

T. C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Doç. Dr. Güneri Erdem

# Organofosfor'larla Serum Kolinesteraz İlişkileri

(UZMANLIK TEZİ)

FİŞLENDİ

**Dr. Abdullah ERSEN**

DICLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0018394
Tasnif No.	612.0151
	ELS
	1983

T. C. DICLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

DIYARBAKIR, 1983

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	7
MATERYAL VE METOD	26
BULGULAR	31
SONUÇLAR	44
TARTIŞMA	49
ÖZET	56
LİTERATÜR	57

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mono ve polihidrik alkol ve fenollerin karbosilik asit esterlerini hidroliz eden (Esterazlar) biolojik olaylarda etkin rol oynarlar. Nöronlar arasında, nöron-kas arasındaki önemli transmittör asetilkolini asetik asit ve koline hidroliz ederek sinirleri yeni bir impulsa hazırlayan Asetilkolinesteraz (EC.3.1.1.7) (Asetilkolin asetil hidrolaz) oldukça uzun zamandan beri bilinen ve genişçe incelenmiş bir enzimdir.

İnsan kanında'da kolinesteraz enzimi bulunduğu yine uzun süredir bilinmektedir. Bunların son yıllardaki incelemelerle tek bir fraksiyon olmadığı ve eritrosit kolinesterazı ile serum kolinesterazı arasında fark olduğu gösterilmiştir. Ve eritrosit membranındaki enzimin asetilkolinesteraz olduğu saptanmıştır. Serumda bunların dışında (EC.3.1.1.8) (Asetil-acil-hidrolaz) - (Psödokolinesteraz) da denen diğer bir enzim vardır. Bu enzimin fizyolojik önemli bir fonksiyonu olmadığı fikrini savunanlar varsa da, bu enzim (gerçek kolinesteraz) da denilen asetilkolinesterazın bir koruyucusu olduğu kabul edilmektedir. (12,39) Kolinesteraz koruyucu etkisini özellikle asetilkolinesteraz inhibitörlerini inhibe ederek göstermektedir. Sinir sistemi ile ilişkileri, asetilkolinle ilişki-

leri araştırılmış ve araştırılmaktadır.(15,32,50) Transmittasyonda rolü olabileceği(38) barsak motilitesi üzerine etkileri (34) araştırıldı.Vücutta karaciğerde yapıldığı kabul edilmektedir.(29,44 )Ayrıca yapısı iyice incelendi.(56,57 )

Ve yine bazı kişilerde aktivitesinin az olduğu saptandı. uzun süren genetiksel araştırmalar sonucu normal-anormal tipleri olduğu ve bu kişilerin oranının %20 dolaylarında olduğu görülmüştür. (28,40,41,48) (Tablo 3)

Sentez yerinin karaciğer olduğu ve tipik bir serum enzimi olduğu bilinmektedir. (11,21,22) Buna karşın sinir sistemi gibi bazı dokularda da septanmıştır. (7,30,34,49) Genellikle substratları quaterner amonyum bileşikleri olan kolinesterazlardan, konumuz olan serum kolinesterazı (Psödokolinesteraz) anesteziye yaygın kullanılan suksametonium'u inhibe ederek asetilkolinesterazın, asetilkolini hidroliz etmesini sağlar.

Birçok inhibitörleri arasında genelde " Organofosfor " denilen fosforlu bileşikler irreversibl inhibisyon yaparlar. Kolinesterazlara, yüksek toksiteleri olan organik fosfatlar ve karbamatlar endüstride, tarım, bahçivanlıkta özellikle son yıllarda uçakla ilaçlama şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çevre sağlığı ve sıtma savaşında fosforlu insektisidlerin uygulamaya girmesi, kolinesteraz enzimi üzerine olan çalışmalarını daha ilginç bir duruma getirmiştir. (1,10,52)

Akut zehirlenmeler dışında, ilaçlayıcıların, riske maruz olanların deri ve inhalasyon yolu ile etkilendikleri ve serum kolinesteraz düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu şe-



kilde kimlerin etkilendiği ve etkilenenlerin tedavisinin takibi açısından, serum kolinesteraz tayinleri büyük önem kazanmıştır. (8) Ayrıca yapım yerinin karaciğer olması, serum enzim aktiviteleri saptanmasının bir karaciğer fonksiyon testi olabileceği dşnld. Ve eritrosit kolinesterazının da bir yansıtıcısı olarak kabul edilmektedir.(52)

Bizde, birçok fizyolojik ve patolojik durumlarda incelenmiş olan serum kolinesteraz düzeylerini, organofosforleri kullanan 2 kuruluşun işçileri ile sıtma mücadelesi yapılan bir köy halkının kanlarında saptamayı ve bu durumu normal sağlıklı kişilerden seğtiğimiz kontrol grubu ile karşılaştırmayı, planladık. Bu alışmamızda bir yandan organofosforlerin serum kolinesterazı üzerine olan inhibisyonunu inceleyen diğer yandan bu işçilerin ve diğer risk altındaki kişilerin durumlarını ve gelişmeleri izleyerek onlara yardımcı olmayı amaçladık.

### TARİHSEL BAKIŞ

1914 yılında Sir Henry Dale, kanda asetilkolin ve kolin esterlerini yıkan hidrolitik bir enzim ima etti. 1921'de Loewi izole kurbağa kalbi çalışmalarında, kalbde oluşan veya salgılanan bir maddenin vagusun etkisini stimule ettiğini gösterdi. Bir kolin derivativesi olan ve Loewi'nin " Vagus maddesi " dediği bir madde ile asetilkolinin etkileri birbirinden ayırtedilemiyordu. Her iki maddenin aktivitelerinin kurbağa kalbinin sıvı ekstraktlarında ısı karşısında azalması, bunların enzim olabileceğini düşündürdü. Engelhardt ve Loewi asetilkolini yıkan bu ajanın enzimatik karakterini göstererek bunun bir esteraz olabileceğini ima ettiler. (19) Stedman ve ark. asetilkolinin kanda hidrolizinin bu enzimin etkisi ile olduğunu vurguladılar. (54) ve kolin esterlerini hidroliz ettiği için " kolinesteraz " adını verdiler. Kolinesterazın sinir impulslerinin iletisindeki önemli rolü, sinir kas kavşağında açığa çıkan asetilkolini hidroliz ederek sinir lifini sonraki impulse hazırlamasıdır.

Şimdi asetilkolinesterazın ( E.C.3.1.1.7 ) (Asetilkolin asetilhidrolaz ) sinir-kas kavşağında potansiyel etkinin üretilmesi ve gelişmesinden sorumlu mekanizmanın tamamlayıcı bir

kısmı olduğuna inanılmaktadır. Elektriki değişimler ve asetilkolin oluşumu bir olgunun ayrılmaz 2 parçası olarak kabul edilmektedir.

Bunları Stedman grubunun orijinal çalışmaları ve bulguları izledi. Konu ile ilgili geniş literatür verdiler. Özetle:

a. Omurgalı ve omurgasızların serum, eritrosit ve dokuların da asetilkolinin hidrolizi,

b. Kolinesteraz ve ilgili diğer esterazların spesifikliği özellikle bunların alifatik esterlerini hidroliz edişlerini vurguladılar. (55)

Kolinesteraz üzerine ilk çalışmalar insan ve at plazmasında yapıldı. Çünkü eritrositlerin asetilkolini hidroliz edici bir etkiye sahip olduğu eskiden beri biliniyordu. Sorun plazma ve eritrosit kolinesterazının aynı enzim olup olmadığı idi. Alles ve Hawes 1940'da ikisinin ayrı maddeler olduğunu buldular. (2) Eritrosit enzimleri düşük asetilkolin konsantrasyonunda çok etkin olmasına karşın, yüksek konsantrasyonda ise inhibe oluyordu. Birçok araştırmacılarla beraber Mendel ve ark. basit kolinesteraz preparasyonlarının, özellikle alifatik esterleri hidroliz yeteneğine sahip olduğunu gösterdiler. ~~45-47~~ Mendel grubu eritrosit ve çeşitli dokuların kolinesterazlarının oranla az miktarda purifikasyonu ile bu hücrelerin tipik alifatik esterleri ( Tributirin ve metil butirat gibi ) hidroliz yeteneğinden yoksun bıraktığını sepdiler. Başka bir deyişle eritrosit enzimi asetilkolin esterleri için spesifik görülmektedir. At serumu enziminin örnekli derecede purifikasyonu, purifikasyonun derecesi ne olursa olsun asetilkolinin daha önce düştü-



ğü sabit sayıya oranla tipik alifatik esterlerinin hidroliz hızının değişmediği görüldü. Eritrosit tipi " Gerçek Kolinesteraz " serum tipi " Psödokolinesteraz " olarak adlandırıldı.(46) Ve psödokolinesterazın fizyolojik bir fonksiyonu olmadığı gösterildi. Diğer sınıflamalar pek ilgi görmedi. Mendel'in biri asetilkolin ve sıkı ilişkili birkaç esterine yüksek spesifik etkisi olan, diğeri kolin ve alifatik esterlerini hidroliz yeteneği olan " 2 kolinesteraz kavramı " büyük ilgi gördü.

Bu teorinin kolinesteraz problemine ayrıntılı bir yorum getirmediği de bilinmekte idi. Enzimin kaynağı dikkate alınmaksızın eşdeğer özellikleri ile kolinesterazın tek bir antite olmadığı gösterilmiştir. Gerçekten AUGUSTINSSON kolinesterazları, bir birinden ayrı özellikleri olan oldukça geniş bir sile gibi tarif etmiştir. Aktivitesi türün dokusundan dokusuna, doku dikkate alındığında türden türe değişiklikler göstermektedir. ( 3 )



## GENEL BİLGİLER

Diğer tüm esterazlar gibi, Kolinesteraz grubu enzimlerde hidrolitik etki gösteren ( Hidrolaz ) tipi enzimlerdir. Bu grubun enzimler substratlarının eter, ester, peptid gibi tipik bağlarının kopup suyun (H ve OH) grupları ile reaksiyona girmesini sağlar. Hidrolaz grubundan olan (Esteraz)lar mono ve polihidrik alkol ve fenollerin karboksilik asit esterlerini hidrolitik yolla yıkan enzimlerdir. Kolinesteraz quaternary amonyum tuzlarına olan affinitesi ve  $10 \mu\text{m/L}$  esterin ( fizostigmin ) varlığında tam inhibisyona uğraması ile diğer esterazlardan ayrılır.

Kolinesterazların biri fizyolojik önemli madde olan asetil koline etkili hayli spesifik, diğeri ise non-spesifik fizyolojik önemi zayıf 2 tipi olduğu kabul edilirse de, son çalışmalar bu ayarımın pek haklı olmadığını göstermektedir. Buna rağmen bu klasifikasyon oldukça yararlıdır, ve hala kullanılmaktadır.

Asetilkolinesteraz tüm hayvanların sinir sisteminde, çoğunun eritrositlerinde bulunur. Kolinesteraz ise tüm hayvanların sinir sisteminde az miktarda, çoğunun serumunda ise daha çok oranda bulunur. (59)

SİSTEMİK ADI	KULLANILAN ADI	ENZİM KOD NO ( E.C )	ETKİ
Asetilkolin asetilhidrolaz	Asetilkolinesteraz	3.1.1.7	Asetilkolin + H <sub>2</sub> O → Kolin + Asetik asit
Asetilkolin asilhidrolaz	Kolinesteraz	3.1.1.8	Acilkolin + H <sub>2</sub> O → Kolin + uygun <sup>2</sup> asit

( TABLO 1 )

Kolinesterazların sınıflandırılması

HO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	KOLİN
CH <sub>3</sub> - COO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ASETİLKOLİN
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - CO - S - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	BUTİRİL TİOKOLİN
CH <sub>2</sub> - COO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	SUKSAMETONIUM (SUKSİNİLKOLİN)
CH <sub>2</sub> - COO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
- COO - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	BENZOİLKOLİN

( TABLO 2 )

Kolin Ve Diğer Quaterner Amonyum Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

### SİNİR-KAS İLETİSİ BİYOKİMYASI:

Nörotransmisyon kavramı ile, sinir impulslarının düz kas, kalb kası ve iskelet kaslarında, ekzokrin glandlar ile postsinaptik nöronlarda spesifik kimyasal maddelerle olduğu kabul edilmektedir. Bu cevaplar bu maddelerin spesifik enzimlerle hidroliz edilmeleri ile sona ererler.

İki nöron arasında veya nöronlar ile kas hücresi veya salgı bezi hücresi arasında normal olarak 20-50 nm. genişliğinde

bir aralık vardır. Sinir impulsu bu aralığı yani snaps aralığını elektriksel değil kimyasal iletim ile aşar. Periferik sinir sisteminde ençok rastlanan iki transmittör ASETİLKOLİN ile NORADRENALİN'dir. Asetilkolin salıverilmesine neden olan sinirler kolinerjik, noradrenalin salıverilmesine neden olan sinirler ise adrenerjik olarak bilinir.

Kimyasal iletim şu şekilde olur. Bir sinir impulsu sinir ucundan transmittörün salınmasına neden olur. Kesecikler içinde depolanmış olan transmittör sinaps boşluğuna eksositoz ile salıverilir, her iletimde belli sayıda keseciğin içeriği salıverilir. Transmittör hemen komşu hücrenin yüzeyinde bulunan spesifik reseptöre bağlanır. Bu hücre depolarize olur. Bu algılayıcı hücre uyarıcı bir sinirin parçası olan bir nöron ise bir impuls daha iletilir. Eğer bu algılayıcı hücre iskelet kası hücresi ise depolarizasyon sarkoplazma retikulumdan  $Ca^{+2}$  salıverilmesine ve kas kasılmasına neden olur, bu hücre karp kası veya düz kas hücresi ise depolarizasyon salgılanmaya neden olur. ( Böbreküstü bezi medullasından adrenalin salgısı gibi) Olayı başlatan bu durumlarda da  $Ca^{+2}$  derişiminin değişmesi olabilir.

Nörotransmittör reseptörüne bağlanarak hücre zarı depolarize edilir edilmez nörotransmittör ya etkinsizleştirilir veya uzaklaştırılır. Böylece ikinci bir impuls alınabilir.

Asetilkolin nörotransmittör olduğunda etkinsizleştirme, hücre düzeyinde reseptörün yakınında yerleşmiş özgül bir enzim ile gerçekleştirilir. Bu enzim Kolinesteraz'dır, asetilkolini asetat ve koline hidroliz eder.





