

ภาวะการพร่องทางพันธุกรรมของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส

Hereditary deficiency of butyrylcholinesterase enzyme

เบญจลักษณ์ ทองช่วย¹

Benchaluk Thongchuai¹

บทคัดย่อ

บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส (butyrylcholinesterase; BChE) เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในการวินิจฉัยและรักษาโรค นอกเหนือจากการใช้เป็นตัวชี้ในการติดตามการได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชแล้ว ยังมีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมยาสลบอีกด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ หรือเกิดภาวะการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสจะมีพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดพิษค่อนข้างรุนแรงและซับซ้อน ทำให้การรักษายากขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ซึ่งมีรายงานพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสของประชากรหลายประเทศในทวีปเอเชีย ประกอบกับการศึกษาความผิดปกติของเอนไซม์ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสในประเทศไทยยังไม่เป็นที่แพร่หลาย แต่เนื่องจากการพร่องเอนไซม์ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสตั้งแต่กำเนิดอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นการศึกษาความผิดปกติของระดับเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสกลุ่มประชากรในประเทศไทย เพื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ในแง่ของอุบัติการณ์ และนำไปสู่การศึกษาเชิงลึกในระดับโมเลกุลและสารพันธุกรรมต่อไปนั้นจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งทั้งต่อผู้ป่วยและแพทย์ที่ทำการรักษา

คำสำคัญ: เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส, ยาสลบ, ภาวะพร่องของเอนไซม์, สารเคมีกำจัดศัตรูพืช

Abstract

Butyrylcholinesterase (BChE) is an important enzyme in clinical applications. Moreover, it is an indicator for pesticide intoxication and plays an important role in metabolism of anaesthesia drugs. The patients with inhibited butyrylcholinesterase activity exhibit severe complications and complicated pathophysiology leading to difficulty in treatment and high mortality rate. More recently, it has been postulated that abnormal genetics involved hereditary deficiency of butyrylcholinesterase enzymes in many Asian population. In addition, the studies of butyrylcholinesterase disorders in Thailand are rare. Since, hereditary butyrylcholinesterase deficiency are life-threatening, the study of these abnormalities in Thai population might lead to clinical applications including incident prediction and advanced molecular and genetic investigation. These provide the advantages in clinical management for both patients and physicians.

Keywords: Butyrylcholinesterase, anaesthesia drug, hereditary deficiency, pesticides

¹ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา จ.พะเยา 56000

¹ School of Allied Health Sciences, University of Phayao, Phayao Province 56000

E-mail: b_apple1@hotmail.com

Received: 9 July 2012; Accepted: 1 April 2013

บทนำ

บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอส butyrylcholinesterase (BChE; EC 3.1.1.8) เรียกทั่วไปว่า serum หรือ pseudocholinesterase เป็น เอนไซม์ที่มีโครงสร้างแบบ tetrameric glycoprotein มีมวลโมเลกุลประมาณ 340,000 [1] แหล่งของการสังเคราะห์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสเกิดขึ้นที่ตับ และขนส่งไปสู่เยื่อบุผนังลำไส้ พลาสมา และสมองส่วน white matter ซึ่งไม่พบเอนไซม์นี้ในเม็ดเลือดแดง หน้าที่ของบิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสนั้นยังไม่ชัดเจนนัก [2] โดยหลักแล้วพบว่าเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสสามารถไฮโดรไลซิส สารพวกโคลีนเอสเทอร์ และบิวทิลโคลีน แต่จากการศึกษาหลายปีที่ผ่านมาพบว่าบิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสอาจมีหน้าที่หลายแบบ ได้แก่ บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันและไลโปโปรตีน และยังมีส่วนสำคัญในการควบคุม free choline และป้องกันการสะสมของบิวทิลโคลีนอีกด้วย

