

MYOKARD İNFARKTÜS'ünde ERİTROSİT ve PLAZMA KOLİNESTERAZ AKTİVİTESİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Ali ÖZDEN * Jâle CORDAN ** Mehmet TÜRKVAN ***
Sabahattin ÖZKARAOĞLU ****

Kolinesterazlar diye isimlendirilen bir gurup enzim kolines-terlerini hidroliz yolu ile kolin ve asetik asite parçalarlar. Bu enzimlerin mukoprotein yapısında olduğu elektroforezde albu-min ve alfa globulin fraksiyonu ile birlikte bulunduğu göste-rilmiştir. İn vitro asetilkolin'i hidrolize eden enzimlerden birin-cisi gerçek kolinesteraz (Acetylcholinesteraz), ikincisi ise pse-udokolinesteraz-serum kolinesteraz (Acylcholin acyl-hydrolase) dir (4,18).

Gerçek kolinesteraz sinir dokusunda ve eritrositlerde bu-lunur. Sinir dokusundaki kolinesteraz nöro - müsküler kavşak-ta, sempatik ve parasempatik ganglion seviyesinde, parasem-patik postganglioner terminallerde, santral sinir sisteminde meydana gelen asetilkolini hidrolize ederek kolin ve asetik asit oluşturur. Eritrositlerde bulunan kolinesterazın rolü kesinlikle bilinmemektedir (17). Bazı araştırmacılar eritrositteki kolinesteraz aktivitesi ile eritrosit membran permeabilitesi arasında sıkı bir ilişki olduğunu ileri sürmektedirler (2, 4, 9, 10, 12, 17). Gerçek kolinesteraz asetilkolini diğer kolin esterlerinden daha hızlı hidrolize eder. Acetyl-Beta-Methylcholin'i yalnız gerçek ko-linesteraz hidrolize eder. Gerçek kolinesteraz Benzoylcholin ve Succinylcholin (Suxamethonium) i ise hidrolize etmez (11, 17).

* A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Asistanı,

** BURSA Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Doçenti,

*** T. Yüksek İhtisas Hastanesi Biokimya Laboratuvarı Şefi,

**** T. Yüksek İhtisas Hastanesi Biokimya Laboratuvar Şef Muavini.

Pseudo-kolinesteraz (serum-plazma kolinesterazı) in daha geniş etki özelliği vardır. Pseudo-kolinesteraz serumdan başka karaciğer, myokard, barsak, pankreas dahil bir çok dokuda bulunur. Serum pseudo-kolinesterazı karaciğerde sentez olur, asetil kolin propionylkolin, benzoylkolin, succinylkolin, phenyl acetyl kolin tributyrin, atropin cocain, aspirin'i hidrolize eder (19). Prokain esterazik aktivite pseudo-kolinesteraz'ın bir özelliği olarak kabul edilir. Pseudo-kolinesteraz aktivitesi elektroforez ile 4 banda ayrılabilir. C4 bandı en yavaş hareket eden ve enzim aktivitesinin % 90 nını ihtiva eden banttır. Britanya nüfusunun % 10 un da daha yavaş hareket eden ve genetik olarak belirlenen beşinci bir bant bulunmuştur. Beşinci bandı taşıyanların pseudo-kolinesteraz aktivitesi normallerden % 30 yüksektir.

Pseudo-kolinesteraz aktivitesi akkiz veya konjenital olarak düşük olabilir. Bu enzim aktivitesi düşük olan kişiler anesteziye kas gevşeticisi olarak kullanılan succinylcholin'e hassastırlar. Bu kişilerde succinylcholin'in hidrolizi geciktiğinden solunum adelelerinde paralizi ve buna bağlı uzun süren apne, hatta ölüm görülür (3, 7, 8, 11, 13). Akkiz pseudo-kolinesteraz aktivitesi düşüklüğü viral hepatitis, karaciğer sirozu, karaciğer steatozu, malnütrisyon, malign hastalıklar, kronik kalp yetmezlikleri, akut myokard infarktüs'ünün birinci haftasından sonra, yüksek doz kortikosteroid kullananlarda, akut ve kronik böbrek hastalıklarında görülür (1, 6, 14, 15, 18, 19, 21, 23).