Asetat uzaklaştırılırken kolin, affinitesi yüksek bir alınımlı sistemi ile nöron hücrelerine hızla geri alınır. Kolin hücre içine alınışı sodyuma bağımlıdır. Epitel hücrelerine glikoz ve amino asit alımı gibi kolin alımı da  $\text{Na}^+$  pompasının çalışmasına bağlıdır. Asetilkolin nöron içinde yeniden sentezlenir. Ancak asetil grubu asetat'tan değil glukozdan, asetil KoA şeklinde sağlanır. Bu da sinir hücrelerinin görev yapabilmek için glukoz (veya keton cisimleri) sağlanmasına çok bağımlı olmalarının bir başka nedenidir. Bu yüzden kolinerjik iletimde  $\text{Na}$  pompası aracılığı ile etki gösteren ATP'ye iki işlem için gerek vardır.

- a- İyon asimetrisinin korunması
- b- Kolinin hücre içine alımı

ayrıca asetil KoA sentezi için glukoz gereklidir.

Asetilkolinesteraz (E.C 3.1.1.7) asetilkolin asetilhidrolaz) AChE- gerçek kolinesterazın sinir fonksiyonundaki önemini vurgulamak için NACHMANSOHN'un hipotezi faydalı olabilir.

1- AChE taşıyıcı dokunun yüzeyinde bulunur ve dinlenme sırasında proteine bağlıdır. Bu sırada membran polarizedir.

2- ACh bazı ekzozotuar mekanizmalarla salınır ve reseptör (protein) ile birleşir.

3- ACh nin reseptör proteine etkisi ile membranın  $\text{Na}$  iyonlarına olan permeabilitesinde değişikliklere neden olur, bu nedenle - ekim, iyonik konsantrasyon gradienti potansiyel elektromotif gücün ilk kaynağı olarak kullanılarak oluşturulur.



4- Ester-reseptör kompleksi, serbest esterlerle dengeli bir durumdadır. Serbest esterler AChE ataklarına hassastır.

5- ACh'in hidrolizi reseptör kompleksinden ayrılması sonucunu doğurur ve membren orijinal polarize durumuna geri döner.(57)

### İNSAN KANINDA KOLİNESTERAZLAR

a- Asetilkolinesteraz (E.C 3.1.1.7)(Asetilkolin asetil hidrolaz). Doğal substratı Asetilkolin olan Asetilkolinesteraz sınırlı, kas ve eritrositlerde bulunur. İnsan eritrositlerinin hücre membranına bağlı olan asetilkolinesterazın fazla asetilkolinle inhibe olması ilginçtir. Mamafih asetilkolin yanında propionilkolin, asetil B-metil kolin ile bu üç substratın tiokolin analoglarını da hidroliz eder.

b- Serum Kolinesteraz(E.C 3.1.1.8)(Asetilkolin acil-hidrolaz)(Psödo kolinesteraz). Enzim serum, karaciğer, böbrek, kelp, pankreas, böbrek ve deride yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Asetilkolin substrat olarak kullanıldığında, serum kolinesteraz  $2 \times 10^{-2} M$ . dolaylarında optimal bir substrat konsantrasyonuna sahip olup fazlası ilede inhibe olmaz. Butirilkolin ve butiril tiokolin spesifik substratlarıdır. Benzokolinde eritrosit enzimi tarafından hidroliz edilemeyen bir substratıdır. bu enzim kolin ve diğer alkollerin bir çok esterlerinin hidrolizinde katalizler.(52)

### SERUM KOLİNESTERAZININ MUHTEMEL FONKSİYONLARI

Kolinesteraz ve onun doğal substratlarının fizyolojik rolleri üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Belki asetilkolinesteraz ve kolinesterazın değişik enzimler olduğunun saptanması

kolinesteraz'ın sinir iletisi ile ilgisi olmadığı varsayımına götürerek yanlıgilara neden olmuştur. Nitekim Ord. ve Thompson beyin ve sinirler üzerinde ki önemli araştırmalarında spesifik substrat ve inhibitörlerin karşılıklı etkileri ile kolinesterazın santral ve periferik sinir sistemi ak maddesinde bol miktarda bulunduğu, gri maddede ise asetilkolinesterazla sıkıca ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (50) Hunt ve Taveaux deney hayvanlarında kan basıncı kalp hızını değiştiren farmakolojik etkili kolin ester türleri tarif etmişlerdir. (32) Kolinin propionil, valeril, butirol ve aromatik esterleri (süksametonium - gibi) bugün bu esterlerin gerçek kolinesterazın inhibitörü olduğu bilinmektedir ve serum kolinesterazının bunları inhibe ettiği gösterilmiştir. (12) Lehmann ve Silk tavşanlara kolinin değişik alkil derivelerinden injekte ettiler. Asetik asite dönüşemiyen alkil derivelerinin ( Propionil, butiril v.b.) konvulsionların depolarizasyonunda ve salivasyonda önemli yükselme yaptıklarını sepdadılar. (39) ki bu yapay kolinler psödokolinesteraz için iyi birer substrattırlar. Asetilkolin dışında in vivo ara metabolitleri yükselten, invitro elde edilmiş bileşikler kullanıldı. metabolizma süresinde kaçuk miktarlarda kolin esterleri ve süratle yıkılmaktadırlar. Bannister ve ark. siğir dalağı ekstraktından propionil kolin elde ettiler. (7) Bazı araştırmacılar da, öküz beyninden kolinerjik özellikleri olduğu halde, asetilkolin olmıyan bir derive buldular. (49)

Lehmann ve Silk, kolinesterazın başlıca fizyolojik etkisinin in vivo yükselabilen kolin esterlerinin hidrolizi ve asetilkolinesterazın inhibisyonunu korumak olsa gerektiğini ima ettiler. (39)



Yukarda değindiğimiz gibi k¼¼k bir miktar oluşup hızla yıkılan bu esterleri saptamak m¼¼mk¼¼n olmamaktadır.Buđ¼¼n bir çok otorite bu g¼¼r¼¼ře katılmaktadırlar.Bu ¼neri ¼zerine Clitherow ve ark. yağ asidi metabolizması s¼¼resince, butiril-KoA'dan Kolin asetilaz tarafından yapılan (butirilkolin)i g¼¼sterdiler.Ve bu maddenin yiğiliminde, kolinesterazın fonksiyonunu tartıştılar.(15) Beyin dokusunda ¼ - amino butiril kolin varlığının g¼¼sterilmesi daha ileri bulgular oldu.(30) Bazı araştırıcılarda kolinesterazın barsak motilitesi ¼zerine olan etkilerini g¼¼sterdiler.(34) Diğer dokularda da transmitsyon olayında bir kısım rol¼¼ ola-bileceği g¼¼sterildi.(38)

Enzim'in karaciğerde yapıldığı kabul edilmektedir.Karaciğerin sitolojik incelemelerinde, karaciğer h¼¼eresi stoplazması inde ve lob¼¼llerde enzimin dağılışı g¼¼sterilmiřtir.(29) Mc.Ardle karaciğer yetmezliği olan hastalarda enzim bulunan h¼¼ere sayısının azaldığını ve bunun plazma konsantrasyonunda azelmaya neden olduğunu g¼¼stermiřtir.(44)

Enzimin yapısı ¼zerinde geniş çalışmalar yapılmıştır.Surgeon ve Ellis ilk defa insan serumundan ps¼¼dokolinesterazı kısmen saf olarak izole ettiler.(5) Buđ¼¼n enzimin mol ağırlığının 300.000 civarında olduğu ve elektroforezde alfa<sub>2</sub>globulinleri ile birlikte bulunduğu g¼¼sterilmiřtir.(pH.8,6) Bu fraksiyondaki globulinlerin çoğunun glikoprotein yapılı olduğu bilinmektedir.Nitekim ps¼¼dokolinesterazın birkaç molek¼¼l siyalik asit kapsadiğı saptanmıştır.(57)

T¼¼m bu araştırmalarda dikkati çeken bir noktada serum kolinesteraz aktivitesinden mahrum sağlıklı bireyler olduğunun anlaşılması oldu.Ve bu kişilerde ki alternatif mekanizmalar ¼ze-

rine eğilindi. ve genetik araştırmalar hız kazandı.

### Suksametanium Duyarlılığı

Bu madde ilk defa 1951 de klinik anesteziye kısa süreli kas gevşeticisi olarak girdi. Süksinilkolinde denilen bu madde bir quaterner amonyum bileşigidir. (Tablo 1) Erime derecesi 150° olup kristali sıcakta dalanıklılığını vepotansiyelini kaybeder. Bu nedenle (CL, I, Br) gibi halojenlerle birleşik preparatları yapılmıştır.

Sağladığı entübasyon kolaylığı nedeni ile anestezide çok tutulan bu madde kas liflerinin etrafına yayılarak aşırı depolarizasyon nedeni ile onları uyarılamaz hale getiren bir nöromusküler blok yapıcı gibi etki yapar. Asetilkoline benzeyen bu madde sinir kas kavşegında kolinerjik reseptörler için asetilkolinle yarışarak depolarizasyonu uzatırlar.

Asetilkolin, asetilkolinesterazla çabucak hidroliz olur. Suksametanium katıldığında ,asetilkolinesteraz asetilkolini parçalayamaz. Serum kolinesterazda suksametoniumu hidroliz eder. Ve etkisi ancak o zaman kalkar. Bu etki 2 basamakta olmaktadır.

1- Süksinilkolin Hızlı etki Süksinilmonokolin + Kolin  
Psödo kolinesteraz

2- Süksinilmonokolin Yavaş etki Süksinik asit + Kolin  
Psödo kolinesteraz  
+  
Diğer I enzim (Kareciğer enzimi)

Ara ürün olarak oluşan süksinilkolin'de zayıf bir kas gevşeticidir. Hidrolizi yavaş olup, hidrolizinde etkisi olduğu ileri sürülen enzimin durumu pek aydınlığa kavuşmamıştır. Süksinilmonokolin'in bir kısmı hiç hidroliz olmadan idrarla dışarı atılır. (17 )



Suksametonium'un verilisinde ilk kontreksiyon sonra kas lifleri pasif olarak uzar ve anesteziste gereksinimi olan relaksasyonu verir. Etki süresi 3-5 dakikadır. Solunum kaslarını kapsayan vücut kaslarının çoğu bu periyotta gevşer ve apne oluşur. Ve bu hasta tekrar spontan soluk alıncaya kadar, endotrakeal ventilasyonun devamı için gereklidir. Hastaların ufak bir kısmında apne dönemi uzar ve saatlerce sabit kalır. Bu olgularda spontan solunum yerleşinceye kadar yapay solunum yapılmalıdır.

Erken etkilenmiş olguların çoğunda, karaciğerdeki sentezi bozukluğuna bağlanan düşük serum kolinesteraz düzeyleri saptandı. Buna karşın olguların çoğunda bir karaciğer hastalığı gösterilemedi. (11, 21, 22) Bu karaciğer bozukluğu kanısı Kalow ve ark. nin suksametonium hidrolizi sonucu birbirinden farklı 2 Michaelis-Menten eğrisi olduğunu göstermelerine kadar sürdü. Suksametoniuma duyarlı kişilerin enzimi, normal klinik düzeyleri ile dolaşımda'ki suksametonium'un düşük dozlarını dahi hidroliz edememektedir.  $10^{-5}$ M. konsantrasyonunda (-yükü quaterner amonyum bileşiği) Dibukain'i inhibitör olarak kullanarak %80 dolaylarındaki normal cevap veren enzimlere karşın %20 dolaylarındaki suksametonium'a duyarlı kişilerin (Dibukain'e duyarsız tip) enzimleri arasında göze çarpan farklılıklar saptadılar.

Kalow standart koşullar altında belirli dibukain konsantrasyonunda enzim inhibisyonunun yüzdesi anlamına gelen (Dibukain - sayısı) deyimini koymuştur. (36) Yukarıda anlatılan değişiklikler, suksametonium'a duyarlı kişilerde serum kolinesterazı'nın normalden değişik moleküler yapıda olduğuna kuvvetli deliller oluşturmaktadır. İyon değiştirici kromatografi ve yüksek pH elektroforezi ile 2 kolinesteraz tipi ayrıldı. (39) Ve bu teknikler-

le bir heterozigotun plazmasında her 2 tip enziminde bulundu-  
ğu gösterildi. Etkilenmiş bir canlı plazmasından başka dokü-  
larda bu variantlar görülür.(39) Daha sonraları bu 2 variantın  
ayrılmasında bir diğer (+) yüklü inhibitör (trimetil amonyum  
bromid 'in dimetil karbamat:2-OH-5 - Fenilbenzil) kullanılı-  
dı.(39)

### Pseudokolinesterazın Genetik İncelenmesi

İlk olarak Forbat ve ark. düşük enzim düzeyi gösteren 2-  
Kıbrıslı kardeşte süksinilkolin duyarlılığı saptayarak yayın-  
ladılar.(23) Daha sonra bu düşük enzim düzeyinin otozomal re-  
sesif olarak geçtiği bulundu.Genetik açıdan heterozigot olan-  
lar suksetoniüma duyarlı olmayıp normal popülasyona göre ha-  
fifçe düşük enzim değeri taşıyorlardı. Kaufman ve ark. 3 geno-  
tip tanımladılar.(37)

I. Normal homozigotlar

II. Heterozigotlar

III. Anormal homozigotlar(Süksinilkolin'e aşırı duyarlı o-  
lanlar)

Ancak bu 3 tipin sınırlarını kesin olarak saptamak çok güç ol-  
maktadır.Bunun yerine bu gün enzimin tiplerini ayırma tercih  
edilmektedir.

Ve pseudokolinesteraz'lar 2 tip altında incelenirler.(28,48)

I. Normal enzim ( $E_2$ :Motulsky'e göre; $Ch_2$ :Goedde ve Baitsch'e göre)

II. Atipik enzim( $E_1$ : " " ; $Ch_1$ : " " " " " "

Yukarıda görüldüğü gibi bu konuda uğraşan Motulsky ve Goedde  
ile Baitsch genetik olarak farklı 2 yerde lokalize olduğunu  
saptamalarına karşın,değişik şekilde adlandırdılar.Ayrıca bi-

rinci lokalizasyonda 4 ayrı variant buldular.

