

اهمیت کولین استرازها در بخشهای بیهوشی و رانیماسیون

دکتر مهین اصائلو

فیبرهای عصبی پس عقده‌ای سمپاتیک و پاراسمپاتیک همچنین صفحه محرکه انتهائی و درغشاء گلیبول قرمز وجود دارد .
استیل کولین استراز در عمل هیدرولیز استیل کولین دخالت دارد .

استیل کولین استراز

اسیداستیک + کولین → استیل کولین

پسود و کولین استراز

این آنزیم يك گلوکوپروتئين اسیدی میباشد که در کبد ساخته میشود . در pH طبیعی کولین استراز در الکتروفوز با فراکسیون α_2 و β همراه میباشد . نقطه ایزوالکتریک آن در $pH = 3$ و وزن مولکولی آن 10.5×3 است .

فیزیولوژی آن هنوز بدستی شناخته نشده است ؛ و کمبود آن اغلب در نزد بیماران در پی آپنه طولانی و بادپرسیون تنفسی در طی يك بیهوشی معلوم میگردد . ولی نزد اشخاصی که کمبود این آنزیم وجود دارد ، بهیچوجه اعمال حیاتی مختل نیست .
پسود کولین استراز فقط در تجزیه استیل کولین دخالت ندارد بلکه در تجزیه کولین استرها مانند پروپیل استروبنز وئیل- استر نیز دخالت دارد . تولید آن بامصرف مزمن باریتوراتها و یا ترکیبات بنزودیازین - که باعث ازدیاد ماده رتیکو- کراندو - پلاسماتیک میشوند (Enzym induction) - بالا نمیرود .

ارزش فارماکولوژیک آن در آنستزی ، بویژه در هیدرولیز داروهای بیحس کننده موضعی - از نوع استری -

حدود ۶۰ سال پیش Sir Henry Dale - حدس زد که در عمل تجزیه کولین استر ، آنزیمی دخالت دارد . و سپس حدس او بوسیله پژوهشهای Loewi و Novratil تأیید گردید؛ در سال ۱۹۳۲ Stedman و همکارانش نام کولین استراز را باین آنزیم دادند . در سال ۱۹۶۱ برای جلوگیری از تشمت در نامگذاری بر روی این دسته از آنزیمها ، کمسیون آنزیم سازمان بین المللی بیوشیمی ، نام واحد و ثابت کولین استراز را بر روی این آنزیمها گذاشت . بنا به پیشنهاد این کمسیون کولین- استرازها به سه گروه تقسیم میشوند :

۱- استیل کولین استراز -

(Acetyl - Acetylhydrolase) .

۲- کولین استراز -

(Acylcholin - Acetylhydrolase) و یا

پسود کولین استراز .

۳- بنزوئیل کولین استراز -

(Benzoylcholinesterase) .

درباره لوکالیزاسیون کولین استرازها Miro Brzin , Biba Kinar , مشاهده کرده اند که این آنزیمها در فضاهای بین سلولی ، اطراف غشاء سلول ، امتداد غشاء عصبی و همچنین پخش در ارگانهای سلولی قرار دارند .

استیل کولین استراز

این آنزیم در سیناپس های کولینرژیک ماده خاکستری سیستم اعصاب مرکزی ، کانگلیونهای سیستم اعصاب نباتی ،

میگیرد بنا بر این مدت زمان اثر و آپنه تنفسی حاصل از تجویز آن طولانی میگردد و این زمان میتواند تا به ۵ ساعت نیز برسد. از طرف دیگر برخی آزمایشها نشان داده اند که اغلب انواع غیر طبیعی کولین استراژها مسئول طولانی شدن مدت زمان اثر ساکسی نیل کولین میباشد. بعلاوه میل ترکیبی کم ساکسی نیل-کولین با این آنزیمها، نمیتواند با همان سرعتی که در مجاورت آنزیم طبیعی تجزیه میشود هیدرولیز گردد.

