

KOLİNESTERAZ VE KLİNİK ÖNEMİ (Cholinesterase and Its Clinical Significance)

Dr. Osman Yaşar ÖZ*, Dr. Hakkı GÖKBEL**, Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ*, Dr. Numan TAMER***

* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı,

*** S.Ü.T.F. Dahiliye Anabilim Dalı

Hidrolazlar grubunun üyeleri olan kolinesterazlar, asetilkolini hidrolize ederler. Birbirine yapısal yakınlığı bulunan iki önemli kolinesteraz vardır. Bunlardan biri kolinesteraz I, diğeri kolinesteraz II'dir (1,2,3).

Kolinesteraz I'in sistematik adı asilkolinasetilhidrolaz (EC 3.1.1.7), pratik adı ise asetilkolinesteraz veya spesifik kolinesterazdır.

Kolinesteraz II'nin sistematik adı asetilkolinasilhidrolaz (EC 3.1.1.8), pratik adı ise psödokolinesteraz benzoilkolinesteraz, nonspesifik kolinesteraz veya plazma kolinesterazdır (1,4).

Asetilkolinesterazın vücutta dağılımı asetilkolinin dağılımı ile paraleldir. Asetilkolinesteraz (EC 3.1.1.7), eritrositlerde, akciğerlerde, dalakta, sinir uçlarında, plasentada ve beyin gri dokusunda bulunur. Asetilkolinesteraz, sinir uçlarından salınan asetilkolinin hızlı bir şekilde hidrolizinden sorumludur. Asetilkolinin parçalanması depolarizasyonun sona ermesi için gereklidir. Bunu izleyen iletişim olayında nöronlar yeniden polarize olur. Sinir uçlarında bol miktarda mitokondri ile birkaç A° çapında veziküller ve bu veziküllerin her birinde 1000-10000 molekül asetilkolin ihtiva eden paketçikler bulunur. Bu paketçiklerin miktarı ortamdaki Ca^{+2} ve Mg^{+2} konsantrasyonuna bağlıdır. Ortamdaki Ca^{+2} miktarı arttıkça asetilkolin miktarı artar. Tersine Mg^{+2} miktarı artınca asetilkolin miktarı azalır. Asetilkolinesteraz enzimi asetilkolini hidrolize ederek parçalar ve etkisini ortadan kaldırır. Böylece motor sinir liflerinin çizgili kasta sonlandığı terminal plak repolarize olur ve yeniden uyarılma için hazır duruma gelir. Nitekim kasın farklı frekanstaki uyarılara karşı gösterdiği düzenli kasılma olayı bu mekanizma ile sağlanır. Sinir impulslarının akson ucuna varması ve terminal plak bölgesinin depolarize olması sonucunda veziküllerden paketçikler halinde asetilkolin açığa çıkar ve spesifik reseptörü

ile birleşerek asetilkolin- reseptör kompleksini oluşturur ve eksitasyon iletisi meydana gelir. Bu sırada bir tek asetilkolin molekülü kas membranında 2000 kadar iyon geçiş yolunu açar. Buradan önce Na^+ iyonları hücre içine girer, sonra K^+ iyonları dışarı çıkar. Na^+ iyonlarının kas hücresine girmesiyle meydana gelen depolarizasyona motor son plak potansiyeli denir. Bu potansiyel belli düzeye gelince kası kontraksiyona sevk eder. Reseptörle bağlanmış olan asetilkolin bir milisaniye içinde reseptörden ayrılır ve sinaptik boşlukta bulunan asetilkolinesteraz tarafından parçalanarak asetat ve koline parçalanır. Böylece repolarizasyon meydana gelir. Bu olay o kadar çabuk olur ki, bir saniye içinde birkaç yüz defa asetilkolin reseptörle birleşir, ayrılır ve parçalanır (4,5).

Psödokolinesteraz (EC 3.1.1.8), karaciğer, pankreas, kalb, beyin beyaz cevheri ve plazmada bulunur. Molekül ağırlığı 360000 daltondur (2,6,7). Psödokolinesterazın biyolojik rolü kesin bilinmemekle beraber, karaciğerde sentez edildiği, lipid ve lipoprotein metabolizmasında rol aldığı, özellikle LDL (Low Density Lipoprotein) ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-12).