Enzimin tipi	Adlandırma		
	Motulsky'e göre	Goedde'ye göre	
[I]-Atipik Enzim ( E <sub>1</sub> , Ch <sub>1</sub> )	a- Faydalı enz.(Usual)	E <sub>1</sub> <sup>u</sup>	Ch <sub>1</sub> <sup>U</sup>
	b- Dibukein-rezistan enz.	E <sub>1</sub> <sup>a</sup>	Ch <sub>1</sub> <sup>D</sup>
	c- Fluorid- rezistan enz.	E <sub>1</sub> <sup>f</sup>	Ch <sub>1</sub> <sup>F</sup>
	d- Sessiz enz. (Silent)	E <sub>1</sub> <sup>s</sup>	Ch <sub>1</sub> <sup>S</sup>
[II]-Normal Enzim		E <sub>2</sub>	Ch <sub>2</sub>

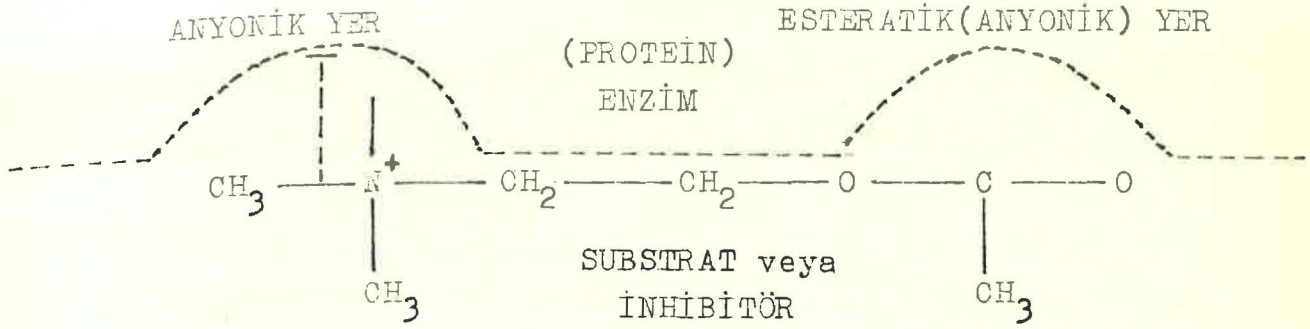
( Tablo 3 )

### KOLINESTERAZ TIPLERİ

#### Kolinesterazların etki şekli

Kolinesterazın katyonik substrat ve inhibitörlerine olan affinitesini açıklayabilmek için, özellikle bunların kapandığı (+) yüklü N<sup>+</sup> atomlarına bağlı metil ve etil grupları kapsamına bakmak lazımdır. Bu bileşiklerin enzimin " Aktif yer" içindeki 2 değişik yerde enzim ile birleştikleri varsayılmıştır. Bunlardan birincisi, substrat veya inhibitörün ( - ) yüklü quaterner N<sup>+</sup> atomu ile birleşen ( - ) yüklü anyonik enzim yüzeyidir. İkincisi, (esteratikanyonik yer) olup spesifik substratının hidrolizinden sorumlu olduğu ester bağının - COOH grubu ile birleşiyor gözükmektedir. Bu mekanizma bazı araştırmacılarca kabul edilmiyerek serum kolinesterazın yalnız (esteratik yer) i olduğu iddia edildi. Bu görüş kolinesteraz çeşitlerinin biyokimyasal davranışlarına uygun düşer.





(TABLO : 4 )

### KOLİNESTERAZ'IN "AKTİF YER" İNİN ŞEMATİK GÖRÜNÜMÜ

#### SERUM KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ BİÇİMİ

Serum Kolünesterez, asetilkolünesterezlerin inhibitörleriyle inhibe edilir. Namafih bu inhibitörler, enzimin birinden diğere daha güçlü inhibitördür. Bu nedenle ayırmak için kullanılırlar.

Kelow ve Genest yeni bir grub kolünesterez inhibitörü sepdıldilarki, kolünesterez çeşitlerini değişik bir şekilde inhibe ederler. Bunların çoğu ( + ) yüklü N<sup>+</sup> atomu kapsar. Esteratik yere etki yaptığı düşünölen bu organofosfor grubu, kolünesterez çeşitleri arasında ayırım yapmazlar. Bu deliller kolünesterez variantları arasında ki yapı farkının anyonik yerde olduğunu göstermektedir. Atipik kolünesterazda bu yer, inhibitörün ( + ) yüklü atomundan daha az ( - ) yüklü ise, enzimle etkili bir şekilde birleşemiyecektir.

#### ASETİLKOLİN-ESTERAZ İnhibitörlerinin Etki Biçimi

Asetilkolünesterez inhibitörleri (reversibl-irreversibl) olmak üzere başlıca 2 grupta toplanırlar. Reversibl inhibisyonların, inhibitörün dializ ve diğer yollarla ortamdan alınmasından sonra enzim aktivitesinin geri dörmesi olduğu söylenebilir. Irreversibl inhibisyon normalde oluşmaz. Bazı arestiriciler,



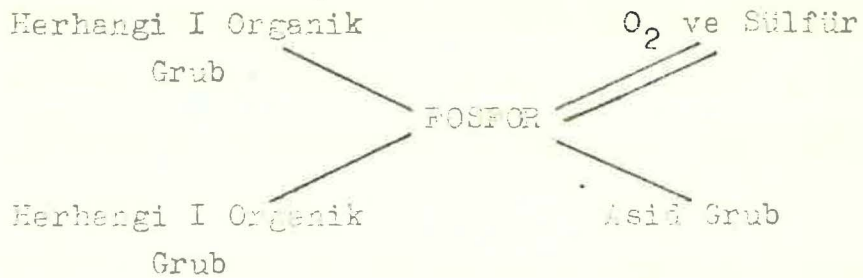
kolinesteraz inhibitörleri sınıflamasında irreversibl deyiminden çok, "Organofosfor" deyimi ni kullanmaktadırlar.

### Reversibl İnhibitörler

Asetilkolinin bizzat kendi yüksek kansantrasyonu, asetilkolinesterazın inhibitörüdür. Bu kategoride genişce kullanılan diğer iki madde Eserin (Fizostigmin) ve Neostigmin (Prostigmin) dir. Yüzün üzerinde inhibitör bileşik tarif edilmiştir. Prokain, nikotin, kokain, morfin, kodein, kolşistin, kinin, kafein, üre, sulfonamidler, kloroform v.b. ( 3 )

### İrreversibl İnhibitörler

Bunlar tüm organofosfor bileşikleridir. Örneğin, di-isopropoksi-fosforilflorid (DFP). Bu bileşikler insektisid olarak ve gaz savaşlarında geniş olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla birçok geliştirilmiş türevleri yapılmıştır. Pek çoğu bilinen ve geniş araştırmalara konu olan bu bileşenler yapı olarak şu genel formülle anlatilebilirler.



### Organofosfor Zehirlenmeleri

Yüksek toksik etkileri olan organik fosfatlar ve karbamatlar, serum kolinesteraz ve eritrosit asetil kolinesterazlarını da irreversibl olarak inhibe ederler. Organofosfatlar endüstride, tarım, bahçevanlık özellikle uçakla savaşta kullanılmakta-

dır. İnsektisidler gibi .Bunların sindirim yolu, deri yolu veya inhalasyonla alımı zehirlenmelere yol açmaktadır. Glokomda görüşün tamamen düzeltilmesinde göz damlalarına terapotik dozda katılan (Örn:ekotiopat iodid) gibi organik bileşikler dahi kolinesteraz düzeyini etkiliyebilmektedir. Bunlar yüksek dozlarda sinir gazları olarak savaşlarda kullanılmaktadır. Hamilelere verilen bu tip ilaçlar, çocuğun kolinesteraz düzeyini düşürmektedir. ( 9 )

Organofosfor zehirlenmelerinin karakteristik etkileri nöromusküler iletide asetilkolinesterazın spesifik inhibisyonu sonucudur. Akut zehirlenmenin sistemik etkisi deri, solunum sistemi konjuktiva ya da sindirim sistemi yolu ile alınan doza bağlı olarak 1-2 saat veya birkaç günde görülür. Santral sinir sistemi, kaslar, gastrointestinal sistem tüm etkilenir. Paralezi, medulla spinalisin demiyelinezasyonu nedeniyle birkaç hafta gecikebilir. Örn.Tri-o-cresyl fosfat zehirlenmesi. Mammafiş, solunum merkezi depresyonu ve solunum kasları paralizisi nedeniyle organofosforlarla, birkaç dakika içinde ölüm bile görülebilir. Kronik zehirlenme genellikle kabul edilmiyor. Ancak devamlı subtoksik dozlar alan tarım işçilerinde yağılama sonucu akut zehirlenme belirtileri, hatta erken ölüm görülebilir.

Eritrosit kolinesterazı ve serum kolinesterazı düzeylerinin saptanması, inhibisyonlar dokuların durumunu yansıttığından zehirlenmenin bir indeksi olabilir. Zehirin etkisinde kalındığında, serum kolinesteraz aktivitesi 5-6 hafta sonra, enzimin karaciğerde yeniden yapılması sonucu normalleşir. Asetilkolinesteraz ise, yeni eritrositler oluşunca dört ayda normalleşir.



### Kan Kolinesteraz Aktivitesi Ölçümlerinin Önemi

Kan kolinesteraz (ChE) enzimi aktivitesi çalışmalarını basit işlemler olup, bu kimyasal inhibitörlerle zehirlenenlerin veya bunlarla uğraşanların bir ölçüsü olarak kullanılır. Bu maddelerin intoksikasyonun erken belirtileri bazen spesifik değildir. iyileşme sürecindeki ölçümler ise hastanın işe dönme gücünü belirler. Kan ChE tayinlerinin periyodik yapılması organofosfor zehirlenmelerinin saptanmasında erken uyarı sistemi olarak kabul edilebilir. Endüstriyel bölgeler ve yoğun modern tarım yapılan yerlerde, atmosferin kirlilik oranını saptamak oldukça güçtür. Atmosfer kirliliğinin daha ziyade solunum yoluyla etki göstermesine karşın, bu maddelerle dikkatsizce çalışanlar için deri yoluyla da etki söz konusudur. Bu nedenlerle çalışanlarla, etki altında kalması muhtemel, risk altındaki kişilerin serum kolinesteraz düzeylerinin saptanması çok faydalıdır. ( 8 ) Bununla beraber, inhibitörlerin etkisindeki sürveyanların kan ChE aktivetelerinin kesin tayinleri ile getirilen yorumlarda henüz bir mutabakat sağlanamamıştır.

Tüm bunlara karşın, serum kolinesteraz çalışmaları, tarım ve endüstri işçilerinin kapasitesini daha iyi, daha kolay saptadığı ve aynı zamanda eritrosit kolinesterazında yansıtıcısı olduğu için tercihen kullanılmaktadır.

### Kan Kolinesteraz Düzeyi Ölçümlerinin Klinik Önemi

Genellikle, enzimlerin hücre içi maddeler oluşu ve konsantrasyonlarının hücre içinde, serumdan çok yüksek olmalarına karşın, kolinesterazların serumdaki yüksek düzeyleri karaciğerde yapıldıkları varsayımının en kuvvetli delilini oluşturmaktadır.



Bu nedenle kolinesterazın serum düzeyi, karaciğerde enzimin oluş hızını gösterir. Sağlıklı kişilerde enzim düzeyi oldukça sabit ve sınırları geniştir. Kolinesterazın serum düzeyinin, karaciğerin fonksiyolarını gösteren hassas bir test olarak kullanılması mümkündür. ( Tablo 5 ) de serum enzim düzeyini etkileyen şatlar özetlenirken, patolojik durumlarla enzim düzeyi ilişkisi de gösterilmiştir. ( 52 )

Sirotik hastaların cerrahi tedavilerinde, operasyon öncesinde, serum kolinesteraz ve albümin düzeylerinin saptanması, ameliyatta izlenecek yol ve ameliyat sonrası period için çok önemlidir. Bu düzeylerle karaciğerin durumu hakkında edinilecek bilgilerle (Portokaval - Lienorenal anastomoz) yolu izlenir. ( 33 ) Serum kolinesteraz çalışmaları karaciğer transplantasyonlarında olgunun izlenmesinde başarı ile kullanılır. ( 9 )

Değişmenin Tipi

DÜŞME

Hereditör	Nadir Kolinesteraz tipleri
Fizyolojik	Gebeliğin son 3 ayı, yenidoğan ve çocukluğun ilk ayları
Akkiz	Karaciğer hastalıkları (Akut hepatitis ve hepatik metaztez). Miyokardial infarktüs, kolagen hastalıklar (progressiv muskular distrofi, konjenital miyotoni, dermatomyozis) hiperpireksi, malnütrisyon, miksödema, tüberküloz, akut enfeksiyonlar, karsinoma, kronik debilitasyon hastalıkları, kronik anemiler, şok, üremi.
Iyatrojenik	X-ray terapi, sitostatikler, monoamino oksidaz inhibitörleri, kontraseptivler, ekotipat icidid, propanid, neostigmin, kloropromazin klorid, pankuronium, organofosfor insektisidler, siklofosfamid, ekstrakorporal sirkülasyon.

YÜKSELME

Hereditör	Elektroforetik tipler (Örn. Cynthiana tipi)
Akkiz	Şişmanlık, nodular guatr, psöriazis, esansiyel hipertansiyon, tirotoksikoz, nefrozis, astım, anksiyete durumları, alkolizm, şizofreni.

( TABLO 5 )

Serum Kolinesteraz düzeyinde koşullara bağlı olarak oluşan değişiklikler

### Kan Kolinesteraz Tayin Metodları Çalışmaları

Kanda kolinesteraz hem serumda hem eritrositlerde vardır. Eşdeğer olmayan bu iki enzim ancak spesifik substratları ile ayrılabilir. Eritrosit enzimi, asetil B-metil kolin'i, serumunkinden daha çabuk hidroliz eder. Butiril-kolin ise serum kolinesterazının spesifik substratıdır. Ayrıca eritrosit enzimi olan asetilkolinesteraz için,  $10^{-3}$  M. dolayındaki substrat konsantrasyonu optimal bir aktivite sağlarken, substratın (asetilkolin) fazlalaştırılan miktarları inhibisyon yapar. Serum kolinesteraz ise fazla substratla inhibe edilemez. ( 5 )

1963'te Witter tarafından kan ChE tayin metodları gözden geçirildi. ( 59 )

Rutin tayinler için (potansiyometrik metodlar) yaygın olarak kullanıldı. Bu metodlarla örnek bir tamponla sulandırıldı. Substrat olarak kullanılan asetilkolin'den belirli zamanlarda açığa çıkan asetik asit nedeni ile değişen pH düşmesi septandı.