นอกจากนี้ยังมีส่วนในการเจริญเติบโตและมีส่วนในการเกิดมะเร็ง ทั้งนี้เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการกำจัดสารพิษและกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาบางชนิด ซึ่งในกรณีนี้เอง เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสอาจถูกยับยั้งได้โดยยาในกลุ่ม anticholinesterase บางชนิด เช่น neostigmine และ pyridostigmine หรืออาจถูกยับยั้งการทำงานโดยสารเคมีกำจัดศัตรูพืชในกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต เช่น พาราไรออน เป็นต้น ซึ่งการตอบสนองต่อสารพิษ โดยการลดลงของเอนไซม์ บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสอย่างรวดเร็วนี้เอง จึงถูกนำมาใช้เพื่อเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงภาวะการได้รับสารพิษกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต หน้าที่ของบิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในกลุ่มของยาสลบ เช่น procain หรือแม้แต่ทำหน้าที่ ไฮโดรไลซิสยา ในกลุ่มคลายกล้ามเนื้อ เช่น succinylcholine และ mivacurium [3, 4]

เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสจะทำหน้าที่เมตาบอลิซึมตัวยา succinylcholine ให้เหลือตัวยาในระดับที่เหมาะสมก่อนที่จะไปออกฤทธิ์ที่ neuromuscular junction [2] ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสลดลง หรือ low activity จะก่อให้เกิด

prolonged depolarization ที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยหยุดหายใจได้เป็นระยะเวลา 2-3 ชั่วโมง [3, 5, 6] ระดับของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสที่ลดลงอาจมีสาเหตุหลายประการทั้งจากโรคต่างๆ อายุ การได้รับยาบางชนิด และจากพันธุกรรม เป็นต้น [7]

ในบทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมการศึกษาวิจัยถึงบทบาทและความสำคัญของภาวะการพร่องทางพันธุกรรมของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอส ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าจะทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตหากผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มยาสลบหรือยาคลายกล้ามเนื้อ โดยที่ผู้ป่วยไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ หากไม่ได้รับยาคลายกล้ามเนื้อมาก่อน อีกทั้งสาเหตุของการเกิดความผิดปกตินี้มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งเป็นมาตั้งแต่กำเนิด และมีรายงานและงานวิจัยความผิดปกตินี้ในหลายประเทศแถบเอเชีย และอีกทั้งยังไม่มีรายงานความผิดปกตินี้ในประเทศไทย ซึ่งเป็นที่น่าสนใจต่อการต่อยอดในการศึกษาความผิดปกตินี้ในกลุ่มประชากรของไทยต่อไปในอนาคต เพื่อค้นหาสาเหตุของความผิดปกติในกลุ่มประชากรไทย และเป็นแนวทางการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องต่อไป

เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสและการเมแทบอลิซึมยา

บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสจัดเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยา โดยจะไฮโดรไลซิสตัวยาในกลุ่มของยาคลายกล้ามเนื้อ อาทิเช่น suxamethonium และ mivacurium หรือแม้กระทั่งยาเสพติดบางชนิดเช่น โคเคนและฝิ่น [1] ภาวะการพร่องเอนไซม์ชนิดนี้พบได้มากขึ้น และเป็นปัญหาในการเกิดการหยุดหายใจเป็นเวลานานและก่อให้เกิดการเป็นอัมพาตของกล้ามเนื้อตามมา จากรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม muscle relaxant และพบว่ามีอาการฟื้นตัวช้ากว่าปกตินั้น ปรากฏการณ์นี้อาจเกี่ยวข้องกันกับการมีระดับ บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสที่ลดลง มีการศึกษาทางคลินิกที่น่าสนใจเกี่ยวกับการลดลงของระดับเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอร์เอสอันเนื่องมาจากสาเหตุของการทำงานที่ผิดปกติของตับ โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องอาจมีได้หลายสาเหตุได้แก่

การเป็นโรคเรื้อรัง เช่น โรคไตวาย ขาดสารอาหารเรื้อรัง และโรคเมเร็ง [8]