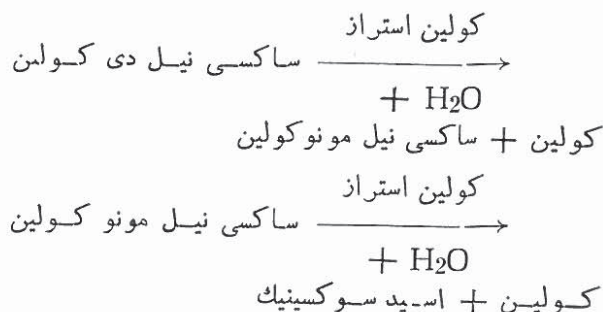
خاصیت کمبود ویا غیر طبیعی بودن آنزیمها میتواند از طریق ارثی به افراد دیگر خانواده نیز منتقل گردد.

تاکنون ۱۰ نوع مختلف پسود و کولین استراژ (۴ هموزیگوت و ۶ هتروزیگوت) بدست آمده است که حداقل

۴ ژن اصلی $Ch_1^S - Ch_1^F - Ch_1^D - Ch_1^U$ در آنها وجود دارد.

(معمولی $U =$ ، مقاوم به دیوکائین $D =$ ، مقاوم به فلورید $F =$ ، آرام $S =$) بعلاوه انواع دیگری نیز در دست تحقیق اند از آن جمله اند « C_2 » و « $Cynthiana$ » که آنزیم آخری ۴ تا ۵ برابر فعالیتش بیش از حد طبیعی است. درباره نامگذاری انواع کولین استراژها پیشنهاد Raitsch و Godde بیش از همه نظریات دیگر مورد قبول است (جدول شماره ۱).

و همچنین شل کننده های عضلانی از نوع دیپولاریزان (ساکسی- نیل کولین) میباشد . تجزیه ساکسی نیل کولین بوسیله این آنزیم در دو مرحله انجام میگردد :



در سندرم نفروتیک ، هیپر تیروئیدیسم و آنتروپاتی اکسوداتیو ، فعالیت کولین استراژ بالامیرود . در بیماریهای کبدی ، هیپو تیروئیدیسم ، لوسمی حاد پارامیلوبلاستی در مرحله بعد از عمل جراحی ، بعد از سوختگی ها ، انفکسیون های مزمن و کاشکسی ، همچنین در حاملگی تا دو روز پس از زایمان فعالیت کولین استراژ کم میشود .

به این ترتیب در بیماریهایی که فعالیت پسود و کولین استراژ کم میشود چنانچه داروهائی مانند ساکسی نیل کولین مصرف کردند ، چون تجزیه آنها بخاطر کمبود آنزیم آهسته انجام

جدول شماره (۱)

موارد پیش آمدن در نزد اشخاص	مدت زمان اثر ساکسی نیل- کولین تحت بیهوشی	فعالیت (% حالت طبیعی)	فنوتیپ	
تقریباً ۹۶ درصد	طبیعی	۱۰۰	Ch_1UU	۱
تقریباً ۴ درصد	تقریباً طبیعی	۷۸	Ch_1UD	۲
کمتر از ۱ درصد	تقریباً طبیعی	۸۵-۸۰	Ch_1UF	۳
	تقریباً طبیعی	۷۰-۶۵	Ch_1US	۴
	طولانی	۶۰	Ch_1DF	۵
	طولانی	۵۵-۵۰	Ch_1FF	۶
	طولانی	۶۰	Ch_1FS	۷
	خیلی طولانی	۴۳-۲۵	Ch_1DD	۸
	خیلی طولانی	۲۰	Ch_1DS	۹
	خیلی طولانی	۰	Ch_1SS	۱۰

الکترون‌ها و واکنش تبدیلی، کولین از مرکز آنیونی جدا میشود. درحالیکه آنزیم استیل‌ه شده بجای می‌ماند. و بالاخره باقیمانده استیل نیز در چند هزارم ثانیه از مرکز استری بوسیله عمل هیدرولیز جدا میگردد. و به این ترتیب کولین استراژ بدون هیچگونه تغییری جهت فعالیت بعدی آماده است.