WOLFSIE ve WINTER parmakucu ve kulaktan alınmış örneklerde plazma ve eritrosit enzimlerini ayırmak üzere aktivitelerini ölçmek üzere hassas bir pH metodu geliştirdiler. Örnekler heparinize kapiller tüplerde toplandı. santrifüj edilerek serum ve eritrosit fraksiyonları ayrıldı. (60) Bu yolla alınan kanların stabilliğine dair bazı görüşler vardır, yüksek olmayan ası ve 24 saatte az bir aktivite kaybına uğradığı  $0-4^{\circ}$  de hemoliz ve pıhtılaşmadan korunduktan sonra günlerce stabil kalabildiği görülmüştür.

1965' de AUGUSTINSON ve erk. basit bir ChE tayin metodu geliştirdiler. Bir damla kanı filtre kağıdına alarak kurutup saklamakla uzun süre stabil kalacağını iddia ettiler. ilerde serum



ve eritrositlerine ayrılamamasına karşın spesifik substratları kullanılarak 2 komponentin enzim düzeyini saptadılar.(6 ) Buna benzer diğer metodlarda tarif edilmiştir.Asetilkolin, bromtimol mavisi ve gerekli keaktif emdirilmiş test kağıtları ile renk değişikliği prensibine dayalı bu testlerde her an bozulma olasılığı vardır. (14)

Diğer bir yöntem psödokolinesterazın spesifik substratı olan benzoylkolinin ultraviole ışınlarını absorbe etme özelliğine dayanır.Hidroliz ürünlerinin böyle bir özelliği olmadığı için 240 nm dalga boyunda absorpsiyon oranındaki azalma enzim miktarını indeks olarak verir.

Potansiyometrik metodlar incelendiğinde plazma enzim tayinlerinin spesifik olmadığı iddia edilmektedir. Bu nedenle kolorimetrik tetkikler için nitrofenol butirat gibi substratlar kullanılmıştır. Enzim ile substratın inkübasyonundan sonra değişmeyen asetilkolin'in ölçümü ile yapılan ChE çalışmaları sabit, hassas ve bir PH metreye gereksinim göstermeyen basit bir deney haline gelmiş oldu.

Kan kolinesteraz aktivitesini saptamak için kullanılan metodların çoğu substrat ile enzim karıştırıldığında bir indikatörün renk değişikliğinin izlenmesi prensibine dayalı FIELDS metoduna dayalı metodlardır.(17) Bizde çalışmamızda bu metoda dayalı ( RAPPORT-FISCHL-PINTO) metodunu seçip çalıştık.

## MATERYAL VE METOD.

### MATERYAL

#### A- Serum sağlanımı

- a- Sağlıklı 20 (10 Erkek 10 Kadın ) erişkin serumu(K.Grb)
- b- DİYARBAKIR S.S.Y. MÜDÜRLÜĞÜ Sıtma Savaş Başkanlığında çalışan 14 ilaçlama işçisinin belirli aralarla alınmış serumları
- c- Zirai Mücadele ve Karantina ambar işçilerinin belirli aralarla alınmış serumları( 7 kişi)
- d- Zirai Mücadele ve Karantina Başkanlığı Ziraat Teknisyenlerinin serumları ( 7 kişi )
- e- Diyarbakır Merkez kazaya bağlı Gürzu Köyü halkından belirli sürelerde alınmış serumlar ( 15 kişi )

#### F- KULLANILAN ARAÇ VE CİHAZLAR

- 1- Spektrofotometre ( UNICAM SP.600 Series 2 )
- 2- Su banyosu ( Haake NK. 22 )
- 3- Santrifüj ( Janetski T-5 )
- 4- pH metre (Orion Research Kod: 701/Digital )
- 5- Nitrofenol tamponu ( pH:7,8)
  - a- 0,43 gr. mono-potasyum fosfat (K H<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> ) ve 6,65 gr.

anhidr. di-sodyum fosfat (  $\text{Na}_2 \text{HPO}_4$  ) 200-300 ml.

civarında distile su içinde eritilir.

b-0,3 gr.m-nitrofenol 200 ml. distile suda hafifçe ısıtılarak eritilir.

c-1 ve 2 nolu solusyonlar biribirine karıştırılırlar ve 0,1 N NaOH ile pH:7,8'e ayarlanırlar. Distile su ile 1 litreye tamamlanırlar.

6- Asetilkolin klorür, % 15 ( Buz dolabında saklanırlar)

7- Sodyum klorür % 0,9

8- N. Asetik Asit

9- 0,1 M fosfat tamponu ( pH 7,4 ) 420 ml. 0,1 M di-sodyum fosfat ile 80 ml. 0,1 M mono-sodyumfosfat karıştırılırlar.

10- SGPT Substrat solusyonu. ( pH.7,4 ) 0,0292 gr.  $\alpha$ -Keto-glutarik asit ve 1,78 gr. DL Alanin'e 1,6 ml. N NaOH katılırlar. pH 7,4'e ayarlanırlar. Fosfat tamponu ile (9) 100 ml. ye tamamlanırlar.

11- 2,4 dinitrofenilhidrazin.renk ayıracı: ( 1 mg/L )

12- 0,4 N NaOH eriyiği.

13- Biüret ayıracı: 1,5 gr.  $\text{CuSO}_4$  ile 6 gr. Na,K tartarat ( Seignette tuzu) bir miktar distile suda eritilir. 300 ml. % 10 luk NaOH katılırlar. Distile su ile litreye tamamlanırlar.

14- % 23 Sodyum Sulfat eriyiği

15- Timol ayıracı: 1,03 Na Barbitel ve 1,38 gr. Barbitel (Veronal) ve 3 gr. toz timol 500 ml. distile suda eritilir. Kaynatılıp soğutulur. pH: 7,8'e ayarlanırlar.



METOD

A- RAPPORT - FISCHL - PINTO METODU (24)

Çalışmamızda serum Kolinesteraz aktivitesini bu metoduyla yaptık.

Prensib : Substrat olarak kullanılan Asetilkolin'in kolinesteraz enzimi etkisi ile Asetik asit ve kolin'e ayrılması ve oluşan Asetik asidin m-nitrofenol tampon solusyonunda meydana getirdiği renk değişikliğinin spektrofotometrede tespiti ile enzim aktivitesinin saptanması esasına dayanır.

Deneyin yapılışı:

1. Numune (N) ve kör (blank) (K) olarak kullanılan 2 deney tüpünün herbirine 0,1 ml. % 0,9 NaCl konur.
2. Her tüpe 0,1 ml. serum katılır.
3. Kör tüpünü (B) su banyosunda 60 de 3 dakika tutarak inaktive edilir.
4. Her tüpe (N ve B) 2,5 ml. tampon solusyonu (m-nitrofenol) ve 0,1 ml. asetilkolin klorür solusyonu konur.
5. Tüpler 25 de 30 dakika inkübe edilir.
6. N ve B tüplerin optik dansiteleri (O.D) suya karşı 420 nm-de spektrofotometrede okunur.
7. Numunenin O.Dansitesi, Kör'ün O.Dansitesinden çıkarılır. Sonuç kalibrasyon eğrisinden ünite olarak değerlendirilir. Normal değerler: 40-80 Ü.

B- REİTMAN - FRANKEL metodu (64)

Çalışmamızda serum Glutamik- Puvat Transaminaz ( SPGT ) aktivitesi'ni bu metoduyla saptadık.

Prensib: Serumdaki SPGT enziminin, substrat olarak koyduğumuz Alanin ve  $\alpha$ - Ketoglutarat'ı, piruvat ve glutamata çevirmesi ve oluşan piruvat'ın 2,4 dinitrofenilhidrazinle verdiği rengin şiddetinin fotometrik ölçümü ile enzim aktivitesinin saptanmasına olanak sağlamaktır.

Deneyin yapılışı:

1. Numune (N) tüpüne 0,1 ml. serum. Kör(blank) (E) tüpüne 0,1 ml. distile su konur. Her iki tüpe de 0,5 ml. SPGT tampon konur.
2. 37° de 30 dakika inkübe edilir.
3. N ve E tüpleri 0,5 ml. renk ayaracı ( 2,4 dinitrofenilhidrazin)konur. 20 dakika oda ısısında bekletilir.
4. Her iki tüpe de 5 ml. 0,4 N NaOH konur. Spektrofotometrede 505 nm. dalga boyunda O.D okunur.

Normal değerler: 1-35 U.

C- BİÜRET metodu (63)

Serumda total protein konsantrasyonu Biüret metodu ile saptanır.

Prensib: Proteinlerin alkalik ortamda bakır sulfatla verdiği mavi rengine rengine şiddetinin spektrofotometre ile tespitine dayanır.

Deneyin yapılışı: 1. nolu numune tüpüne (N) 0,1 ml. serum, üzerine 1,9 ml. Sodyum sulfat (  $Na_2SO_4$  ), 2 nolu Kör tüpüne

(B) 2 ml.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  konur. Her ikisine de 2 ml. Büfret ayırıcı konur.  $37^\circ$  de 15-30 dakika su banyosunda inkübe edilir. Kör'e (B) ye karşı numunenin optik dansitesi spektrofotometrede 505 nm'de okunur. Kalibrasyondan değerlendirilir.

Normal değerler: % 6-8 gr.

#### D- MACLAGAN metodu(62)

Prinsip: Patolojik bir seruma doymuş timol eriyiği katılmasından sonra  $\gamma$  globulin - timol fosfor Lipid kompleksi bileşiminde bir bulanıklık ya da çökelek oluşması esasına dayanır.

Deneyin yapılışı: 1. nolu Numune tüpüne (N) 0,1 ml. serum, üzerine 6 ml. timol ayırıcı hızla ektilir. 30-60 dakika oda ısısında bekletilir. 2 nolu Kör tüpüne (B) aynı miktar timol ayırıcı konur. Kör'e karşı numunenin optik dansitesi 650 nm de spektrofotometrede okunur. Timol kalibrasyonundan değerlendirilir.

Normal değerler: 0-4 Ü.

#### E- BİYÖ-İSTATİSTİK Metodlar:

a- Student - T testi. ( 61 )

b- Varyans Analizi. ( 61 )



BULGULAR

A. KONTROL GRUBU BULGULARI

1- Kontrol grubu için seçilen 10 erkek 10 kadın erişkinin karaciğer fonksiyonlarını saptamak üzere bazı testler yapıldı. Ve hiçbir bulguya rastlanmadı. Ve bu tetkikler aynı kişilerde 3 ay ara ile tekrarlandı. (Tablo 6)

Timol B.T. (Ü)	2.43	2.42
SGPT (Ü)	17.75	18.92
T. Protein(%gr)	6.49	6.47

2- Kontrol grubunun serum kolinesteraz düzeyleri 10.9.1982 ve 10.12.1982 günleri süratle incelendi. (Tablo 6)

	10.9.1982	10.12.1982
ChE (Ü)	59.07	57.57

3- Kontrol grubu ChE düzeylerinde, kadın ve erkekler arasında önemli bir ayrılık septenmedi. (Tablo 6) Ve literatüre uygun olduğu görüldü. ( )

	10.9.1982	10.12.1982
ChE (KADIN) Ü.	59.4	57.35
ChE (ERKEK) Ü.	58.75	57.8

SIRA NO	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	CHE (Ü)		TİMOL (Ü)		SGPT (Ü)		PROTEİN (‰ gr)	
				10-9-1982	10-12-1982	10-9	10-12	10-9	10-12	10-9	10-12
1	E. A	40	E	62.5	65	3.2	3	15	14	6.3	6.2
2	A. E	30	E	52.5	50	2.8	2	10	13.5	7	7.1
3	R. K	35	E	50	50	3	2.5	8.5	11	6.2	6
4	S. O	30	E	55	57	1.5	1.5	22	15	6.1	6
5	A. G	35	E	65	62	1.9	2	21	28	6.7	6.5
6	H. G	35	E	63	65	2	2	18	22	6.8	6.9
7	A. U	20	K	50	53	2.5	3	17	20	6	7
8	G. Ö	20	K	55	51	1	1.7	13	13	6.4	5.9
9	H. A	30	E	57.5	55	1.7	1	27	28	5.5	6.3
10	F. K	29	E	68	58	2.1	2	30	30	7.5	7.1
11	S. M	21	K	54	55	2.5	3	11	13	6.9	6.1
12	Y. T	20	K	58	56	3	2.5	16	15	6.9	6
13	S. G	27	K	61	59	2	2	12	16	6	6.9
14	M. Y	40	K	70	62.5	2.9	2.5	12.5	15	7.2	7
15	M. E	33	E	55	55	3.1	3	21	20	6.5	6.2
16	C. E	24	E	59	61	3.8	4	25	27	5.9	5.7
17	G. E	17	K	64	63	3.5	3.4	29	27	7.9	7
18	S. E	15	K	62	60	2.5	2.6	18	22	5.5	6.5
19	A. B	13	K	51	49	2	2	16	15	5.9	6.3
20	H. T	19	K	69	65	1.6	1.5	1.3	14	7.6	7.8
ORTALAMA				59.07	57.57	2.43	2.42	17.75	18.92	6.49	6.47

( Tablo.6 )

KONTROL GRUBUNUN, KOLİNESTERAZ VE DİĞER BAZI KARACİĞER FONKSİYONLARININ SERUM DÜZEYLERİ

Sıra No.	ADI SOYADI	YAS	CINS	SER KOLINESTERAZ (Ü)		TİROL BT (Ü)		SGPT (Ü)		PROTEİN (%g/dl)	
				15 9 1982	14 10 1982	15 9	14 10	15 9	14 10	15 9	14 10
1	M S K	40	E	17	50	6	5	22	17	5	6
2	F K	35	K	48	60	8	75	17	21	57	61
3	A A	13	E	65	70	54	4	15	18	54	58
4	S Ç	15	E	375	55	4	4	12	21	63	62
5	M D	20	E	225	40	7	6	35	30	69	65
6	M K	21	K	17	45	47	45	30	40	63	64
7	F K	25	K	35	60	3	4	23	27	59	63
8	K T	30	E	20	50	65	6	25	20	58	61
9	Y M	20	K	27	55	54	5	12	10	61	6
10	Z A	20	K	55	65	3	35	18	12	6	64
11	T M	40	E	30	40	45	4	41	17	67	65
12	C Y	45	E	45	55	4	32	33	15	68	69
13	S M	20	E	20	50	7	5	17	14	61	64
14	F M	25	K	18	55	65	5	6	11	59	62
15	C M	25	K	22	45	6	4	13	17	6	63
ORTALAMA				31.8	53	5.4	4.7	21.2	19.5	6.1	6.27

(Tablo 7).