นอกจากนี้ยังอาจมีสาเหตุมาจากลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ ช่วงอายุและการตั้งครรภ์ [9] หรือการได้รับยาบางชนิดเช่น neostigmine และการได้รับสารพิษในกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต ในเบื้องต้น สาเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งอาจมาจากพันธุกรรม [3, 8, 10] ซึ่งส่งผลกระทบต่อเอนไซม์ และเป็นสาเหตุที่น่าสนใจที่จะศึกษาขยายผลต่อไป มีรายงานจากกรณีศึกษาในผู้ที่ได้รับยา mivacurium ซึ่งเป็นตัวยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม short-acting neuromuscular blocking มีรายงานความผิดปกติจากกรณีศึกษาในผู้ป่วยชาวตุรกี ทั้งเพศชายและหญิงรวมทั้งหมด 4 ราย ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะการพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส พบว่าผู้ป่วยนั้นหยุดหายใจหลังการได้รับยากลุ่มนี้ [11]

สำหรับใช้ในการผ่าตัดในระยะเวลาสั้นๆ ยานี้จะถูกไฮโดรไลซิสโดยเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีปริมาณของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสที่ไม่ปกติ ก็จะไปสู่การเกิดการหยุดหายใจเป็นเวลานานจนเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ [10] มีรายงานกรณีศึกษาจากหลายแหล่งที่พบว่าความผิดปกติของการสร้างเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสนั้นมีอิทธิพลมาจากพันธุกรรม ซึ่งมีการรายงานการพบความผิดปกติแบบ Hereditary ChE deficiency ครั้งแรกในปี 1953 โดย Forbet และคณะ [12] ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา succinylcholine การแสดงออกของ silent phenotype นั้นพบว่า ผู้ป่วยจะมีระดับบิวทิลโคลีนเอสเทอเรสในระดับต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 2 ของระดับปกติ) [13] และส่งผลให้การไฮโดรไลซิสตัวยาไม่ดีเท่าที่ควร ก่อให้เกิด prolong response ต่อ succinylcholine และส่งผลให้ผู้ป่วยหยุดหายใจเป็นเวลานาน

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาความผิดปกติของเอนไซม์นี้ในแถบเอเชียหลายประเทศ เช่น อิหร่าน อินเดีย ญี่ปุ่น และจีน ซึ่งผลการศึกษานั้นพบความหลากหลายทางพันธุกรรมเกี่ยวกับยีนที่ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ และยังพบอุบัติการณ์ของความผิดปกติแตกต่างกันไปอีกด้วย [14 - 17]

การพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสแต่กำเนิด

บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสสร้างขึ้นจากยีนที่อยู่บนแขนข้างยาว ของโครโมโซมคู่ที่ 3 ตำแหน่ง 3q26 ซึ่งมีขนาดยาวประมาณ 73 kb ซึ่งประกอบไปด้วย exons 4 จุด และ introns 3 จุด ซึ่ง BChE gene จะสร้าง BChE subunit ซึ่งจะเป็นส่วนประกอบสำคัญที่จะทำให้เกิด enzyme activity ซึ่ง exon ตำแหน่งที่ 2 นั้นสามารถสร้าง BChE subunit ได้มากถึงร้อยละ 83 ซึ่งรวมถึงตำแหน่งที่เป็น active site (esteratic) ของเอนไซม์ ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 198 ความหลากหลายของบิวทิลโคลีนเอสเทอเรสนั้น อาจแสดงออกได้หลายฟีโนไทป์ ซึ่งควบคุมโดยอัลลีล [3]

ลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสได้มีการอธิบายเป็นครั้งแรกในปี 1952 โดย Bourn และถัดมาในปี 1953 โดย Froebet โดยที่ตำแหน่ง locus E_1 นั้นมีการควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสหลายลักษณะ สรุปจีโนไทป์ได้ 4 แบบ ได้แก่ E_1^u (usual) E_1^a (atypical) E_1^f (fluoride resistant) และ E_1^s (silent, not producing activity of cholinesterase) ซึ่งอัลลีลทั้ง 4 นี้ สามารถแสดงจีโนไทป์ที่แตกต่างกันออกไปได้กว่า 10 แบบ ที่ locus E_1 [18] Saliday และคณะ แจกแจงความผิดปกติทางพันธุกรรมเนื่องจากภาวะพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสว่าเป็นความผิดปกติที่เกิดแบบ autosomal recessive [19]