Kolinesteraz inhibitörleri (organophosphore) özellikle akut ve kronik insektisit intoksikasyonlarında pseudo-kolinesteraz aktivitesini süratle düşürürler (7, 8).

Konjenital pseudo-kolinesteraz aktivitesi düşüklüğü hiç bir hastalığı olmıyan bazı kişilerde succinylcholin'e hassasiyetin görülmesi nedeniyle ileri sürülmüş ve yapılan araştırmalar succinylcholin'e hassas kişilerin anormal bir gen için homozigot olduklarını telkin etmiştir. Homozigotlarda pseudo-kolinesteraz aktivitesinin çok düşük, heterozigotlarda da net bir azalmanın olduğu saptanmıştır. Normal popülasyonda succinylcholin'e dü-

yarlık 1/3200 dir. Bu kişilerde normal pseudo-kolinesteraz, molekül ağırlığı farklı anormal enzim ile yer değiştirmiştir. Bu atipik enzim bazı enzim inhibitörlerine daha az hassastır (13).

Eritrosit ve serum kolinesteraz aktivitesi çeşitli hastalıklarda araştırma konusu olmuşsa da, kalp hastalıklarında serum kolinesteraz aktivitesi üzerine yeteril çalışma olmadığını literatür araştırmamızda gördük. Bu nedenle akut myokard infarktüs'ünde ve EKG de gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüs'ü örneği gösteren grupta eritrosit ve plazma kolinesteraz aktivitesi üzerine yeterli çalışma olmadığını literatür infarktüsünde pseudo-kolinesteraz aktivitesinin artıp artmadığı kolinesteraz aktivitesi üzerine yeterli çalışma olmadığını literatür amacını akut myokard infarktüsünde pseudo-kolinesteraz aktivitesinin artıp artmadığının araştırılması teşkil etmiştir.

Serum veya plazma kolinesteraz aktivitesi asetil kolin'i substrat olarak kullanan metodlar ile tayin edilirse kanın alınması esnasında husule gelen hemoliz akut myokard infarktüs'ünde olduğu gibi infarktüs sahasında harap olan eritrositlerden açığa çıkan kolinesteraz'ında aktivitesi ölçüleceğinden hatalı yüksek değerler elde edilir. Bu nedenle eritrosit ve plazma kolinesteraz aktivitelerini ayrı ayrı tayin ettik.

MATERYEL ve METOD

Kontrol gurubu sağlıklı 20 hastane personelinden oluşturuldu. Akut myokard infarktüs'lü grup ise A. Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne akut myokard infarktüs'ü tanısı ile yatan 21 olgu'dan ibaretti. EKG sinde gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüs'ü örneği saptanan 20 olgu ise klinik ve poliklinikten temin edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgularda karaciğer flokülasyon testleri ve protrombin zamanının normal olmasına, ayrıca enzim aktivitesine etkisi bilinin eserine, ergotamin, quinine, kuarterner amonyum ve phenotiazine derivelerinden herhangi birisini almamış olmasına özen gösterildi. Enzim aktivitesi D. Vincent ve G. Segonzac tekniği ile ölçüldü. Metod'un prensibi eritrosit kolinesterazi ve

pseudo-kolinesterazın asetil kolin'i hidrolize etmesi esasına dayalıdır (21, 22). Pseudo-kolinesteraz inhibitörü olarak spesifik inhibitörü olan Diparcol kullanıldı. Total kolinesteraz ve eritrosit kolinesteraz aktiviteleri tayin edilerek aradaki fark saptandı. Saptanan fark pseudo-kolinesteraz aktivitesini gösterir. Kolinesteraz aktivitesinin ifadesi : 1 mikrolitre kan 38 derecede bir saatte 1 mikrogram asetil kolin'i hidrolize ederse buna bir aktivite ünitesi denir.