LDL'in psödokolinesteraz varlığında VLDL'den (Very Low Density Lipoprotein) oluştuğuna ve bu dönüşüm sırasında stabil olmayan bir ara lipoprotein meydana geldiğine inanılmaktadır. Bu durum ateroskleroz tedavisinde antikolinesteraz özelliği olan ilaçların kullanılmasını gündeme getirmiştir. Psödokolinesterazın lipoprotein molekülüne tutunma yeri lesitin fosforilkolin tarafındadır. Fosforilkolin ile asetilkolin arasında sıkı bir yapısal ilişki vardır (12).

Kolinesterazlar bazı substratlara karşı gösterdikleri ilgi açısından ayırt edilebilirler. 1940'ta Alles ve Hawes, her iki enzimin asetil α metilkolini hidrolize ettiğini, psödokolinesterazın benzoilkoline karşı et-

kili, asetil β metilkoline karşı etkisiz, buna karşılık asetilkolinesterazın asetil β metilkoline karşı etkili, benzoilkoline karşı etkisiz olduğunu buldular (6).

Her iki enzim de prostigmine (neostigmine) ve physostigmine (eserine) tarafından inhibe edilir. Bu bileşikler tipik kompetitif inhibitörlerdir ve kolinesteraz ile birleşip enzimin etkisini ortadan kaldırarak asetilkolinin hidrolize olmasını önlerler. Etkileri kısa süreli ve reversibldir. Organizmaya verildikten birkaç saat sonra etkileri kaybolur. Kolinesteraz, DFP (diizopropilfluorofosfat) ve TEPP (tetraetilpirofosfat) gibi bazı organik fosfor bileşikleri tarafından da irreversibl olarak inhibe edilir. Bu maddelerin fosforil grubu, enzime sıkıca bağlanarak asetilkolinin bağlanmasını önler. Kimya sanayinde ve tarımsal alanda görülen organofosfat zehirlenmelerde kolinesteraz spesifik bir bulgu olarak büyük öneme sahiptir (13,14). Bu tür zehirlenmelerde psödokolinesteraz konsantrasyonları, asetilkolinesteraza nisbetle daha erken düşer, ayrıca eritrositler sayıca azalır. Zehirlenmeye maruz kalmış kişiler, kolinesteraz düzeyleri normal seviyeye yaklaşmayınca (% 75'e) çalıştırılmazlar(14).

Kolinesteraz enziminin etkisi morfin, kinin, tersiyer aminler, fenotiazinler, pirofosfatlar, safra tuzları, sitrat tuzları, sitrat, florid ve boratlar tarafından da inhibe edilir (1).

Psödokolinesteraz elektroforezde 7-12 banta ayrılır, bu bantların sayısı kullanılan tekniğe bağlıdır. Psödokolinesteraz izoenzimleri molekül büyüklüklerine göre ayrılır. Enzimin değişken olan tipleri asetilkolin ve diğer substratlara karşı aktivitelerinin azalmaları ile tanınır. Atipik olan psödokolinesteraz enzimi sağlıklı bireylerin az bir kısmında bulunur. Psödokolinesterazı denetleyen genin en az 4 allelik şekli vardır. Bu 4 allelik form E_1^u , E_1^a , E_1^f ve E_1^s sembolleri ile tanımlanır. E_1^u 'ya uzal izoenzim veya Ch_1^u , E_1^a 'ya dibucaine rezistan izoenzim veya Ch_1^d , E_1^f 'ye floride rezistan izoenzim veya Ch_1^f , E_1^s 'ye silent izoenzim veya Ch_1^s denir (7,15).

Diğer bir çok allelik form da mevcut olabilir. En çok görülen fenotip E^uE^u veya UU şeklindedir. E_1^a tipi gene atipik gen de denir. $E_1^aE_1^a$ veya AA olan homozigot şahısların plazmaları kolinesteraz substratlarının çoğuna karşı hafif bir aktivite gösterir. Ayrıca bu kişilerde dibucaine ve floride gibi kompetitif inhibitörlere karşı direnç de gelişir. Beyaz insanlarda AA veya FF'nin homozigot şekilleri % 0.3-0.5 ora-

nında olup siyah insanlarda bu oran daha da düşüktür. Anesteziye adale gevşetici olarak kullanılan suksinildikoline (suxamethonium) karşı hassas olan bireylerin tesbitinde dibucaine ve floride miktarlarının ölçülmesi gereklidir. Suksinildikolin alındıktan sonra apneye, paralizlere, hatta mortaliteye en müsait olan fenotipler AA, AS, FF, SS, AF ve bir dereceye kadar UA'dır. Serebrospinal sıvıda kolinesteraz düzeyleri çok düşük ve klinik açıdan da fazla değerli değildir. İdrarda ise kolinesteraz bulunmaz (1,15,16).

Asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazın azaldığı ve yükseldiği durumlar aşağıda gösterilmiştir.

Asetilkolinesterazın Yükseldiği Durumlar:

1. Fizyolojik yükselmeler:

- a) Eritropoezin hızlı olduğu durumlarda (yüksek yerlerde yaşama gibi) (5,6).
- b) Kan vermede (5)
- c) Egzersiz sonrasında (17)

2. Patolojik yükselmeler:

- a) Posthemorajik durumlarda (18)
- b) Pernisiyöz aneminin ilk dönemlerinde (18)
- c) Sickle cell anemide (18)
- d) Hipokrom normositik anemide (18)
- e) Konjenital kalp hastalıklarında (18)
- f) Anokside (18)
- g) Testosteron alınımında (5)

Asetilkolinesterazın Azaldığı Durumlar:

1. Fizyolojik azalmalar:

- a) Eritropoezin azalmasında (ihtiyarlıkta olduğu gibi) (19)
- b)Yenidoğanda (2,6)

2. Patolojik azalmalar:

- a) Organofosfat zehirlenmelerinde (1)
- b) Karbamat zehirlenmelerinde (13)
- c) Paroksimal noktürnal hemoglobinüride(14)
- d) Megaloblastik anemide (19)
- e) Eritrolösemide (19)
- f) Akut lösemide (6,20)

- g) Otoimmün hemolitik anemide (6,20)
- h) ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde (6).
- i) Prematürelde (6)
- k) Eksperimental muskuler distrofide (21)
- j) Duodenal ülserlilerde (21)
- m) Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (6)

Psödokolinesterazın Plazmada Yükseldiği Durumlar:

1. Fizyolojik yükselmeler:
 - a) Okul öncesi çocukluk çağında (19)
 - b) Egzersiz sonrasında (17)
2. Patolojik yükselmeler:
 - a) Tip IV hiperlipoproteinemili hastalarda (9,11)
 - b) Tip V hiperlipoproteinemili hastalarda (22)
 - c) Tip IIa hiperlipoproteinemili hastalarda (11,22)
 - d) Tip IIb hiperlipoproteinemili hastalarda (9,11)
 - e) Nefrotik sendromda (1)
 - f) Obesitede (11,12)
 - g) Konjenital kalp hastalıklarında (18)
 - h) Diabetes mellitusta (19)
 - ı) Hipertiroidizmde (8)
 - i) Esansiyel hipertansiyonda (18,23)
 - j) Psöriasisde (18,23)
 - k) Nodüler guatrda (23)
 - l) Hiperlipidemilerde (11,24)
 - m) Hemakromatosiste (2)
 - n) Psikiyatrik hastalıklarda, anksiyetede (1)

Psödokolinesterazın Plazmada Azaldığı Durumlar:

1. Fizyolojik Azalmalar:
 - a) Doğumda ve yaşamın ilk 6 ayında (1,19)
2. Patolojik azalmalar
 - a) Organofosfat zehirlenmelerinde (1,2)
 - b) Karbamat zehirlenmelerinde (13)
 - c) Süksinildikoline duyarlı kişilerde (14)
 - d) Akut ve kronik hepatitte (25)
 - e) Sirozda (26)
 - f) Karaciğer kanserlerinde (22)
 - g) Hepatik metastazlarda (14)
 - h) Kalp yetmezliğinde (27)
 - ı) Hepatik amebiasiste (19)
 - i) Malnutrisyonda (14,26)
 - j) Anemilerde (17)
 - k) Akut infeksiyonlarda (14)
 - l) Akut miyokard infarktüsünde (8,14)
 - m) Pulmoner embolide (19)
 - n) Plazmaforesiste (19)
 - o) Dermatomiyoisiste (19)
 - ö) Muskuler distrofide (2,19)
 - p) Kronik renal hastalıklarda (1,23)
 - r) Hipotiroidizmde (23)
 - s) Bazı ilaçların alımı sonrasında. Örneğin steroidler, karbamatlar, cimetidin, siklofosfamid, östrojenler, glikokortikoidler, lityum, nöromuskuler relaksanlar (pankuronyum, süksinildikolin), oral kontraseptifler, fenelzin, fenotiazin, radyografik ajanlar (iaponic asit), ranitidin, testosteron, borat, sitrat, flüroid, pirofosfat, tersiyer ve kuartern aminler (13,15,20).