Kalow และ Genest ได้แบ่งฟีโนไทป์ของเอนไซม์โคลีนเอสเทอเรส โดยอาศัยร้อยละของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์จาก dibucaine ซึ่งเป็นที่ทราบกันอีกชื่อหนึ่งว่า dibucaine number (DN) โดยในรายที่มีค่า DN สูง จะจัดอยู่ในกลุ่มฟีโนไทป์แบบ U (usual) ส่วนในรายที่มีค่า DN ต่ำจะจัดอยู่ในกลุ่มฟีโนไทป์แบบ A (atypical or dibucaine resistance) และรายที่มีค่า DN ปานกลาง (ประมาณ 60) จะจัดอยู่ในกลุ่มฟีโนไทป์แบบ I (intermediate) ดังนั้นผู้ที่ฟีโนไทป์แบบ U จัดเป็น homozygous E_1^u ส่วนผู้ที่ฟีโนไทป์แบบ A จัดเป็น homozygous E_1^a และผู้ที่ฟีโนไทป์แบบ I จัดเป็น homozygous E_1^u E_1^a ทั้งนี้จากหลักการของ

การใช้ DN มาเป็นเกณฑ์ทำให้สามารถวินิจฉัยฟีโนไทป์ได้อีกกว่า 10 แบบ [20]

Nixon และคณะ ได้ทำการรายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่เป็น inherited deficiency of pseudocholinesterase พบว่าเมื่อศึกษาระดับเอนไซม์ของคนในครอบครัว ซึ่งประกอบไปด้วยบิดา และพี่ชายอีก 2 คน อธิบายได้ว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นมีผลเกี่ยวกับคนในครอบครัว โดยพบว่าคนในครอบครัวมีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ heterozygous จำนวน 1 คน และ normal homozygous จำนวน 2 คน [21]

Sudo และคณะ ทำการศึกษาในชาวญี่ปุ่นจำนวน 3 ราย โดยกลุ่มประชากรที่ศึกษามีลักษณะที่เป็น silent phenotype จากผลการศึกษาพบว่า มี 1 รายที่เกิด mutation 2 จุด แบบ heterozygous โดยจุดแรกเกิดการ mutation จาก GGA (Gly) ไปเป็น CGA (Arg) ที่ codon 365 (G365R) และจุดที่ 2 เกิดการ mutation จาก CAA (Gln) ไปเป็น TAA (Ter) ที่ codon 119 (Q119X) ส่วน 2 รายที่เหลือ มีลักษณะเป็นแบบ homozygous mutation 2 จุด โดยจุดแรกเกิดการ mutation จาก GCT (Arg) ไปเป็น TGT (Cys) ที่ codon 515 (R515C) และจุดที่ 2 เกิดการ mutation จาก GGA (Gly) ไปเป็น CGA (Arg) ที่ codon 365 (G365R) [15]

มีรายงานการศึกษา BChE gene ของผู้ป่วยชาวจีน 2 ราย ที่เอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสไม่มี activity โดยมีการตรวจกรอง การเกิด mutation ของ BChE gene โดยเทคนิค polymerase chain reaction และ direct DNA sequencing พบว่ามีการเกิด mutation ในผู้ป่วย คือ F474L และเกิด insertion ของ adenine ระหว่างนิวคลีโอไทด์ ตำแหน่งที่ 395 และ 396 ซึ่งข้อมูลที่ได้จะใช้ในการศึกษาคนในครอบครัวเพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเป็นพาหะหรือไม่ต่อไป [16]

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษา BChE phenotypes เพื่อคะแนนความเสี่ยงของการเกิด prolonged apnea ในผู้ที่ได้รับยา succinylcholine โดยศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครในฝั่งตะวันตกของประเทศอิหร่านที่มีสุขภาพแข็งแรง โดยได้ทำการทดสอบความถี่ BChE phenotypes ทั้งหมด 9 แบบ ในอาสาสมัครจำนวน 1,548 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 816 ราย และเพศหญิง 732 ราย ซึ่งการศึกษาความถี่ของ BChE phenotypes