GÖRÜZ KÖYLÜK SİMA TEŞKİLATI TARAFINDAN ORGANOSEFORLARLA İLAJLANMASININ İLK HAFTASI VE 1 AY SONRA SERUM KOLINESTERAZ DÜZEYLERİ İLE KARACİĞER FONKSİYONLARININ DÜZEYİ



B. GÜRZÜ KÖYÜ GRUBU BULGULARI

1- Diyarbakır Merkez kazaya bağlı Gürzü köyünde, Diyarbakır S. ve S.Y. Müdürlüğü Sıtma Başkanlığı sürveyanları tarafından etkin bir mücadele amacı ile evleri ve çevreleri, kuvvetli organofosforlar olan (ABATE E.C 500) ve (MALATHION E.C) ile yoğun bir şekilde ilaçlandıktan 13 gün sonra, özellikle günün büyük bir çoğunluğunu evinde geçiren kişilerden 15.9.1982 ve 14.10.1982 tarihlerinde 2 defa kan alındı. Buzluklar içinde D.Ü. Tıp Fakültesine getirilen kanların serumları ayrılarak süratle serum kolinesteraz düzeyleri saptandı. ( Tablo 7 )

	15.9.1982	14.10.1982
ChE (Ü)	31.8	53

BİO-İSTATİSTİK BULGULAR ( 61 )

$t= 8,1627$        $SD= 2,58$        $P < 0,01$

(Student-T) testi ile Gürzü köyü grubunun 2 serum kolinesteraz tetkikleri arasında önemli farklılık bulundu.

2- Aynı kişilerin serumlarında bazı karaciğer fonksiyon testleri yapılarak durumları kontrol edildi. (Tablo 7)

	15.9.1982	14.10.1982
FİMOL B.T. (Ü)	5.4	4.7
SGPT (Ü)	21.2	19.5
T. PROTEİN	6.1	6.27

Ortalamalar normal hudutler içinde bulundu.

NO	ADI SOYADI	YAŞ	ÇALIŞMA SÜRESİ (yıl)	KOLİNESTERAZ (Ü)				
				28.7.1982	10.8.1982	3.9.1982	13.10.1982	6.1.1983
1	AE	44	10	67	60	40	33	30
2	AT	48	11	73	48	29	35	35
3	ŞA	46	11	62	78	65	37	35
4	M.G	45	10	66	60	54	50	46
5	SS	45	5	85	80	73	35	38
6	MT	34	5	65	62	62	39	35
7	AG	44	6	67	74	55	52.5	45
8	AK	38	10	47.5	50	40	30	27
9	MT	39	9	68	65	55	46	40
10	ZÖ	26	1	67	63	45	33	30
11	SA	32	5	65	60	45	32.5	41
12	M.B	39	6	58	55	40	28	32
13	AY	35	6	80	77	71	47.5	43
14	M.K	34	6	70	65	55	57.5	41
ORTALAMA				67.2	64	52	39.7	37

( TABLO : 8 )

DIYARBAKIR SITMA SAVAS İŞÇİLERİNİN 1982 YILI İLAÇLAMASINA BAŞLADIKLARI GÜNDEN SONRA BELİRLİ ZAMANLARDAKİ KOLİNESTERAZ ENZİM DÜZEYLERİNİ GÖSTEREN TABLO.



SIRA NO	ADI-S.ADI	TIMOL B.T (Ü)					SGPT (Ü)					T. PROTEİN (%gr)				
		28.7.82	10.8	3.9	13.10	6.1	28.7	10.8	3.9	13.10	6.1	28.7	10.8	3.9	13.10	6.1
1	AE	45	4.2	4.6	4	4.2	15	17	18	16	20	6.5	6.2	6.1	6.3	6.5
2	AT	3.8	3.8	4.4	4.6	5	21	20	15	17	16	6.1	5.9	6	6.2	5.8
3	S.A	5.1	4.8	4.4	3.8	4	17	20	22	25	18	6.4	6.1	6.5	6.2	6
4	M.G	4	4.4	4.8	4	3.8	35	27	30	22	27	5.9	5.8	5.9	5.7	5.9
5	SS	5	5.3	5.5	5	5.4	21	30	32	30	33	6.2	6.1	6	5.7	5.6
6	MT	4	3.8	3.6	4	3.7	20	27	28	21	25	6.1	5.7	6	6.2	6.1
7	AG	3	3.5	4	4.2	4	40	42	27	25	15	5.8	5.9	6	5.7	5.6
8	A.K	2	2.7	3	3.3	3.5	21	27	25	23	28	6.1	6	5.8	5.6	5.7
9	MT	3	3.1	4	4.1	3.7	17	25	18	13	15	5.5	5.7	5.4	5.8	5.9
10	ZÖ	2	2.7	3	3.5	3.7	30	22	17	15	22	6.1	6	5.9	5.8	5.8
11	S.A	1	1.5	2	2.2	2.5	16	18	25	27	23	5.9	5.8	5.8	5.9	5.7
12	M.B	2	2.2	3	3.2	4	27	18	14	17	21	6.4	6.3	6	6.1	5.7
13	AY	3	3.4	4	4.2	4	13	17	21	18	17	5.8	5.6	6	6.2	5.3
14	M.K	1	1.7	2	1.5	2	17	14	15	18	19	5.8	5.8	6	6.1	6.2
ORTALAMA		3.1	3.36	3.73	3.68	3.82	22.1	23.1	23.35	20.5	21.4	6	5.93	5.95	5.95	5.88

( TABLO 9 )

DIYARBAKIR SITMA SAVAS İŞÇİLERİ'NİN 1982 YILI İLAÇLAMASINA BAŞLADIKLARI GÜNDEN SONRA BELİRLİ ZAMANLARDAKİ BAZI KARAGİĞER FONKSİYON TESTLERİ



C. SITMA SAVAŞ SÜRVEYANLARININ KAN BULGULARI

1- Diyarbakır S. ve S.Y. Müdürlüğü Sitma Savaş Başkanlığında uzun süredir çalışmakta olan sürveyanlardan, 1982 ilaçlama kampanyasının 2. döneminin başladığı 28.7.1982 günü başlamak üzere belirli aralarla 5 defa kan alındı. Ve her seferinde bunların serum kolinesteraz düzeyleri saptandı. ( Tablo 8 )

	28.7.1982	10.8.1982	3.9.1982	13.10.1982	6.1.1983
ChE (Ü)	67.2	64	52	39.7	37

BİO-İSTATİSTİK BULGULAR

Sıtma sürveyanlarının belirli sürelerdeki serum kolinesteraz ortalamaları arasındaki ilgi varyans analizi ile incelendi. ( 61 )

VARYANS ANALİZ TABLOSU			
VK	KT	SD	KO
$G_n$	16654	69	-
$G_A$	10513	4	2628,25
$G_i$	6141	65	94,47

$$F_H = \frac{2628,25}{94,47} = 27,821 \quad F_T = 2,52$$

$F_H > F_T$  olduğundan önemli farklılık bulundu. ( $F < 0$ )

2- Aynı sıtma işçilerinin serumlarında, karaciğer fonksiyon testleri yapılarak durumları kontrol edildi.  
( Tablo 9 )

	28.7	10.8	3.9	13.10	6.1
TİMOL B.Ü (Ü)	3,1	3,36	3.73	3.68	3.82
SGPT (Ü)	22,1	23,1	23.35	20.5	21.4
T.PROTEİN (%gr)	6	5.93	5.95	5.95	5.88

Ve normal sınırlar içinde bulundu.

D. DİYARBAKIR ZİRAİ MÜCADELE ANBAR İŞÇİLERİ BULGULARI

1- Diyarbakır Ziraî Mücadele ve Karantina Başkanlığı anbarlarında yıllardır çalışmakta olan ve yılın belirli sürelerinde, organofosfor'larla yoğun ilişki içinde bulunan 7 işçinin kanları 2 defa alınarak incelendi.  
( Tablo 10 )

	7.10.1982	28.10.1982
ChE (Ü)	31	35,2

BİO İSTATİSTİK BULGULAR ( Student- T Testi ) ( 61 )

a)  $t= 1,3825$  SD= 6

her iki kolinesteraz düzeyi arasında önemli farklılık bulunmadı.

b)  $t= 6,85$  SD= 15 (  $P < 0,01$  )

Kontrol grubu ile anbar işçileri serum kolinesteraz (ChE) bulguları arasında önemli farklılık vardır.

SIRA NO	ADI SOYADI	YAŞ	ÇALIŞMA SÜRESİ YIL	KOLİNESTERAZ (ÜNİTE)		TİMOL BT. (Ü)		SG PT (Ü)		PROTEİN g gr	
				7-10-1982	28-12-1982	7-10	28-12	7-10	28-12	7-10	28-12
1	R.A	50	21	21	31	5	4	35	27	62	64
2	M.Y	38	5	40	40	12	8	26	22	61	63
3	S.D	46	18	29	28	4	2	9	12	64	67
4	A.G	45	13	22.5	42.5	10	4	16	17	65	63
5	S.A	49	25	38	40	10	7.5	22.5	20	69	68
6	K.E	38	20	42.5	40	4	4	25	24	67	69
7	M.S	39	19	24	25	4	5	17	15	62	61
ORTALAMA				31	35.2	7	4.93	21.5	19.3	6.43	6.5

(TABLO 10)

Zirai mücadele kurumu ambar işçilerinin belirli dönemlerdeki serum kolinesteraz düzeyi ile karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

SIRA NO	ADI SOYADI	YAŞ	ÇALIŞMA SÜRESİ YIL	KOLİNESTERAZ		TİMOL BT (Ü)		SG PT (Ü)		PROTEİN g gr	
				7-10-1982	28-12-1982	7-10	28-12	7-10	28-12	7-10	28-12
1	M.O	40	10	40	48	3	3.5	25	30	67	66
2	F.Y	45	8	35	37.5	5	4	15	18	68	64
3	M.A.K	40	7	45	49	4	5	40	35	59	61
4	M.T	38	15	35	35	7	6	5	10	64	67
5	H.Ö	36	10	40	40	4	6	17	21	59	69
6	A.R.K	35	15	70	80	2	3	18	15	65	65
7	I.U	40	17	45	50	3	3.5	40	35	64	67
ORTALAMA				44.3	48.5	4	4.43	23	23.4	65	65.5

(TABLO 11)

Zirai mücadele teknisyenlerinin belirli dönemlerdeki serum kolinesteraz düzeyi ve karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması.



2- Aynı anbar işçilerinin serumlarında bazı karaciğer \*  
fonksiyon testleri yapılarak durumları kontrol edildi.  
( Tablo 10 )

	7.10.1982	28.2.1982
TİMOL B.T. (Ü)	7	4,93
SGPT (Ü)	21,5	19,5
T.PROTEİN (%gr)	6,43	6,5

Timol değerleri normalin üstünde bulundu. Diğer  
değerler normal sınırlar içinde idi.

E. DİYARBAKIR ZİRAİ MÜCADELE VE KARANTİNA BAŞKANLIĞI  
TEKNİSYENLERİNİN BULGULARI

1- Diyarbakır Zirai Mücadele Ve Karantina Başkanlığında  
çalışmakta olan teknisyenlerin serum kolinesteraz dü-  
zeyleri saptandı. ( Tablo 11 )

	7.10.1982	28.10.1982
ChE (Ü)	44.3	48.5

BİO-İSTATİSTİK BULGULAR ( 61 )

a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

$$t = 1,544 \quad SD = 15 \quad P < 0,01$$

Kontrol grubu ile zirai mücadele teknisyenleri ara-  
sında farklılık vardır.

b) Zirai Mücadele anbar işçileri ile teknisyenler ara-  
sında

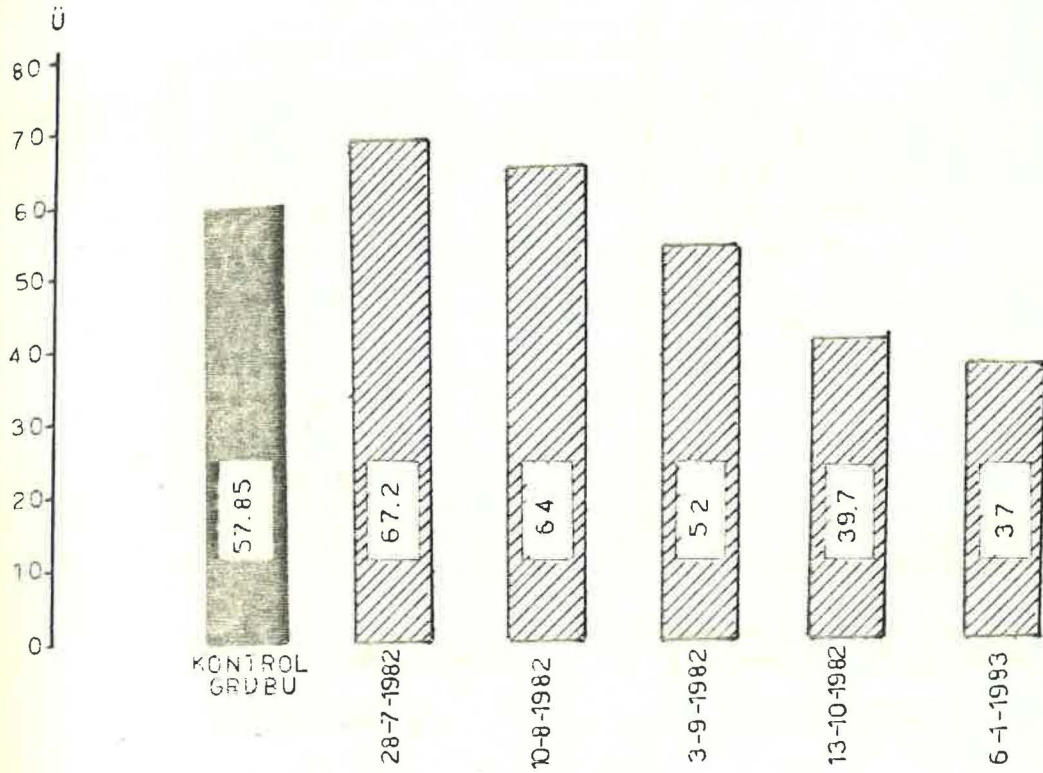
$$t = 2,11 \quad SD = 12 \quad P < 0,1$$

farklılık bulundu.