KAYNAKLAR

1. Moss WD, Henderson R, Kachmar J. Enzymes. In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 619-774.
2. Aras K. Teorik ve klinik enzimoloji. Ankara : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, 1988; 1-126.
3. Rodwell VW. Enzymes: General properties. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's biochemistry. 22nd ed. Lebanon: Appleton- Lange, 1991; 58-67.
4. Ganong WF, Review of medical physiology. 15th ed. USA: Appleton-Lange, 1991; 90-246.

- g) Otoimmün hemolitik anemide (6,20)
- h) ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde (6).
- i) Prematürelde (6)
- k) Eksperimental muskuler distrofide (21)
- j) Duodenal ülserlilerde (21)
- m) Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (6)

Psödokolinesterazın Plazmada Yükseldiği Durumlar:

1. Fizyolojik yükselmeler:
 - a) Okul öncesi çocukluk çağında (19)
 - b) Egzersiz sonrasında (17)
2. Patolojik yükselmeler:
 - a) Tip IV hiperlipoproteinemili hastalarda (9,11)
 - b) Tip V hiperlipoproteinemili hastalarda (22)
 - c) Tip IIa hiperlipoproteinemili hastalarda (11,22)
 - d) Tip IIb hiperlipoproteinemili hastalarda (9,11)
 - e) Nefrotik sendromda (1)
 - f) Obesitede (11,12)
 - g) Konjenital kalp hastalıklarında (18)
 - h) Diabetes mellitusta (19)
 - ı) Hipertiroidizmde (8)
 - i) Esansiyel hipertansiyonda (18,23)
 - j) Psöriasisde (18,23)
 - k) Nodüler guatrda (23)
 - l) Hiperlipidemilerde (11,24)
 - m) Hemakromatosiste (2)
 - n) Psikiyatrik hastalıklarda, anksiyetede (1)

Psödokolinesterazın Plazmada Azaldığı Durumlar:

1. Fizyolojik Azalmalar:
 - a) Doğumda ve yaşamın ilk 6 ayında (1,19)
2. Patolojik azalmalar
 - a) Organofosfat zehirlenmelerinde (1,2)
 - b) Karbamat zehirlenmelerinde (13)
 - c) Süksinildikoline duyarlı kişilerde (14)
 - d) Akut ve kronik hepatitte (25)
 - e) Sirozda (26)
 - f) Karaciğer kanserlerinde (22)
 - g) Hepatik metastazlarda (14)
 - h) Kalp yetmezliğinde (27)
 - ı) Hepatik amebiasiste (19)
 - i) Malnutrisyonda (14,26)
 - j) Anemilerde (17)
 - k) Akut infeksiyonlarda (14)
 - l) Akut miyokard infarktüsünde (8,14)
 - m) Pulmoner embolide (19)
 - n) Plazmaforesiste (19)
 - o) Dermatomiyoisiste (19)
 - ö) Muskuler distrofide (2,19)
 - p) Kronik renal hastalıklarda (1,23)
 - r) Hipotiroidizmde (23)
 - s) Bazı ilaçların alımı sonrasında. Örneğin steroidler, karbamatlar, cimetidin, siklofosfamid, östrojenler, glikokortikoidler, lityum, nöromuskuler relaksanlar (pankuronyum, süksinildikolin), oral kontraseptifler, fenelzin, fenotiazin, radyografik ajanlar (iaponic asit), ranitidin, testosteron, borat, sitrat, flüroid, pirofosfat, tersiyer ve kuarterner aminler (13,15,20).