นั้นจะใช้วิธีตรวจวิเคราะห์ BChE activity และใช้ inhibition with dibucaine, fluoride และ Ro2-0683 ผลการศึกษาพบว่าความถี่ของอัลลีล ทั้ง 4 คือ U, A, F, S เป็น 0.9826, 0.0165, 0.008 และ 0.001 ตามลำดับสำหรับความถี่ของฟีโนไทป์ พบว่าเป็น normal phenotype (UU) ร้อยละ 95.5 และ moderate sensitive ต่อ succinylcholine (UA, US, UF) ร้อยละ 39 และเป็นแบบ hypersensitive ต่อ succinylcholine (AA, AF, AS, FF, SS) ร้อยละ 0.58 ซึ่งสรุปว่าในประชากรอิหร่านตะวันตกมีความไวต่อ succinylcholine ในระดับปานกลางเมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มอื่น ๆ [13] Souza และคณะรายงานความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกันกับการเกิด silent BChE ซึ่งอาจเกิดจากการเกิด mutation ที่หลากหลาย ซึ่งประกอบด้วย frame shift mutation, deletions, substitutions, insertions of alu repeats และ mutation ที่เป็นผลมาจาก intron/ exon splicing เป็นต้น [22]

Mona และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส จำนวน 2 ราย พบว่ามีลักษณะของการกลายพันธุ์ของ butyrylcholinesterase gene (BChE gene) โดยตรวจพบว่ามีความถี่ของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสต่ำกว่าปกติ และผู้ป่วยหยุดหายใจหลังจากที่ได้รับยา succinylcholine และพบว่ามีอาการกลายพันธุ์ 3 แบบ ได้แก่ BChE*FS126, BChE I3E4-14C และ BChE*328D [23]

มีรายงานสถิติการเกิด silent phenotype ของ human BChE พบว่าในแถบยุโรปและอเมริกามีโอกาสเกิดได้ 1 ใน ประชากร 100,000 คน แต่กลับพบว่ามีค่าที่เพิ่มขึ้นในประชากรแถบอินเดีย ซึ่งพบได้ถึง 1 ใน 24 คน [17] ในกลุ่มคนผิวขาวมักพบการแสดงออกแบบ heterozygotes ร่วมกันกับการมี 1 ยีนที่ปกติ หรือ ผิดปกติ ในความถี่ 1 ใน 25 คน สำหรับการเกิดการแสดงออกแบบ homozygotes นั้น แสดงร่วมกับลักษณะของการมี atypical gene พบได้ที่มีความถี่ 1 ใน 2,500 คน [24, 25, 26]

นอกจากนี้มีการศึกษาที่ใช้สัตว์ทดลองคือหนูถีบจักรเป็นแบบจำลองภาวะพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส โดยมีการเหนี่ยวนำทำให้ BChE gene ในสัตว์ทดลองเกิดเป็น homozygous pseudocholinesterase

deficiency (BChE^{-/-}) จากนั้นทำการให้น้ำสลบแก่หนูถีบจักร พบว่าเกิดการหยุดหายใจเป็นระยะเวลานานเช่นเดียวกันกับที่เกิดในมนุษย์ ทั้งนี้การศึกษาโดยใช้สัตว์ทดลองเป็นแบบจำลองสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาฤทธิ์ของยาน้ำสลบกลุ่มอื่นๆ ต่อไปในอนาคตได้อีกด้วย [27]