2- Aynı kişilerin karaciğer fonksiyon testleri yapılarak durumları kontrol edildi. ( Tablo 11 )

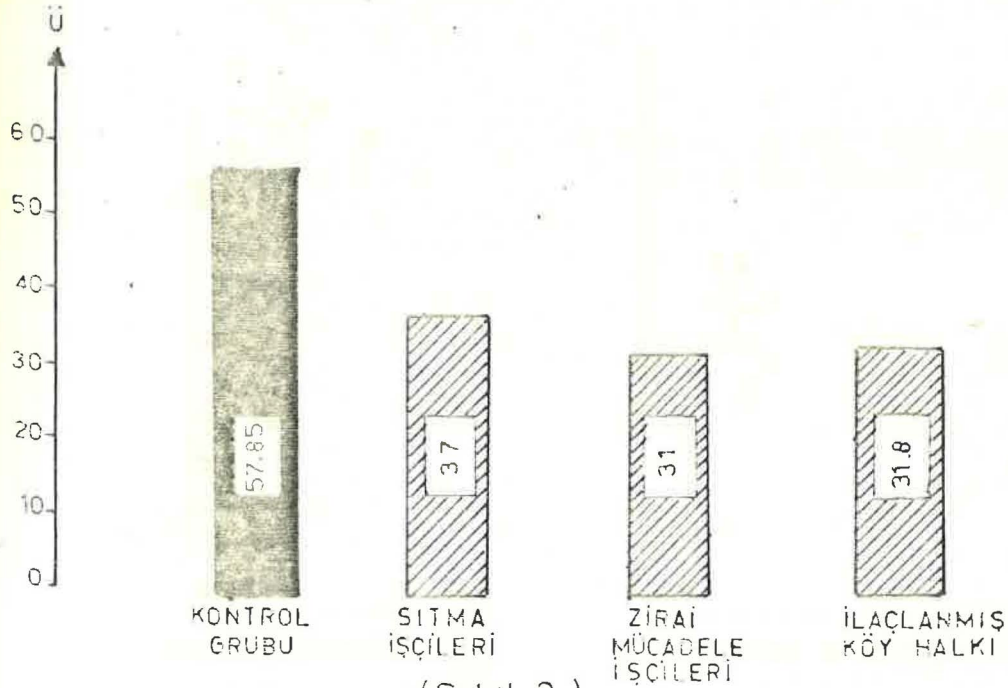
	7.10.1982	28.12.1982
TIMOL B.T. (Ü)	4	4,43
SGPT (Ü)	23	23,4
T.PROTEİN (%gr)	6,5	6,56

Normal sınırlar içinde bulundu.



(Şekil-1)

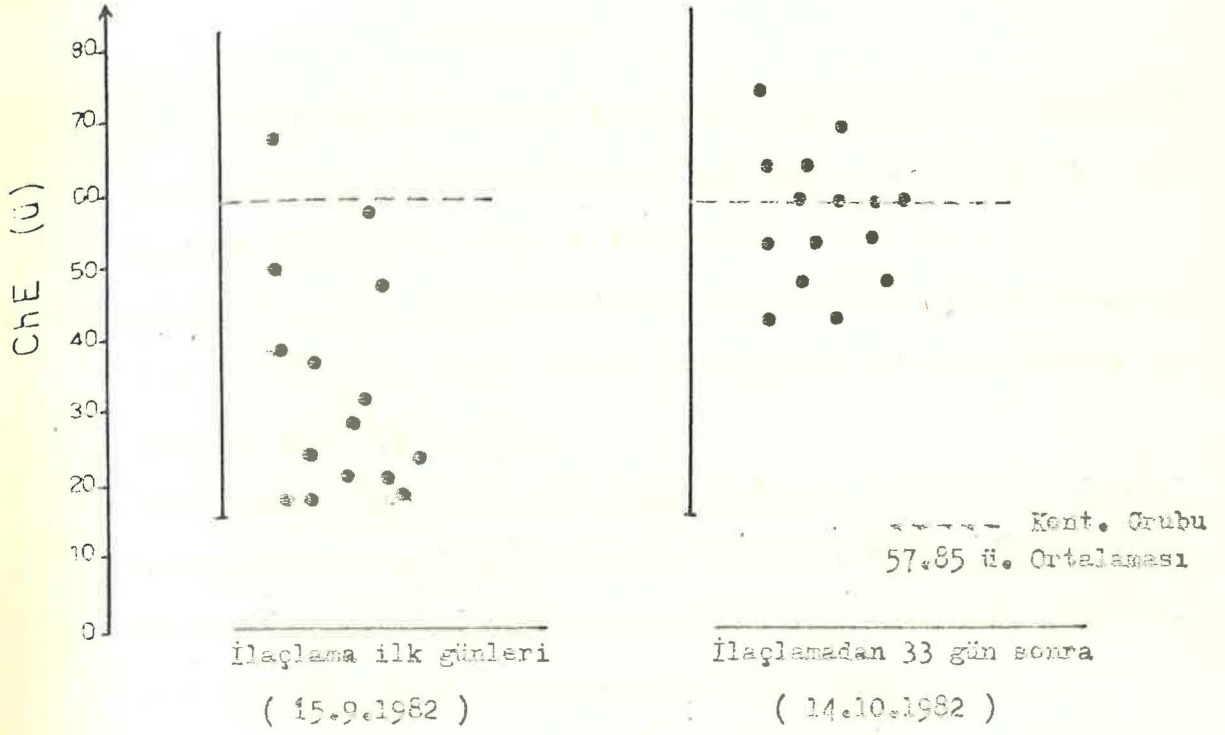
Sıtma savaş ilaçlayıcılarının ilaçlama süresindeki serum kolinesteraz düzeyleri değişiminin kontrol grubu ile karşılaştırılması



(Şekil-2)

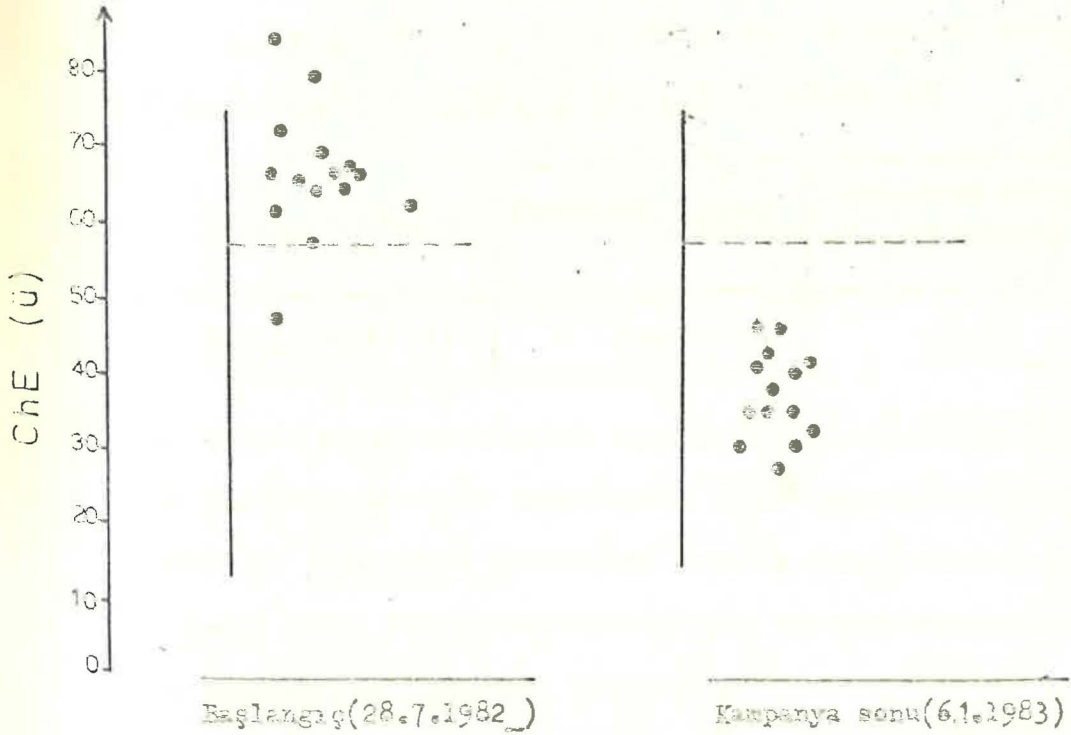
Organo fosfor bileşiklerinin etkisinde kalmış çeşitli grupların serum kolinesteraz düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması





( ŞEKİL 3. )

GÜRZÜ KÖYÜ HALKININ İLAÇLAMA SONRASI SERUM KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU ORTALAMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI



( ŞEKİL 4 )

SITMA İLAÇLAYICILARININ KAMPANYA BAŞLANGICI İLE SON GÜNLERİ SERUM KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUBU ORTALAMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

### SONUÇLAR

- 1- Kontrol grubunun serum kolinesteraz enzimi (ChE) düzeyleri normal sınırlar içinde bulundu. Ve literatüre uygunluk gösterdi. (52) ( Tablo 6 )
- 2- Kontrol grubu serum kolinesteraz düzeylerinde kadın-erkek farklılığı saptanamadı. (Bulgu A.2) Literatüre uygunluk gösterdi. (26)
- 3- Diyarbakır Sıtma Savaş Başkanlığınca yürütülen sıtma eradikasyonu çalışmalarında, merkeze bağlı Gürzu köyü halkından seçilen bir grup çeşitli yaşlardaki kişilerin serumlarının incelenmesi sonucunda:
  - a- Evler, çevrelerinin % 5 lik Malathion ile püskürtme ve Larvesid olarakta % 50 lik ABATE E.C 500 kullanılmasıdan 3 gün sonra alınan serumlarının kolinesteraz düzeyleri ile kontrol grubu düzeyleri arasında önemli farklılık, düşme görüldü. (Tablo 7)

	Kontrol Grubu	İlaçlama sonrası (GÜRZU)
Serum ChE (Ü)	59.07	31.8

- b- Gürzu köyü halkından örnek alınan kişilerde, ilaçlama sonrası ve aynı kişilerin 1 ay sonraki serum kolinesteraz düzeyleri arasında önemli farklılık bulundu. Düşmüş olan serum ChE düzeyleri 30 gün sonra bir hayli yükselmiş bulundu. (Tablo 7)

	İlaçlama sonrası	1 ay sonra
Serum ChE(Ü)	31.8	53

ve bu literatürle uygunluk gösterdi. (26)

c- Gürzu köyünden ilaçlamanın 33. günü alınan örneklerle kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı görüldü.

	Kontrol Grubu	İlaçlama 1 ay sonrası
Serum ChE(Ü)	59.07	53

4- Diyarbakır S. ve S.Y. Müdürlüğü, Sıtma Savaş Başkanlığında çalışan ve ilaçlama sezonu nedeniyle temas ve inhalasyon yolu ile riske maruz sürveyanlarından bir grubdan aralıklarla alınan 5 örneğin incelenmesi sonucunda,

a- sürveyanların serum kolinesteraz düzeyleri ilaçlama kampanyası süresince gittikçe düştüğü saptandı.(Tablo 8)

	28/7	10/8	3/9	13/10	6/1
Serum ChE(Ü)	67.2	64	52	39.7	37

ve bu literatürle büyük uygunluk gösterdi

b- Kontrol grubu ile, sıtma sürveyanlarının ilaçlama ilk günü değerleri arasında paralellik görülürken son serum kolinesteraz düzeyi arasında büyük fark saptandı.

	Sıtma Sürveyanları		
	Kontrol Grubu	İlk Değer	Son değer
Serum ChE(Ü)	59.07	67.2	37

c- Sıtma sürveyanlarının son ser. kolinesteraz düzeyleri ile Gürzu köyü ilaçlama ilk günü ser. kolinesteraz düzeyleri arasında büyük paralellik görülmektedir.



	Kont. Grubu	Sıtma işçileri Son Bulguları	Gürzu Köyü İlk Bulguları
Serum ChE(Ü)	59.07	37	31.8

Ve bu literatürdeki riske maruz topluluklardaki değer dü-  
üşüklüklerine büyük paralellik gösterdi. ( 25,26 )

d- Sıtma sürveyanlarından kan örneklerinde, karaciğerleri  
hakkında bir bilgi edinilmek üzere yapılan K.C fonksiyon  
testleri bulgularında kan total proteinlerindeki hafif düş-  
me dışında önemli bir bulguya rastlanmadı.

	Kontrol Grubu	28/7	10/8	3/9	3/10	6/1
TİMOL B.T (Ü)	2.43	3.1	3.36	3.73	3.68	3.82
SGPT (Ü)	17.75	22.1	23.1	23.35	20.5	21.4
T.PROTEİN(%gr)	6.49	6	5.93	5.95	5.95	5.88

5- Zirai Mücadele ve Karantina Başkanlığı ambarında çalışan  
işçilerin serum bulgularının incelenmesinde

a- 2.5 ay ara ile alınan örneklerin serum kolinesteraz  
düzeyleri kontrol grubundan düşük olduğu görüldü. (Tablo 10)

	Kontrol Grubu	Zirai Mücadele İşçileri	
		7.10.1982	28.12.1982
Serum ChE(Ü)	59.07	31	35.2

Ve bu literatürle büyük uygunluk gösterdi. (25,26)

b- Zirai Mücadele ambar işçilerinin her 2 bulguları sıtma  
sürveyanlarının kampanyanın ilerlediği günlerdeki son

bulguları arasında büyük bir benzerlik, kontrol grubu değerlerine göre düşük değerler saptadık.

	Kontrol Grubu	Zir.Müc.İşçi.		Sıtma İşçileri		Gürzu
		7/10	28/12	13/10	6/1	15/9
Serum ChE(Ü)	59.07	31	35.2	39.7	37	31.8

Bu sonuçlar literatürle büyük paralellik gösterdi.( 25,26 )

c- bu ambar işçilerinin K.C fonksiyon testleri bulgularında Timol değerlerinin yüksekliği dışındaki bulgular normal değerler içinde olduğu görüldü.(Tablo 10)

	Kontrol Grubu	Zirai Mücadele İşçileri	
		7/10	28/12
TIMOL B.T(Ü)	2.43	7	4.93
SGPT (Ü)	17.75	21.3	19.3
T.PROTEİN(%gr)	6.49	6.43	6.5

6- Yine Zirai Mücadele Başkanlığında görev yapan teknisyenlerin aynı günlerde yapılan tetkik bulguları sonuçlarının değerlendirilmesinde

a- Serum kolinesteraz düzeylerinde, daha çok riske maruz ambar işçileri kadar olmamakla beraber kontrol grubuna göre düşük,normalin alt sınırlarında değerler görüldü.(Tablo 11)

	Kontrol Grubu	Zirai Mücadele Teknisyenleri	
		7/10	28/12
Serum ChE(Ü)	59.07	44.3	48.5

b- Aynı kurumdaki ayrı görevli 2 grubun bulguları karşılaştırıldığında uzun yıllardan beri organofosfor ve diğer tarım savaş ilaçları ile temas etmekte olan, üstelik sürekli inhalasyon riskine maruz ambar işçilerinin serum kolinesteraz düzeyleri , teknisyenlere ve kontrol grubuna göre düşük, normal değerlerin altında bulundu.