مهارشدن کولین استراژها

مواد مختلفی با ساختمان‌های متفاوت میتوانند از فعالیت کولین استراژها جلوگیری کنند. این مواد بصورت زیر تقسیم میشوند:

— داروهای اختصاصی مهارکننده کولین استراژها مانند نئوستیگمین، پروستیگمین، اردوفونوم و غیره.
 Robert K. Stoelting مشاهده کرد که یک دقیقه پس از تزریق نئوستیگمین، فعالیت کولین استراژ ۸۵ تا ۸۸ درصد کم میشود و پس از ۳ دقیقه به ۵۰ درصد فعالیت اولیه خود و بالاخره ۱۰ دقیقه پس از تزریق فعالیت کولین استراژ بصورت طبیعی بر میگردد.

— داروهایی که بخاطر خواص دیگرشان مورد مصرف دارند ولی ضمناً در دوزهای مصرفی خود دارای اثر مهارکنندگی ضعیفی نیز میباشد مانند:

کتامین، پتیدین، پروپانیدید، هگزامتونیوم، LSD، سیتوستاتیک‌ها و ایمونوسوپرسیوها و همچنین شل‌کننده عضلانی پاولون. درباره اثر مهارکنندگی پانکورو نیوم برومید نظریات مختلفی وجود دارد:

Foldes اولین کسی بود که به اثر مهارکنندگی آن اشاره کرد. Bennett و همکاران و همچنین Stovner نیز کم‌شدن فعالیت کولین استراژ را در تزریق پانکورو نیوم مشاهده کرده‌اند؛ ولی Stoelting در آزمایشهای خود تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق نیز تغییری در فعالیت کولین استراژ مشاهده نکرده است. Schuh کاهش فعالیت کولین استراژ را گزارش کرده ولی اهمیت کلینیکی و عملی این کاهش را ناچیز میداند. شاید علل این اختلاف نظرهارا باید در روش‌های پژوهشی مختلف آنها جستجو کرد.

داروهای مهارکننده کولین استراژ فقط در انستزی برای خنثی کردن کورار و مشتقات آن مورد مصرف ندارد، بلکه در چشم پزشکی (گلوکوم)، پس از اعمال جراحی (ایلتوس پارالیتیک)، در اورولوژی (آتونی مثانه) و بعلاوه در بخشهای رانیماسیون در نزد بیماران میاستنی نیز مصرف دارند. در مورد میاستنی Schmitt و همکاران معتقدند که با اندازه‌گیری فعالیت کولین استراژ و استیل کولین استراژ، حتی میتوان نفسام ضعف عضلانی را از هم تشخیص داد.

مهارشدن کولین استراژها میتواند قابل برگشت و یا غیر-قابل برگشت باشد؛ و این بستگی بدان دارد که مهارکننده با چه سرعتی بتواند از آنزیم جدا گردد، و یا آنزیم بتواند دوباره فعالیت خود را از سر گیرد.

از طریق آزمایشهای معمولی (فتومتر، تست کاغذی) نمیتوان به تشخیص کامل رسید. زیرا چنانچه در اندازه‌گیری کمبود فعالیت آنزیم نشان داده شود، این کمبود میتواند به دلیل کاهش پروتئین آنزیم (در نزد بیماران کبدی) و یا بدلیل وجود نوع کمتر و یا غیر فعال آنزیم (درحالیکه مقدار پروتئین آن طبیعی است) باشد. Casey D. Blitt و همکارانش معتقدند که در طولانی شدن زمان بلوک نوروموسکولر ساکسی نیل کولین، عوامل زیر دخالت دارند:

— دوز مصرفی ساکسی نیل.
 — انواع غیر طبیعی ژنتیک پسودوکولین استراژ.
 — کاهش خیلی زیاد کولین استراژ (شاید کولین-استراژ به حدی از کمبود باید برسد تا بلوک نوروموسکولر ساکسی-نیل کولین طولانی گردد).
 — داروها و فاکتورهای دیگر.

مکانیسم اثر کولین استراژ

مولکول آنزیم کولین استراژ دارای دو مرکز فعال میباشد:

۱- مرکز آنیونی: این مرکز برای میل ترکیبی استیل کولین و آنزیم اهمیت دارد.