ในขั้นตอนของการตรวจวิเคราะห์ปริมาณเอนไซม์นั้น หากไม่ได้เก็บตัวอย่างเลือดในช่วงแรกของการเกิดพยาธิสภาพ หรือตัวอย่างเลือดไม่ได้รับการแช่เย็นและตรวจในทันทีที่เก็บตัวอย่างเลือด อาจตรวจพบว่าระดับของเอนไซม์ปกติได้ ผลที่ตรวจได้จึงไม่สัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกและไม่ช่วยการวินิจฉัยข้อพึงระวังอีกประการคือ ระดับปกติของแต่ละห้องปฏิบัติการไม่เท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นกับรายละเอียดของวิธีการตรวจของห้องปฏิบัติการแต่ละแห่ง

ฉะนั้นก่อนการแปลผลทางห้องปฏิบัติการทุกครั้งจะต้องตรวจสอบค่าปกติของห้องปฏิบัติการนั้นเสมอ อีกทั้งยังมีข้อเสียคือเอนไซม์จะสลายตัวได้เร็วเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นมากกว่า 25 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามสิ่งส่งตรวจที่ดีที่สุดไม่ว่าจะเป็นเลือดครบส่วนหรือพลาสมา ควรที่จะนำส่งทางห้องปฏิบัติการและทำการวิเคราะห์สิ่งส่งตรวจทันที หรือเก็บไว้ในอุณหภูมิที่เหมาะสมเพื่อลดปัจจัยที่ผลต่อระดับเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส ดังนั้นสามารถนำข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางในการแก้ปัญหาที่เกิดจากการส่งสิ่งส่งตรวจที่ล่าช้าได้ รวมไปถึงอุณหภูมิและสารกันเลือดแข็งที่เหมาะสมในการเก็บสิ่งส่งตรวจทำให้เอนไซม์ไม่เสียสภาพไป ซึ่งนำไปสู่การตรวจวิเคราะห์และการวินิจฉัยที่ถูกต้องและน่าเชื่อถือ

จากรายงานการพบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสที่เกิดขึ้นในกลุ่มประชากรแถบเอเชียเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรแถบยุโรปนั้น แสดงให้เห็นได้ว่าประชากรแถบเอเชียมีแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์นี้ได้ค่อนข้างสูง สำหรับกลุ่มประชากรในประเทศไทยยังคงต้องมีการศึกษาในระดับยีน เพื่อความผิดปกติเชิงลึกของสารพันธุกรรมในกลุ่ม อันจะส่งผลทำให้ระดับเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสมี

ระดับต่ำแต่กำเนิด ทั้งนี้เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาและหาแนวทางในการรักษาทางการแพทย์ต่อไป

อย่างไรก็ตามการพร่องเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสนั้นมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งจะส่งผลกระทบต่อในการเมตาบอลิซึมยาในกลุ่มยาสลบและทำให้เกิดการหยุดหายใจเป็นเวลานานและตามมาด้วยการเกิดอัมพาตของระบบหายใจสำหรับความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นนั้นพบได้หลายแบบ ซึ่งแต่ละแบบล้วนแต่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในการให้ยาสลบทั้งสิ้น นอกจากนี้ควรจะต้องพิจารณาภาวะแวดล้อมอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับโดยตรงเช่น การได้รับยาบางชนิดที่ส่งผลการทำงานของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสโดยตรงอีกด้วย ดังนั้นการให้การดูแลผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะการซักประวัติครอบครัวและตัวผู้ป่วยเองเพื่อให้ได้ข้อมูลพื้นฐานที่จะนำมาใช้ประกอบการวินิจฉัยและการรักษาอย่างระมัดระวังเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Manoharan I, Wieseler S, Layer PG, Lockridge O, Boopathy R. Naturally occurring mutation Leu370Pro of human butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. Pharmacogenet Genomics. 2006; 16: 461-468.
2. Manoharan I, Boopathy R, Darvesh S., Lockridge O. A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. Clin Chim Acta. 2007; 378: 128-135.
3. Dell DD, Kehoe C. Plasma cholinesterase deficiency. J Perianesth Nurs. 1996; 11(5): 304-308.
4. Meakin HG. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. CEACCP. 2007; 7: 143-147.