	Kontrol Grubu	Zirai Mücadele Teknisyenleri		Zirai Mücadele İşçileri	
		7/10	28/12	7/10	28/12
Serum ChE(Ü)	59.07	44.3	48.5	31	35.2
		7/10	28/12	7/10	28/12



## TARTIŞMA

Kolinesteraz inhibitörlerinin etkisinde kalan normal insanların kolinesteraz aktiviteleri 1955'lerden beri araştırılmaktadır.(4) Değişik gözlemlerden elde edilen populasyon ortalamalarının karşılaştırılması, metodların çokluğu ve değişikliği ve karanlık noktalarına karşın yapılabilmektedir. Buna göre sağlıklı insanların % 33 nün plazma kolinesteraz (ChE) düzeyi % 20 sinin ise eritrosit kolinesterazı (AChE) düzeyi normal populasyon ortalamasından düşüktü. Bu insanların kolinesteraz inhibitörlerinin etkisinde kaldığını gösterebilir. Canlıların bu populasyon ortalamaları referanslarının çok emin olmamasına karşın, zehirlenmelerde bize ışık tutabilir. Yapılan gözlemlerde, aynı kişide tekrarlanan deneylerde karakteristik bir değer bulunmamaktadır. Normalde yüksek bir enzim düzeyi olan bir kişi mesleği ve çevre koşulları ile bir redüksiyon'dan etkilenebilir. Populasyon ortalaması ile karşılaştırıldığında normal değer olarak izlenebilir. Veya bu kişi atipik enzimleri nedeniyle kalıtsal olarak düşük enzim aktivitesine sahip olabilir.(28,40,41)

Kişilerin yaşamları süresince değişiklikler oluşmaktadır. (intra-individual varyasyonlar)(13) Plazma ve eritrositlerde 4 haftalık periodlarla yapılan testlerde ortalama % 7,6 değişiklik saptandı. Daha sonra 19 kişinin 1 yıl süren 1 ay periodlu

tetkiklerinde, oranın katsayısı % 10,3 bulundu.(28) Diğer bir araştırmacı, serum ChE değişimini % 8,4 olarak saptadı.(58)

Sağlıklı insanlarda ki bu değişimlerin nedenleri üzerinde durulmalıdır.

Yaş ve ırkta serum kolinesterazı (Psödokolinesteraz: ChE) üzerine etkisi saptanmamıştır. Çocukluğun 2. ayında erişkin düzeylerine yakın düzeyde ser. ChE saptanmıştır.

Kadın-erkek farklılığı saptayan bazı yayınlar varsada genelde bu fark kabul edilmemektedir. Bizde bu farkı saptayamadık (Bulgu A-3) Menstruel sıklusa bağlı olarak bulunan değişikliklerini daha ziyade eritrosit kolinesterazını etkilemesi gerekir. Eritrosit kolinesteraz düzeyi yaş ve bazı kan hastalıkları ile ilgilidir. Yaşla düşer ve çok defa retikülosit aktivitesi olgun eritrositlerden yüksektir. Bu nedenle eritrosit ChE aktivitesi, kan retikülosit içeriğine ve anemilere bağlı olabilecektir. Genel kan kolinesterazları düzeyi dalgalanmalarında, eritrosit kolinesterazı fraksiyonu daha çok itham edilmelidir.

Bazı yayınlarda, yazları düştüğü, kışın yükseldiği ileri sürülmüşse de yukarıda açıkladığımız nedenlerle güvenilir sayılamaz.

Serum kolinesteraz redüksiyonu nedeni olarak birçok hastalıklar neden gösterilmiştir. Bazı böbrek hastalıklarında saptanan düşük enzim düzeyinin, iyileşme döneminde dört haftada normale yaklaştığı ve aynı düşüş-yükselişlerin serum protein konsantrasyonu ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.(18) Böbrek yetmezliklerinde hemodializ sonucunda düşük değerlerin yükseldiği saptanmıştır.(53) Yine birçok hastalıklarda düşmesi veya artması gösterilmiştir.( Tablo 5)



Yalnız karaciğeri tutan kanser ve tüberkülozlarda düşük serum ChE düzeyleri saptanmıştır.(31) Karaciğerin sarılıklı hastalıklarında da serum ChE düzeyleri düşüktür.(44) Araştırmacıların birçoğu bu serum enziminin yapım yerinin karaciğer olduğunda birleşmektedirler.(29,44) Karaciğerde yapıldığına bir delil gösterilen, serum ChE düşüklüklerinin, serum protein düşüklükleri ile paralellik göstermesini, büyük oranda olmasa bile, biz de sıtma sürveyanlarında saptadık.(Sonuç 4 d)

Bugünkü modern tarım ve bahçivanlık yanısıra çoğalan insekt'lerle savaşta kullanılan ilaçlar büyük problemler yaratmaktadır. Bu savaşta DDT, klorlu ilaçların ardından organik fosforlu ilaçların büyük ölçüde yer alması toplumun kültür ve ekonomik durumuna bağlı olarak akut ve kronik zehirlenmelere hatta ölümlere neden olmaktadır.

Bölgemizde tarımın, özellikle pamuk ve piriç ekiminin ve onların zararlılardan kurtarılması amacı ile ilaçlanması yanısıra, sulu tarımda insekt'lerin artmasının doğurduğu problemler " organofosfor " zehirlenmeleri adını verdiğimiz olaylara neden olmaktadır. Bu nedenle Sıtma Savaş ve Zirai Mücadele Kurumları yoğun çalışmalarını sırasında, bir yandan çevre halkını bu risk altında tutarken, diğer yandan kendi personellerini daha büyük riske sokmaktadır. Bu çalışmamızda bu koşulları ve organofosfor etkilerini inceleyerek bu kuruluşlara ve çevre halkına yardımcı olmayı amaçladık.

Sıtma Savaş Başkanlığı insektisid mücadelesinde Larvasid olarak (ABATE EC.500) püskürtmede ise % 5 lik MALATHION kullanılmaktadır. Zirai Mücadele teşkilatı ise tarımı olumsuz etkileyen zararlılar ile savaşta daha etkin ve çeşitli kimya-



sal maddeler kullanılmaktadır. Bunlar şöyle özetlenebilir.

DDT, Aliminyum fosfat, Striknin sülfat, Çinko sülfür, tri-kloroform,  $\gamma$ -BHC'li ilaçlar, klorlu hidrokarbonlar, phenidron, sıvık ilaçlar (Fenil Mercury asetat gibi) 2,4 diaminli kimyasal maddeler (diazinon, Levebaycid, Malathion, Metil etil parathion) gibi organofosfor'lar .

Bu kadar çeşitli ve etkin toksik kimyasal maddelerin akut zehirlenmeleri, klasik zehirlenme belirtileri yanısıra, asetil-kolinesteraz inhibisyonuna bağlı olarak belirgin semptomlarla (nöromuskular ileti bozukluğuna bağlı paraliziler gastro intestinal ve kardio-vasküler bozukluklar gibi) görülmesine karşın, uzun süreli daha düşük dozlarla etkilenmiş olmaları halinde yalnız serum ChE düzeyleri görülmektedir. ( 1,10 )

Bizde bunu GÜRZÜ köyü halkında, (Tablo 7) (Bulgu. B.1) her iki kurumun ilaçlayıcı ve işçilerinde saptadık. ( Tablo 8,10 ) Araştırmamızda, literatüre uygun olarak, sıtma sürveyanlarında deri ve solunum yolu ile etkilenme, Zirai Mücadele anbar işçilerinde ilaçları taşıyarak sürekli deri yolu ve solunum yolu ile etkilenmeleri sonucu ilginç serum kolinesteraz düzeyi düşüklükleri saptadık. Zirai Mücadele Kurumunda'ki anbar işçilerinden daha az risk altındaki ziraat teknisyenlerinde bu ölçüde büyük bir düşme görülmedi.( Tablo 11 ) bu bulguların yanı sıra yoğun ilaç konsantrasyonunun olduğu ilaçlamayı izleyen ilk günlerdeki düşük değerlerin 4 haftalık bir süre sonunda, toksik madde konsantrasyonunun gittikçe azalmasına paralel olarak yükseldiği görülmüştür.( 26) (Tablo 7) Bu deliller kolinesterazın karaciğerde yapıldığı görüşünü kuvvetlendirmiştir.

Bu toksik maddelerle karaciğerin nasıl etkilendiği çeşitli

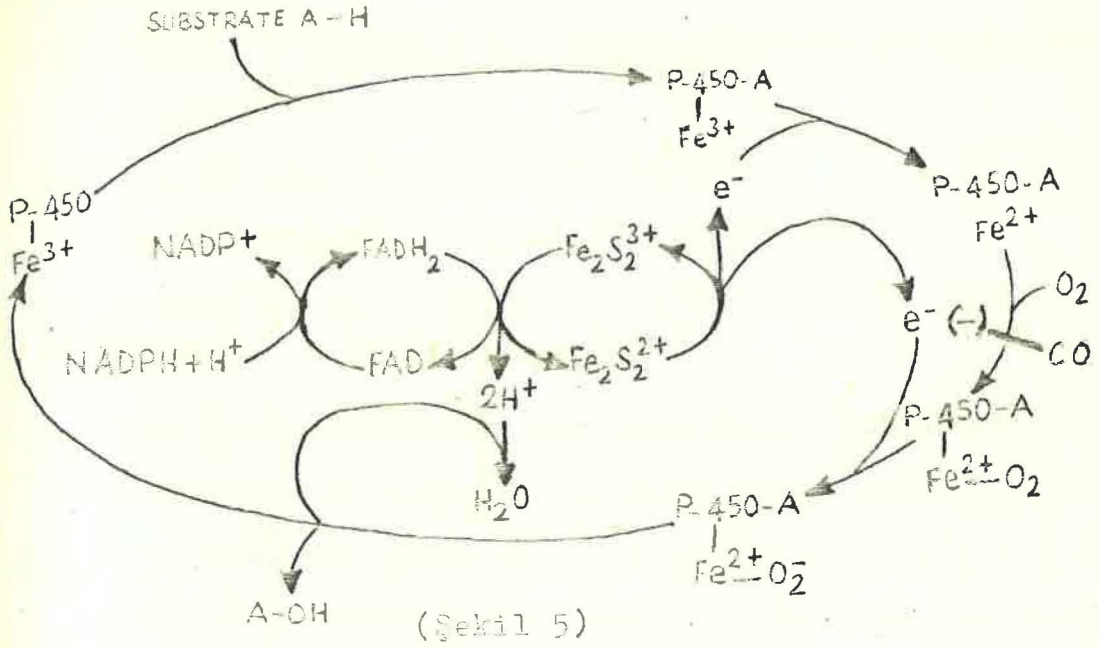
nedenlere bağlanabilir. Insektisid, karsinojen ve diğer toksik maddelerin toplunda yarattığı sorunlar kadar, organizmada da etkisiz duruma getirilmeleri önemli bir problemdir. bu maksatla da, üstün yeteneklerle bezeli karaciğer hücreleri önemli yer tutmaktadır. bunlardan biri çoğunlukla karaciğer ve sünrenal bezinde bulunan (Mixed function oksidases, hidroksilaz) enzim sistemidir. karaciğerde yalnız mikrozomlarda (Endoplazma retikulum'u) yer alan bu sistem, böbrek üstü bezi mikrozom ve mitokondrisinde bulunur. bu enzimler substratları olan bu toksik maddelere yalnız bir oksijen atomu sokarak onları hidroksilleştirir. Bu enzimler mikrozomda sitokrom P-450 ve sitokrom b<sub>5</sub> ile beraber bulunur. Bu sitokromların redüksiyonu için redükleme ekivalanlarını NADH ve NADPH verir. ( Şekil 5 )



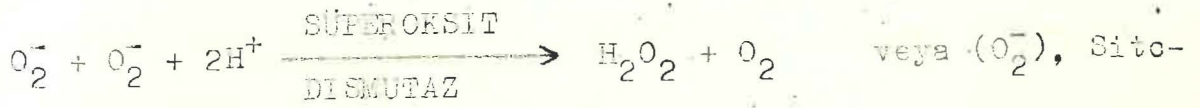
Benzipirin, aminopirin, anilin, morfin, benzfetamin ve birçok kimyasal madde bu sistemle hidroksilleştirilerek etkisiz halde metabolize edilmektedir. Fenobarbital gibi birçok ilaç ve kimyasal maddelerin mikrozomal enzimleri ve sitokrom P-450 yapımına hızlandırdığı gösterilmiştir. (43)

Ayrıca bazı araştırmalarda (1) bazı orgenofosforlarda (Örn. Fosfotioat) kolinesterazı inhibe edenin bu madde değil, onun oksidasyon ürünlerinin olduğu gösterilmiştir. Organizmada oksidasyon ürünleride toksik etki göstermektedirler. Bizzat oksijen toksik potansiyelli bir maddedir ve toksitesi peroksitler oluşturması nedeniyledir. Burada oksijen önce (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oksijen anyonuna redüklemekte , aerobik koşullarda, ya (SÜPEROKSİT DİSMUTAZ) enzimi bunu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e dönüştürülebilir.





Mikrozomlarda Sitokrom P-450 Hidroksilaz  
Siklusunu



krom C tarafından redüklenir.



lasyon reaksiyonlarında  $O_2$ 'nin aktiflenmesinde  $[(O_2^-) \text{ bağılı Sit.P-450}]$  bir ara metabolit oluşturmaktadır. (43)

Birçok ilaç, karsinojen ve kimyasal maddenin hepatik mikrozomal oksidasyon sistemini stimüle ettiği gösterilmiştir. (Organofosforlar, hipnotikler, trankilizanlar, antihistaminikler, steroidler, anestetikler gibi) Morfolojik olarak hepatik endoplazma retikulumu proliferasyonu elektron mikroskopu ile de gösterilmiştir. Ayrıca hayvanlarda ilaca toleransın artması ile karaciğer mikrozomal protein yapımı arasında paralellik sap-



tanmıştır. Bunun nedenleri şu mekanizmalara dayandırılabilir.