۲- مرکز استری: این مرکز برای عمل هیدرولیز مهم میباشد.

مرکز فعال، قسمتی از آنزیم میباشد که وارد فعل و انفعالات شده و خاصیت آنزیمی یک مولکول را باعث میشود؛ قسمت‌های دیگر آنزیم بصورت زنجیره پولی پتید هستند و بوسیله خاصیت تا خوردن و حالت ماریپیچی خود باعث جابجاشدن محل گروه‌های اتمی مختلف شده و آنها را در محل فضائی صحیح قرار میدهند.

فاصله این دو مرکز در کولین استراژ حدود 5\AA میباشد.

اسیدهای آمینه زیادی در ساختمان کولین استراژ وجود دارند، از جمله سرین که در مراکز استری قرار دارد. این اسید آمینه در ساختمان مراکز فعال سایر آنزیم‌ها نیز موجود است؛ هستتیدین که برای فونکسیون آنزیم مهم است و تیروزین. مرکز آنیونی دارای بار الکتریکی منفی میباشد و در pH طبیعی از یک و یا دو گروه کربوکسیل دیسوسیه شده تشکیل شده است. استیل کولین بوسیله جذب الکتروستاتیک (ترکیب یونی) بین گروه کربوکسیل دارای بار الکتریکی منفی آنزیم و ازت چهار ظرفیتی دارای بار الکتریکی مثبت کولین، بروی کولین استراژ قرار میگیرد و به این ترتیب مرکز آنیونی محل اتصال و مسئول میل ترکیبی آنزیم میباشد.

مرکز استری مسئول عمل هیدرولیز است؛ حلقه ایمیدیا سول (بازی) مولکول هستتیدین و بخصوص گروه هیدروکسی (اسیدی دیسوسیه نشده) مولکول سرین شرکت دارند و بعلاوه در عمل هیدرولیز، شرکت اسید آمینه تیروزین نیز مورد بحث میباشد. پس از جابجاشدن داخل مولکولی

همانطور که در بالا گفته شد اکسیمها بامرکز آنیونی ترکیب میشوند، یعنی خود اکسیمها میتوانند مهارکننده آنزیم گردند. از طرفی اکسیم فسفره شده چنانچه هر چه زودتر به الکیل اسید فسفریک (از نظر بیولوژیکی غیر فعال) تبدیل نگردد، میتواند دوباره بر روی آنزیم قرار گرفته و به اندازه استرهای اسید فسفریک خطرناک گردد. بعلاوه در مولکولهای فسفات آلی که بر روی مرکز استری قرار دارند، بتدریج تغییراتی ایجاد میگردد. فرض میشود که در این تغییرات جابجاشدن الکترونها و در نتیجه منفی شدن بار الکتریکی فسفاتهای آلی بوجود میآید و از ترکیب آنها با گروه منفی اکسیم جلوگیری میشود. باین ترتیب از اکسیمها فقط در اوائل درمان باید استفاده گردد. امروزه از کولین استراز انسانی جهت درمان کمبود — بویژه در آپنه طولانی پس از مصرف ساکسی نیل کولین — استفاده میشود.

در کارخانه (Behringwerk-AG) ویالهای محتوی ۴۵ میلیگرم کولین استراز (برابر با ۵۰۰ میلی لیتر خون) تهیه شده است؛ که در حدود ۵ دقیقه پس از تزریق اثر میکند و مدت زمان اثرش ۵ تا ۶ روز ادامه دارد. در مواردی که به این کولین استراز دسترسی نباشد میتوان از خون تازه و یا خون بانگ (مقدار کولین استراز خون بانگ تا چهار هفته تغییر مشخصی نمیکند Schuh) استفاده کرد.

خلاصه

در این مقاله درباره: کولین استرازها، مکانیسم اثر و اهمیت آنها در بیهوشی و بخشهای رانیماسیون، مهارکنندههای کولین استراز، درمان کمبود و دوباره فعال کردن کولین استراز گزارش شده است.

SUMMARY

In this article it is reported about: cholinesterases, their action and their importance in anaesthesiology and intensiv care units. The cholinesterases inhibitors and treatment of cholinesterases deficiency and their reactivation is also discussed.