ELDE EDİLEN SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Kontrol gurubunda yaşları 19-52 arasında değişen ve yaş ortalaması 37,4 olan 12 si erkek, 8 i kadın olmak üzere 20 sağlıklı olgu mevcuttu. Bu grupta bulunan değerler tablo 1 de gösterilmiştir. Elde edilen değerler literatüre uygunluk göstermektedir.

Akut myokard infarktüsülü grup, klinik, SGOT, SGPT yüksekliği ve EKG bulguları ile akut myokard infarktüsü tanısı konan, yaşları 30-80 arasında değişen ve yaş ortalaması 56,7 olan 19 u erkek, 2 si kadın olmak üzere 21 olgudan oluştu. Bu grupta bulunan 21 olgunun 18 inde beş gün, 2 sinde üç gün, 1 inde iki gün kan alınarak enzim aktivitesi tayin edildi. Her olgudaki en yüksek enzim aktivitesi alınarak istatistiki değerlendirme yapıldı. Sonuçlar tablo 2 de gösterilmiştir. 21 olgunun 5 inde plazma kolinesteraz aktivitesi yüksek, 16 olguda ise en yüksek enzim aktivitesi normal sınırlar içinde kalmıştır. Normal grup değerleri ile akut myokard infarktüsülü grupta elde edilen değerler arasındaki farka önem testi uygulandığı zaman istatistiki bakımdan önemli olmadığı görülmüştür (Tablo : 3).

Trippathy ve arkadaşları akut myokard infarktüsünde plazma kolinesteraz aktivitesinin arttığını ve bu artışın infarktüs sahasından enzimin diffüzyon yolu ile dolaşıma geçmesinden ileri geldiğini ileri sürmüşlerdir (20). Diğer bazı araştırmacılar da akut myokard infarktüsünün 57 inci gününden sonra enzim aktivitesinde düşüşün olduğunu bildirmektedirler (5, 16). Biz bu

	Ortalama X	Standart Sapma SD	Normal Range 2XSD	Standart Hata SE	Güvenlik Sınırı $X \pm t \cdot 0.05$ x SE	Önem Kontrolü $t : X/SE$
Total Kolinesteraz	58.2	11.3	35.6-80.8	13.20	31 - 85	4.4. > 2.09 geçerli
Eritrosit Kolinesterazı	38.58	9.72	19.14-58.02	8.6	20.61-56.55	4.48 > 2.09 geçerli
Plazma Kolinesterazı	21.29	2.94	15.41-27.17	4.76	11.35-31.23	4.47 > 2.09 geçerli

TABLO - : 1 : Normal şahıslarda bulunan değerler.

	Ortalama X	Standart Sapma SD	Normal Range 2XSD	Standart Hata SE	Güvenlik Sınırı $X \pm t_{0.05} \times SE$	Önem Kontrolü $t : X/SE$
Total Kolesterolaz	52.76	13.6	25.56-79.9	11.51	28.-76.7	Geçerli $4.58 > 2.09$ $t : 2.09$
Eritrosit Kolesterolazı	30.49	11.7	7-53.8	6.65	16.69-44.29	$4.6 > 2.09$
Plazma Kolesterolazı	22.3	6.73	8.9-35.7	4.86	12.2-32.4	$4.6 > 2.09$

TABLO - 2 : Akut myokard infarktüsünde bulunan değerler.

Normal grup total kolinesterazı ile akut myokard infarktüsündeki total kolinesteraz arasında.	$0.1 < P > 0.5$	$t : 1.94$	Yorum : Önemsiz fark
Normal grup eritrosit kolinesterazı ile akut myokard infarktüsündeki eritrosit kolinesterazı arasında,	$p : 0.25$	$t : 1.68$	Yorum : Önemsiz fark
Normal grup plazma kolinesterazı ile akut myokard infarktüsündeki plazma kolinesterazı arasında.	$p : 0.6$	$t : 0.52$	Yorum : Önemsiz fark
Normal grup total kolinesterazı ile EKG de gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüsü örneği gösteren grup arasında.	$p : 0.6$	$t : 0.63$	Yorum : Önemsiz fark
Normal grup eritrosit kolinesterazı ile EKG de gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüsü örneği gösteren grup arasında.	$p : 0.80$	$t : 0.25$	Yorum : Önemsiz fark
Normal grup plazma kolinesterazı ile EKG de gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen myokard infarktüsü örneği gösteren grup arasında.	$p < 0.02$	$t : 2.13$	Yorum : Önemsiz fark

TABLO - 3 : Grupların istatistik önemleri.