Bu maddelerin

- 1- DNA stimülasyonu mRNA oluşumu ile ribozemlerde protein yapımını artırmaları
- 2- Genetik represörlerin etkilenmesi
- 3- Hepatik endoplazma retikulumu etkilenmesi
- 4- Enzim yapımının "Feed-back inhibisyon" la denetimini durdurması

yollarından biriyle olumsuz etki yaptıkları kabul edilebilir.

Ve bu mikrozomal enzim sistemlerin aşırı yapımının karaciğer ribozomlarının görevleri olan serum proteinleri ( Albumin, bazı globulin çeşitleri ) nin yapımının dolayısı ile serum kolinesteraz yapımını da aksatması sonucu inhibisyon yolu ile bu enzimin serum konsantrasyonunun düştüğü sanılmaktadır.

Bazı araştırmacıların izledikleri diğer karaciğer fonksiyon testlerindeki anormal değerleri saptayamamış olmamız ilginçtir. Ancak sıtma işçileri kan protein değerlerindeki düşüklük, ayrıca Ziraî Mücadele anber işçileri Timol bulanıklık testindeki yüksek değerler ve Gürzu köyü halkında, organofosfor konsantrasyonunun düşmesi sonucu ilk deneylerden 4 hafta sonra serum kolinesteraz düzeyinin normale yaklaşması bizimde enzimin karaciğerde sentezindeki bir azalmanın enzimin serum konsantrasyonu azalmasının sebebi olduğu görüşlerine katılmamıza neden oldu.

### ÖZET

" Organofosfor " başlığı altında toplanan toksik etkili insektisidlerin bölgemiz için büyük bir sorun oluşturmağa başlaması bizi bu konuyu incelemeye yöneltti.

Bu amaçla, insektisidlerle uğraşan Sıtma Savaş Başkanlığı sürveyanları, Zirai Mücadele Başkanlığı anbar işçileri ile Ziraat teknisyenleri gibi uygulayıcı olarak risk altında kalan değişik gruplarla, insektisid uygulaması nedeniyle risk altında kalmış olan Gürzu köyü halkından bir grubun serum kolinesteraz düzeylerini saptayıp, bazı karaciğer fonksiyon testleri uyguladık.

Sonuçta, riskin fazla olduğu koşullarda, serum kolinesteraz düzeyinin oldukça düştüğünü, koşulların düzelmesiyle enzim aktivitesinin yükseldiğini saptadık. Bazı gruplarda paralel olarak serum protein konsantrasyonunda düşme, timol değerlerinde yükselme gördük. Ve bulgularımızla literatürün uygunluğunu saptadıktan sonra bu enzim düşüklüğünün organofosforların karaciğerde kolinesteraz yapımını olumsuz etkilediği görüşüne katıldık.

Bu çalışma ile serum kolinesteraz düzeylerinin saptanması ile risk altındaki kişilerin durumlarını saptama açısından ve gerekenlerin dinlendirilmesi, ayrıca daha dikkatli çalışmalarını uyarısında bulunma bakımından yararlı olduğumuz kanısındayız.

LITERATUR

- 1- ACKERMANN, H.: Studies on the inhibition of of cholinesterase by phosphorothionates. Arch.Toxik,24: 325-31, 1969.
- 2- ALLES, G.A., R.C.: Cholinesterase in the blood of man. Journal of Biologically Chemistry. 133: 375-390 1940.
- 3- AUGUSTINSSON, K.B.: Cholinesterases : A study in comparative enzymology. Acta Physiologica, 15, Supplement 52 , 1- 182, 1948.
- 4- AUGUSTINSSON, K.B.: The normal variation of human blood cholinesterase activity. Acta Physiol Scand. 35:40-43, 1955.
- 5- AUGUSTINSSON, K.B.: Assay methods for cholinesterases. Methods of biochemical analysis, (edit: D.Glick): New York. Vol.5:1,1957.
- 6- AUGUSTINSSON, K.B., HOLMSTEDT, B.: Determination of blood samples dried on filter paper and its practical application scand J.Clin.Lab.Invest. 17,573, 1965.
- 7- BARNISTER, J., WHITTAKER, V.P., WIJESUNDERA, S.: The occurrence of homologues and acetylcholine ox spleen. Journal of Physiology. 115,55-71. 1951.
- 8- BARNES, J.M., HAYES, W.J.: Control of health hazards likely to arise from the use of organo-phosphorus insecticides in vector control. Bull.World Health organ. 16,41, 1957.



- 9- BIRKS, D.A., PRIOR, V.J., SILK, E., WHITTAKER, M.: Eciothiopate\_iodide treatment of glaucoma in pregnancy. Archives of Ophthalmology . 79, 283-285, 1962.
- 10- BROŠ, G. ve ark.: On cholinesterase activity in acute poisoning with parathion. Pharmazie. 23: 153-156, 1968.
- 11- BOURNE, J.G., COLLIER, H.O., SOMMERS, G.F.: Succinylcholine (Succinoylcholine): Muscle relaxant of short action. Lancet, 1225-1229, 1952.
- 12- BOVET, D., BOVET-NITTI, F., GUARINO, S., LONGO, V.G., MAROTTA, M.: Proprietà farmacodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica Rendiconti istituto superiore di Scienze, Roma, 12, 106; quoted in Biological Abstracts, 24, 3276-3283, 1949.
- 13- CALLAWAY, S., DAVIES, D.R., RUTLAND, J.P.: Blood cholinesterase Levels and range of personal variation in a healthy adult population. Brit. Med. J. 2: 812-815, 1951.
- 14- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., GRIFFITHS, W.J.: Single test-paper method the Clinical Determination of plasma Pseudocholinesterase. British Medical Journal, 14: 994, 1961.
- 15- CLITHEROW, J.W., MITCHEARD, M., HARPER, N.: The possible biological function of pseudocholinesterase. Nature, 199, 1000-1001, 1963
- 16- DALE, H.H.: The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics, 6, 147-190, 1914.
- 17- DAVIES, D.R., NICHOLLS, J.D.: A field test for the assay of human whole blood cholinesterase. Brit. Med. J. 1: 1337, 1955.
- 18- DICKHOFF, J. ve ark.: Behavior of serum cholinesterase activity and its relation to the serum picture in various kidney diseases in childhood. Deutsch Gesund. 23: 289-94, 1968.

- 19- ENGELHARDT, E., LOEWI, E.: Fermentative azetylcholins paltung im blut und ihre hemmung durch physostigmin. Archiv for experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 150:1-13. 1930.
- 20- EVANS, D.B., LEHMANN, H.: Pseudocholinesterase activity in liver transplantation. Lancet, 1: 1040-1044, 1971.
- 21- EVANS, F.T., GRAY, P.W.S., LEHMAN, H., SILK, E.: Sensivity to succinylcholine in relation to serum cholinesterase. Lancet 1: 1229-1230. 1952.
- 22- EVANS, F.T., GRAY, P.W.S., LEHMAN, H., SILK, E.: Effect of pseudocholinesterase level on action of succinylcholine in man. British Medical Journal. 1:136-138, 1953.
- 23- FORBAT, A. LE. MANN, H., SILK, E.: Prolanged apnoea following injection of succinyl dicholine. Lancet 2: 1067, 1953.
- 24- Frankel, S., Reitman, S., Sonnenwirth, Alex, C.: Gradwohl's Clinical Laboratory methods and diagnosis. Edit: by The C.V Mosby company 7. baska Vol. 1. 140-141, 1970 S. Louis.
- 25- GAGE, J.C.: Blood cholinesterase volues in early diagnosis of excersive exposure to phosphorus insecticides. Brit. Med. J. 1: 1370-5, 1955.
- 26- GAGE, J.C.: The significance of blood cholinesterase activating measurements, 15. Int. cong. on Occupational Health, Vienna, 1966.
- 27- GOEDDE, H.W., K. ALTLAND., K. BROSS.: Genetic und biochimie der pseudocholinesterasen. Deut. Med. Wochschr. 88:2510, 1963.
- 28- GOEDDE, H.W., BAITSCH, H.: On nomenclature of pseudocholinesterase polymorphism. Acta Genetica et Statistica Medica, 14, 366-369. 1964
- 29- GURTNER, T., KREUTZBERG, G., DOENICKE, A. : Comparative stu-

- dies on cholinesterase activity in serum and liver cells, Acta anasth. 7: 69, 1953.
- 30- HOLMSTEDT, B., SJÖQUIST, F.: Pharmacological properties of  $\gamma$ -aminobutyryl-cholin. A supposed inhibitory neurotransmitter. Biochemical Pharmacology, 3, 297-304. 1960.
- 31- HORLEIN, H.: Serum cholinesterase bei lungen tuberkulose. Tuberkulosarzt 4, 512-5, 1950.
- 32- HUNT, R., TAVEUX, R. de M.: On the physiological action of certain choline derivatives and new methods of detecting choline. British Med. J. 2: 1788-1791. 1906.
- 33- HUNT, A. H., LEHMANN, H.: Serum albumin pseudocholinesterase and transaminase in the assesment of liver function before and after venous shunt operations. Gut, 1, 303-311, 1960.
- 34- JAMIESON, D.: The function of true and pseudocholinesterase in the mammalian illium. Biochemical Pharmacology. 693-703. 1963.
- 35- KALOW, W., GENEST, K.: A method for the detection of atypical forms of human of serum cholinesterase. Determination of dibucain numbers. Biochem J. Canadian, 35: 339-346, 1957.
- 36- KALOW, W.: Cholinesterase Types. Biochemistry of human genetics, (edit: G. E. W. Wolstenholme and c. m. o'connor, London. 39-59, 1959.
- 37- KAUFMAN, L., LEHMAN, H., SILK, E: Suxamethonium apnoea in an infant: expression of familial pseudocholinesterase deficiency in there generations. Brit. M. S., 1: 166, 1960.
- 38- KOELLE, G. B.: Cytological distributions and physiological functions of cholinesterases. In cholinesterases and Anti-cholinesterase Agents, (edit: G. B. Koelle) Berlin. 187-298. 196



- 39- LEHMANN, H., SILK, E.: Succinylmonocholine. Brit. Med. J. 1: 767-768. 1953.
- 40- LIDDELL, J., LEHMANN, H., DAVIES, D., SHARIF, A.: Physical separation of pseudocholinesterase variants in human serum. Lancet, 463-464. 1962.
- 41- LIDDELL, J., NEWMAN, G.E., BROWN, D.F.: A pseudocholinesterase variant in human tissues. Nature, 198, 1090-1091. 1963.
- 42- LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der herznervenzirkung. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 189, 239-242. 1921.
- 43- MARTIN, D.W., MAYES, P.A., RODWELL, V.W.: Harper's Biochemistry Lange Med. publ. 18. baskı. California. 128-129. 1981.
- 44- Mc ARDLE.: The serum cholinesterase in Juandice and diseases of the liver. Quart. J. Med. 33:107, 1940.
- 45- MENDEL, B., MUNDELL, D.B.: Studies on cholinesterase II. A method for the purification of a pseudocholinesterase from dog pancreas. Biochemical J. 37:64-66. 1943.
- 46- MENDEL, B., MUNDELL, D.B., RUDNEY, H.: Studies on cholinesterase III. Specific test for true cholinesterase and pseudocholinesterase. Biochemical J. 37:473-476, 1943.
- 47- MENDEL, B., RUDNEY, H.: Studies on cholinesterase, I. Cholinesterase and pseudocholinesterase. Biochemical J. 37:59-63. 1943.
- 48- MOTULSKY, A.G.: Pharmacogenetics. In progress in Medical Genetics, Vol. III, Grune and Stratton, New York, 1964.
- 49- HACHMANSOHN, D., HESTRIN, S., VORIPATIEFF, H.: Enzymatic synthesis of a compound with acetylcholin like biological activity. J. of Biological Chemistry 180.875-877, 1949.

- 50- ORD, M.G., THOMPSON, R.H.S.: Pseudocholinesterase activity in the central nervous system. *Biochemical J.* 51, 245-251, 1952.
- 51- SANDIFER, S.H., ve ark.: Asetylcholinesterase. *Prog. Clin. Biol. Res.* 5: 3001-11, 1976.
- 52- SILK, E., KING, J., WHITTAKER, M.: Assay of cholinesterase in clinical chemistry. *Ann. of. cli. Biochem.* 16: 57-75, 1979.
- 53- SIMON, N.M., GRECO, F., DIETZ, A.A., RUBINSTEIN, H.M.: Serum cholinesterase deficiency in renal failure. *Trans. Amer. Soc. Artif. int. Organs.* XV: 328-332, 1969.
- 54- STEDMAN, E., STEDMAN, E.: Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action, III. The inhibitory action of certain synthetic urethanes on the activity of liver esterase. *Biochemical J.* 25, 1147-1167. 1931.
- 55- STEDMAN, E., STEDMAN, E., EASSON, L.H.: Cholinesterase. An enzyme present in the blood serum of the horse. *Biochem. J.* 26, 2056-2066. 1932.
- 56- SURGENAR, D.M., ELLIS, D.: Preparation and properties of serum and plasma proteins. Plasma cholinesterase. *J. AM. Chem. Soc.*, 76: 6049, 1954.
- 57- SVENSMARK, O.: Human serum cholinesterase as a sialo-protein. *Acta physiol. Scand.* 52: 267, 1961.
- 58- WETSTON, H.J., LAMOTTA, R.V.: The clinical stability of serum cholinesterase activity. *Clin. Chem.* 11: 653-7, 1955.
- 59- WITTER, R.F.: Measurement of blood cholinesterase. *Arch. Environ. Healt* 6, 537. 1957.
- 60- WOLFSIE, J.H.: Blood cholinesterase activity. *A.M.A. Arch. Ind.* 16, 403. 1957.

- 61- VELICANGİL, S.: Bioloji tıp ve eczacılık bilimlerinde istatistik metodları, Formül Matbaası. İstanbul.200-206. 1979.
- 62- YENSON,M.: Klinik Biyokimya Laboratuar Çalışmaları, İstan. Üni.Yayın.5. baskı. 281-282, 1982.
- 63- YENSON,M.: Klinik Biyokimya Laboratuar Çalışmaları, İstan. Üni. Yayını.5.baskı. 302, 1982.
- 64- YENSON,M.: Klinik Biyokimya Laboratuar Çalışmaları, İstan. Üni. Yayını 5. baskı 453. 1982.