KAYNAKLAR

1. Moss WD, Henderson R, Kachmar J. Enzymes. In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 619-774.
2. Aras K. Teorik ve klinik enzimoloji. Ankara : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, 1988; 1-126.
3. Rodwell VW. Enzymes: General properties. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's biochemistry. 22nd ed. Lebanon: Appleton- Lange, 1991; 58-67.
4. Ganong WF, Review of medical physiology. 15th ed. USA: Appleton-Lange, 1991; 90-246.

5. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 8th ed. WB Saunders Company, 1991; 82, 485-486
6. Herz F, Kaplan EA. Human eritrocyte acetylcholinesterase. *Pediatr Res* 1973; 7:204-214.
7. King ME. Cholinesterase. In: Kaplan LA, Pence AJ. Clinical chemistry. ST Louis: The CV Mosby, 1984: 1108-1111.
8. Kutty KM, Jain R, Huang SN, Kean K. Serum pseudocholinesterase: High density lipoprotein cholesterol ratio as an index of risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 1981; 115: 55-61.
9. Jain R, Kutty KM, Huang SN, Kean K. Pseudocholinesterase/high density lipoprotein cholesterol ratio in serum of normal persons and of hyperlipoproteinemics. *Clin Chem* 1983; 29: 1031-1033.
10. Lehtonen A, Marniemi J, Inberg M, Maatela J, Alanen E, Niitymaki K. Levels of serum lipids, apolipoproteins A-I and B pseudocholinesterase activity and their discriminative values in patients with coronary by-pass operation. *Atherosclerosis* 1986; 59: 215-221.
11. Chu MI, Fontaine P, Kutty KM, Murphy D, Redheendran R. Cholinesterase in serum and low density lipoprotein of hyperlipidemic patients. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 55-59.
12. Kutty KM, Redheendran R, Murphy D. Serum cholinesterase function in lipoprotein metabolism. *Experientia* 1977; 33: 420-423.
13. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The pharmacological basis of therapeutic. Vol I. New York: Pergamon press, 1991; 131-147.
14. Wallach J. Interpretation of diagnostic test. Boston: Little, Brown and Company, 1978; 13,63, 305,309
15. Panteghini M. Method for serum cholinesterase assay and classification of genetic variants. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 87-90.
16. Lepage L, Schicle F, Guegnen R, Slest G. Total cholinesterase in plasma : Biologic variations and reference limits. *Clin Chem* 1985; 31: 546-550.
17. Vorhaus LJ, Kark RM. Serum cholinesterase in health and disease. *Amer J Med* 1953;14: 707-719.
18. Areekul S, Hathirat P, Pongpanich P, Cheeraramaka C. Eritrocyte acetylcholinesterase activity in patients with congenital heart disease *J Med Ass Thailand* 1984; 67: 310-312.
19. Tiets NW, Finley Pr, Pruden EL. Clinical guide to laboratory test. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 12-13, 96-97, 126-127, 444-445, 484-485
20. Abernethy MH, Fitzgerald HP, Ahem KM. An enzymatic method for erithrocytes acetylcholinesterase. *Clin Chem* 1988; 34: 1055-1057.
21. Kutty KM, Chandra RK, Chandra S. Acetylcholinesterase in erythrocytes and lymphocytes: Its contribution to cell membran structure and function. *Experientia* 1976; 32: 289-291.
22. Cucianu M, Opincaru A, Talapaga D. Similar behaviour of lecithin cholesterol acyltransferase and pseudocholinesterase in liver disease and hyperlipoproteinemia *Clin Chim Acta* 1978;85: 73-79.
23. Thompson JC, Whittaker M. Pseudocholinesterase activity in thyroid disease. *J Clin Pathol* 1965; 18:811-813.
24. Kutty KM, Rowden G, Cox AR. Interrelationship between serum B lipoprotein and cholinesterase. *Can J Biochem* 1973; 51: 883-887.
25. Barenghi L, Ceriotti F, Ruzzana M, Ripamonti M, Mosca A, Bonini PA. Measurement of eritrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activity by a differential pH technique. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 538-545.
26. Augustisson KB, Eriksson H, Fajjersson Y. A new approach to determining cholinesterase activities in samples of whole blood. *Clin Chim Acta* 1978; 89: 239-252.
27. Haraguş ST, Cucianu M, Missits P. Serum cholinesterase and euglobin lysis time in chronic cor pulmonale. *BMJ* 1969; 31: 447-450.