REFERENCES

- 1— F. Balzerett
Praxis der Intensivbehandlung
Peter Lawin 1975
- 2— Casey D. Blitt, MD — W. Clayton petty, MD- Eva E. Alberternst, CRNA- Barbara J. Wright.
Correlation of plasma cholinesterase activity and duration of action of Succinylcholine during pregnancy. Anaesthesia and Analgesia, current Researches vol. 56, No. 1. Jan. - Feb. 1977.
- 3— Biba Klinar and Miro Brzin
Ac comparison between the One- Step and the Two- Step Copen Thiocholine Procedure for the Cytochemical Localization of Cholinesterases. Histochemistry 50, 313 - 318 (1977)
- 4— Gustav Kuschinsky und Heinz Lullmann
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie 1974
- 5— Note de M. Jacques Picard, Presentee par M. Jean Roche Purification de la Cholinérasé du sérum

Wilson و همکاران از نظر مکانیسم اثر مهار شده کولین استرازها مهارکنندهها را به دو دسته تقسیم میکنند:

- ۱- گروهی که بامرکز آنیونی آنزیم ترکیب میشوند و مهارکنندگی آنها قابل برگشت است مانند: اردومونیوم.
- ۲- گروهی که بامرکز استری آنزیم ترکیب میشوند و مهارکنندگی آنها قابل برگشت نیست مانند:

— استرهای کرب آمین.

— استرهای اسید فسفریک.

— استرهای آلی اسید سولفوریک.

ترکیبهای بدست آمده در برابر هیدرولیز باثبات میباشند. هیدرولیز آنزیم آستیل شده در چند هزارم ثانیه انجام میگردد؛ در حالیکه الکیل فسفات روزها و هفتهها و حتی مایل-سولفات ماهها جهت هیدرولیز وقت لازم دارند.

درمان کمبود کولین استراز و همچنین دوباره فعال کردن آن:

برای دوباره فعال کردن کولین استراز پس از مهار آن بوسیله ترکیبات آلی استری اسید فسفریک، از ترکیبات اکسیم (Oxime) استفاده میگردد. اکسیمها بخاطر ازت مثبت خود جذب الکتروستاتیکی مرکز آنیونی آنزیم میگردد. و به این ترتیب در مجاورت مرکز استری که بوسیله الکیل فسفات بلوکه شده قرار میگیرند. سپس بین گروه اکسیم — که در حالت طبیعی دارای بار الکتریکی منفی و دیسوسیه است — و اتم فسفر مجاور که الکترون کمتری دارد و بطور نسبی مثبت است ترکیبی صورت میگیرد که موجب میشود تا ترکیب اولیه فسفر با آنزیم جدا گردد. و به این ترتیب کولین استراز دوباره آزاد شده و فعال میگردد.

humain par affinite.

C. R. Acad. Sc. Paris, T. 282 (12 Janvier 1976)

- 6— J. Schmitt, R. Rouer, Cl. Schmidt et R. Mucka.
Approche nosographique des myopathies héréditaires
Rev. Neurol. (Paris) 1976, 132, 7, 481 - 487.
- 7— F. T. Schuh
Zur Cholinesterase - Hemmung durch Pancuronium
Der Anaesthetist Marz, 1977.
- 8— F. T. Schuh
Ueber Cholinesterasen - eine anaesthesiologisch wichtige Enzymgruppe
Der Anaesthetist Nov. 1976
- 9— F. T. Schuh
Serum Cholinesterase: effect on the action of Suxamethenium following administration to a patient with cholinesterase deficiency.
British Journal of Anaesthesia March 1977
- 10— Robert K. Stoelting MD
Serum Cholinesterase activity following Pancuronium and antagonism with Neostigmine or Pyridostigmine.
Anaesthesiology December 1976.
- 11— D. Vincent - J. L. Touraine J- Traeger
Anomalie genetique de la cholinérasé - sérique-
La Nouvelle Presse medicale, 10 avril 1976, 5, No 15.
hypocholinérasé Sérique idiopathique.