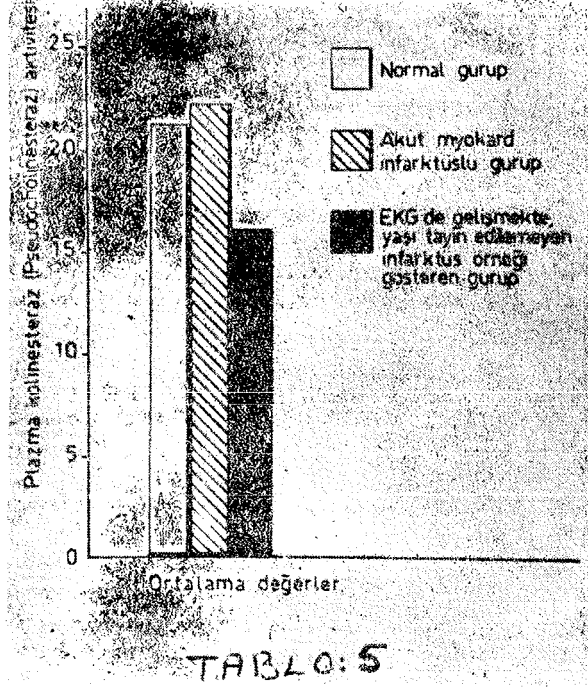
çalışmamızda akut myokard infarktüsünde plazma kolinesteraz aktivitesinde istatistiki olarak önemli olmıyan bir artış saptadık. Bu önemli olmıyan artış muhtemelen infarktüs bölgesindeki myokard hücrelerinden açığa çıkan pseudo-kolinesterazın diffüzyon yolu ile dolaşıma geçmesinden ileri gelmektedir. Yalnız plazma kolinesteraz aktivitesini tayin eden metod kullanılmış olsaydı infarktüs sahasındaki harap olan eritrositlerden açığa çıkan kolinesteraz aktiviteside ölçüleceğinden daha yüksek değerler elde edilecekti (20).

Bu çalışma göstermektedirki plazma kolinesteraz tayini akut myokard infarktüsünde tanıya katkısı olacak bir test değildir. Plazma kolinesteraz aktivitesinin güvenilir bir test olmamasının diğer önemli nedenleri şunlardır. a-) Plazma kolinesterazının normal range 15, 41-27, 17 dir. Alt-üst sınır farkının yüksek olması. b-) Enzim aktivitesinde akkiz düşüğe neden olan bir çok hastalığın mevcut olması. c-) Zydowicz kalp yetmezliklerinin % 62,3 de pseudo-kolinesteraz aktivitesinde düşüklük tesbiti etmiştir. Akut myokard infarktüsünde meydana gelen hemodinamik değişikliklerde pseudo - kolinesteraz aktivitesinde azalmaya yol açarak enzim yükselmesini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülebilir. d-) Konjenital pseudo-kolinesteraz aktivitesi düşüklüğü, atipik pseudo-kolinesterazın enzim aktivitesi düşüktür. Homozygotlarda enzim aktivitesi çok düşük, heterozygotlarda da net bir azalma saptanır. Genel popülasyonda heterozygotlar % 3,8 dir. e-) Obez ve hiperlipemiklerde pseudo-kolinesteraz aktivitesi yüksek saptandığından bu da değerlendirmede güçlük yaratan bir faktördür. f-) Genetik olarak belirlenen C5 bandını taşıyanlarda pseudo-kolinesteraz aktivitesi normallerden % 30 fazladır. Bu da testin önemini azaltan bir diğer faktördür.

