücrelerinin mikrozomlarıdır. Düşük kolinesteraz aktivitesi birçok «karaciğer fonksiyon testleri» ile kıyaslandığı zaman hepatik hasarın en duyarlı indeksidir. (16).

Bu prensibe dayanarak bazı araştırmacılar kolinesteraz aktivitesinin, karaciğer bozukluklarında, örneğin hepatit ve sirozda en iyi prognostik değerlendirme aracı olarak kullanılabileceğini kabul eder ve önerirler (1, 16, 17).

Sarılıklı yahut asitli sirozlarda kolinesteraz değeri daima düşüktür. Komplike olmayan sirozlarda seviye normaldir. Umumiyetle komplike olmamış ekstrahepatik tıkanma sarılıklarında ekseriya normaldir. Fakat tıkanma uzadığı yahut kolinjitisle karıştığı zaman kolinesteraz seviyesi düşmektedir (6, 7, 20).

Bizim laboratuvar çalışmalarımızda, her ne kadar ne viral hepatit gibi akut hastalıkların teşhisinde ne de hepatik bozuklukların ve sarılıkların çeşitli tiplerini ayırt etmekte pek yararlı olmamışsa da bu testin daha büyük, klinik değerini seri halde tayinler yaptığımız zaman tesbit ettik.

Vak'alarımızda, zamanla ve klinik iyileşme ile serum kolinesteraz seviyesinde bir artış meydana gelirken serum bilirubinde, düşüş tesbit edilmiştir.

Seri haldeki değerlendirmede serum kolinesterazda yükselme ile Thymol bulanıklıkta ve serum bilirubin seviyesinde derece derece bir düşüşün klinik iyileşmeyi paralel olarak gösterdiğini S ing D, Acharl An ve arkadaşları rapor etmişlerdir (1, 16).

Kolinesteraz aktivitesinin normale dönüşü, hastalığın klinik olarak iyileşmesine denk düşmektedir. Hızlı bir iyileşme delili gösteren bazı vak'alarda enzim aktivasyonu hastalığın klinik özelliklerinin tamamıyla ortadan kalkmasından daha önce normale dönmüştür.

Birçok raştırmacıların saptamış olduğu bu hususları biz de deneysel olarak bulmaya çalıştık.

10 normal, 17 tıkanma, 36 inf. hep., 1 hemolitik ikter olmak üzere 64 vak'a üzerinde çalışıldı. 10 normal vak'ada ortalama değer 5.39 bulundu.

Yas ve cinsiyet ayırtılmeksizin incelediğimiz sarılıklı vak'alarımızda, muhtelif zamanlarda tayin ettiğimiz kolinesteraze seviyeleri hepatik hasara bağlı olarak literatürlere uymaktadır (6, 7, 20).

17 tıkanma sarılığında kolinesteraz seviyesi 14 vak'ada normalin altında, sadece 3 hastada başlangıçta normal sınırlar içinde bulundu. Fakat hastanın takibi sırasında karaciğer harbiyeti ile birlikte kolinesteraz seviyesinin de düştüğü, hatta çok defa 1 - 0 U/ml ünitelere düşen hastaların prognozlarının kötü olduğu tesbit edildi.

36 inf. hepatitli vak'aların 26 sında kolinesteraz seviyesi başlangıçta normalin altında, 10 unda normalin alt sınırında bulundu. Tedavi sırasında 26 vak'anın 13 ünde normale çıktığı, diğerlerinde tedaviye bağlı olarak kolinesteraz seviyesinin, gittikçe normale doğru yükseldiği, 0 - 1 üniteye düşmüş olduğu hastaların ise ağır bir durumda oldukları saptandı.

Özet

54 adet sarılıklı hastada yapılan serum kolinesteraz tayininde, karaciğer harabiyetinin artması nisbetinde Kolinesteraz seviyesinin düştüğünü müşahade ettik.

Bu neticelere göre kolinesteraz tayininin hekime prognoz tayini yönünden yararlı bir laboratuvar metodu olduğu kanısına vardık.

Summary

Serum choline esterase determination was performed on 54 Patients with jaundice. We have observed that cholineesteras level has reduced at the rate liver destruction has increased In accordance with these results we have concluded that cholinesterase determination is a beneficial laboratory procedure for determining the prognosis.

LİTERATÜR

- 1 — Acharl An. et al. J. Indian Med. Ass. 54 : 1-6 I Jan. 70
- 2 — Aras, K., Erşen G. : Klinik Biokimya. Diş Hekimliğı Fak. yayın. sayı : 2, Ankara, 1975.
- 3 — Artunkal, Ş., Tavat, S., Garan, R., Akçasu, A. : Farmakoloji ve Tedavide Tatbiki. İstanbul, 1961.
- 4 — Atasagungil, M. : Klinik Lab. ve Araştırma met. İstanbul, 1962
- 5 — Best and Taylor. : Physiological Basis of Medical Practise 9 th. Edit.
- 6 — Cantarow and Trumper. : Clinical Biochem. W. B. Saunders company Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 7 — Curtius, F. Ch. and Marc Roth. : Clinical Biochem. Walterde Gruyter - Berlin - New York, 1974.
- 8 — Frank, E. : Enzim Patolojisi, Yeni Klinik İlmi cilt I. sayı : 2, Xst. Tıp Fak. 1954.
- 9 — Goodman, L.S., Gilman, A. : The Farmacological Basis of Therapoutics. 4 th. and 5 th. Edit.
- 10 — Jürakar, M.: Karaciğer Hast. Cerrahpaşa Tıp Fak. İst., 1973.
- 11 — Koyuncuoğlu, F. : Farmakoloji Dersleri. İst. Tıp Fak., 1970.
- 12 — Levinson, S.A., Mac Fate, R.P. : Clinical Lab. Diag., Lea-Fabiger, Philadelphia, 1961.
- 13 — Menteş, N. Kemal., Menteş, G. (A. Harold Harper) : Fizyolojik Kimyaya Bakış. Ege Üni. Tıp Fak. Yayın. No : 100, İzmir, 1976.
- 14 — Mayer, Jawetz, G.: Review of Medical Pharmacology. 4 th. Edit.
- 15 — Orten, J., W. Neuhaus, O. : Human Biochemistry. The C. V. Mosby Company Saint Louis, 1975.
- 16 — Sing, D. et al. J. Ass Physicians India 17:511-6, Sep. 69.
- 17 — Shukla Pk, et al Indian J. Exp. Biol. 13 (4) 398-9, Jul. 75.
- 18 — Tavat, S. : Fizyopatoloji, İstanbul. 1945.
- 19 — Tekman, Ş., Öner, N. : Genel Biokimya. İst. Üni. Yayın. No : 1910, 1974.
- 20 — Tietz, W. Norbert : Fundamentals of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1976.
- 21 — Varley, H. : Üractical Biochemistry. Interscience Books Inc, New York 1967.
- 22 — Yenson, M. : İnsan Biokimyası. Tıp Fak. Yayın. İst., 1973.