EKG de gelişmekte, yaşı tayin edilemiyen, eski myokard infarktüsü örneği saptanan gurup, yaşları 39-76 arasında değişen yaş ortalaması 53,1 olan 15 i erkek, 5 i kadın olmak üzere 20 olgudan ibaretti. Bu guruptaki hastalardan bir kez kan numunesi alınarak enzim aktivitesi tayini yapıldı. Bu guruptaki hastaların şikayeti efor anjinası idi. Bulunan değerler tablo 4

	Ortalama X	Standart Sapma SD	Normal Range 2XSD	Standart Hata SE	Güvenlik Sınırı $X \pm t_{0.05} \times SE$	Önem Kontrolü $t : X/SE$
Total Kolinesteraz	55.85	12.4	31-80.65	12.49	29.75-81.95	4.47 > 2.09
Eritrosit Kolinesterazi	39.8	11.1	17.6-62	8.9	21.2-58.4	4.97 > 2.09
Plazma Kolinesterazi	16	6.46	3.1-28,9	3.5	8.7-23.3	4.57 > 2.09

TABLO - 4 : Gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüsü olgularında bulunan değerler.



de gösterilmiştir. Normal grup değerleri ile bu grupta elde edilen değerler arasındaki farka önem testi uygulandığı zaman yalnız plazma kolinesterazında önemli bir azalış olduğu saptanmıştır ($P < 0.02$) (Tablo : 3,5). Karaciğer büyüklüğü, venöz dolgunluk, alt ekstremitelerde ödem tesbit edilen kalp yetmezliği olgularında plazma kolinesteraz aktivitesini belirgin şekilde düşük tesbit ettiğimizden bu çalışmaya dahil etmedik.

Bu gruptaki olguların altısında, S4, dördünde S3 mevcuttur. Bu grupta saptığımız enzim aktivitesindeki anlamlı düşüşün, hemodinamik değişikliklerin karaciğer üzerine olan kötü etkisi ile enzim sentezinin etkilenmesi sonucu olabileceğini düşündük. Kronik kalp yetmezliklerinden plazma kolinesteraz aktivitesindeki azalmanın yetmezliğin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (23). Bu grup hastalar düşük enzim aktiviteleri nedeni ile succinylcholine hassastırlar. Bu grup hastalarda cerrahi girişim öncesi plazma kolinesteraz aktivitesinin ölçülmesinin uygun olacağı kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada 20 normal, 21 akut myokard infarktüsülü ve EKG sinde gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüsü örneği saptanan 20 olguda total kolinesteraz, eritrosit kolinesterazı ve plazma kolinesteraz aktiviteleri tayin edilmiştir. Akut myokard infarktüsülü gurup değerleri ile normal gurup değerleri arasında istatistiki bakımdan önemli bir fark olmadığı tesbit edildi. EKG sinde gelişmekte, yaşı tayin edilemeyen, eski myokard infarktüsü örneği saptanan gurubun değerleri ile normal gurubun plazma kolinesteraz aktivitesi değerleri arasında önemli fark tesbit edildi ($P < 0.02$).

SUMMARY

CHOLINESTERASE ACTIVITY IN RED BLOOD CELLS AND PLASMA IN MYOCARDIAL INFARCTION

In 20 normal, 21 acute and 20 subacute and chronic myocardial infarction patients, EKG, total cholinesterase, erythrocyte and plasma cholinesterase activities were determined. Statistically no important difference was found between the normal group and the values of the acute myocardial infarction group. But there was a statistically significant difference between normal group plasma cholinesterase activity and the subacute and chronic myocardial infarction cholinesterase activities ($P < 0.02$).

LİTERATÜR

- 1 — ACHARI, A. : Serum cholinesterase in infective hepatitis and hepatic coma. J. Indian. Med. Ass. 54 : 1-6, 1970.
- 2 — ATLAS, J. S., SHAPIRO, B., GREEN, W., J. : Surface properties of erythrocytes. Normal, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and glutathione-treated cells. Biochimica et Biophysica Acta, 323, 194-206, 1973.
- 3 — BRODSKY, J. : Succinylcholine and pseudo-cholinesterase. N. Eng. J., Med. 290 : 229, 1974.
- 4 — COATES, M. P., SIMPSON, E. N. : Genetic variation in human erythrocyte acetyl cholinesterase. Science, 175 : 1466-1467, 1972.
- 5 — CUCUIANU, M. : Pseudocholinesterase in obese and hyperlipemic subjects. Clin. Chim. Acta. 22 : 151.155, 1968.
- 6 — FOLDES, F. F., ARAI T., GENTSCH, H. H., ZARDAY, Z. : The influence

- of glucocorticoids on plasma cholinesterase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146 : 918-920, 1974.
- 7 — FRIEDMAN, L. P. : Pseudocholinesterase. *N. Eng. J. Med.* 290 : 230, 1974.
 - 8 — GAFFNEY, P. J. : The human pseudocholinesterase. *Bio. Chem. J.* 110-113, 1968.
 - 9 — HARTMANN, C. R., AUDITORE, V. J. : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Med.* 27 : 389-400, 1959
 - 10 — HERZ, F., KAPLAN, E., SCHEY, E. : Differences between the red cell acetylcholinesterase defects of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and of ABO hemolytic disease. *Acta Haemat.* 39 : 85-90, 1968.
 - 11 — KIMBROUGH, D. R., SUGGS, E. J. : Succinylcholine and pseudocholinesterase. *N. Eng. J. Med.* 290 : 411' 1974.
 - 12 — KUNSTLING, R. T., ROSSE, F. W. : Erythrocyte acetylcholinesterase deficiency in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 3, 4 : 607-616, 1969.
 - 13 — LEHMANN, H., LIDDELL, J. : Human cholinesterase. *Brit. J. Anaesth.* 41 : 235-244, 1969.
 - 14 — LOISELET, J., SABBAGH, W., SROUJI, G. : Cholinesterase sérique et acetyl-cholinesterase globulaire dans 89 cas de cancer. *Ann. Biol. Clin.* 26 : 659-664, 1968.
 - 15 — MUSTEA, I. : Modifications de l'activité de la cholinestérase sérique dans le diagnostic différentiel dans processus néoplasiques. *Clin. Chim. Acta*, 24 : 453-456, 1969.
 - 16 — NALBANTGİL, İ. : Myokard infarktüsü, Ege. Ü. 1975.
 - 17 — RICHARD, J. J. : Familial reduction in red cell cholinesterase. *N. Engl. J. Med.* 267,26 : 1344-1347, 1962.
 - 18 — SIMON, M. N., GRECO, DIETZ, A., RUBINESTAIN, M. H. : Serum cholinesterase deficiency in renal failure. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.* 15 : 328-332, 1969.
 - 19 — TAMARELLE, C. A., QUINTON, A., BANCONS, J. J. : La cholinestérase sérique test d'insuffisance cellulaire hépatique. *Sem. Hôp. Paris.* 49, 12 : 859-864, 1973.
 - 20 — TRIPATHY, R. S., SINHA, C. B., SEN, K. S., CHAKRABARTY, B. : Role of plasma pseudocholinesterase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction with special reference to cardiac arrhythmias. *J. Indian.* 56, 12 : 370-374, 1971.
 - 21 — VINCENT, M. M. D., GIRARD, M., PLAUCHU, M., CHAPUY, H. : Cholinestérase et arylestérase du serum dans les cirrhoses et les hépatomégalias stéatosique, *J. Med. Lyon*, 51 : 2231-2234, 1970.
 - 22 — VINCENT, D., SEGONZAC, G. : Methode pratique de dosage simultané des cholinesterase plasmatique et globulaire dans le sang total. *Ann. Biol. Clin.* 23, 3-4, 353-358, 1965.
 - 23 — ZYDOWICZ, L. : Serum cholinesterase activity its diagnostic and prognostic significance in patients with chronic circulatory failure. *Pol. Tyg. Lek.* 24 : 912-915, 1969.