5. Liddell J, Lehmann H, Silk E. A 'silent' pseudo-cholinesterase gene. *Nature*. 1962; 193: 561-562
6. Hodgkin, W., Giblett, ER., Levine, H., Bauer, W., Motulsky, AG. Complete pseudocholinesterase deficiency: genetic and immunologic characterization. *J Clin Invest*. 1965; 44: 486-493.
7. Ama T, Bounmythavong S, Blaze J, Weismann M, Marienau SM, Nicholson TW. Implications of Pharmacogenomics for Anesthesia Providers. *AANA J*. 2010; 78(5): 393-399.
8. Mariorana A, Roach BR. Heterozygous pseudocholinesterase deficiency: A case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61: 845-847.
9. Robertson SG. Serumcholinesterase deficiency II : pregnancy. *Br. J. Anaesth*. 1966; 38 (5): 361-369.
10. Adebayo IG, Williams J, Healy S. Pseudocholinesterase polymorphism in an Irish population. *Eur J Intern Med*. 2005; 16: 492-495.
11. Zavorotnyy M, Zwanzger P. Prolonged apnea during electroconvulsive therapy in monozygotic twins: case reports. Zavorotnyy and Zwanzger *Annals of General Psychiatry*. 2011: 1-2.
12. Niazi A, Fcarcsi, MB, Leonard EI, O'Kelly B. Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition - induced pseudocholinesterase deficiency. *J Clin Anesth*. 2004; 16: 40-42.
13. Forbat A, Lehmann H, Silk E. Prolonged apnea following injection of succinylcholine. *Lancet*. 1953; 2: 1067-1068.
14. Rubinstein HM, Dietz AA, Hodges LK, Lubrano T, Czebotar V. Silent cholinesterase gene: Variation in the properties of serum enzyme in apparent hoozygotes. *J Clin Inv*. 1970; 49: 479-486.
15. Sudo K, Maekawa M, Kanno T, Akizuki S, Magara T. Three different point mutation in the butyrylcholinesterase gene of three Japanese subjects with a silent phenotype: Possible Japanese type alleles. *Clin Biochem*. 1996; 29: 165-169.
16. Chan, OA, Lam C, Tog S, Tung MC, Yung K, Chan Y, Au K, Yuen Y, Hung C, Shek C. Novel mutations in the BCHE gene in patients whit no butyrylcholinesterase activity. *Clin Chim Acta*. 2005; 351: 155-159.
17. Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Kharazi H, Tavailani H, Aminiani M, Kiani A, Vaisi-Raygani A, Pourmotabbed T. Determination of butyrylcholinesterase (BchE) phenotypes to predict the risk of prolonged apnea in persons receiving succinylcholine in the healty population of western Iran. *Clin Chem*. 2007; 40: 629-633.
18. Primo-Pramo SL, Bartels CF, Wiersema B, Van der Spek AF, Innis JW, La Du, BN. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 52-64.
19. Soliday KF, Conley PY, Henker R. Pseudocholinesterase Deficiency : A Comprehensive Review of Genetic, Acquired, and Drug Influences. *AANA J*. 2010; 78(4):313-320.
20. Kalow W, Genest K. A medthod for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase: Determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem*. 1957; 35: 339.
21. Nixon CJ, Thiieel JC. Apnea due to inheritance of atypical pseudocholinesterase. *Can Md Ass*. 1964; 90: 1125-1127.

22. Souza RL, Mikami LR, Maegawa RO, Chautard - Freire - Maia EA. Four new mutations in the BCHE gene of human butyrylcholinesterase in a Brazilian blood donor sample. *Mol Genet Metab.* 2005; 84: 349-353.
23. Gatke M, Bundgaard RJ, Viby-Mogensen J. Two novel mutations in the BCHE gene in patients with prolonged duration of action of mivacurium or succinylcholine during anaesthesia. *Pharmacogenet Genomics.* 2007: 995-999.
24. Lubin AH, Garry PJ, Owen GM. Sex and population difference in the incidence of a plasma cholinesterase variant. *Science.* 1971; 173: 161-164.
25. Steegmuller H. On the geographical distribution of pseudocholinesterase variants. *Humangenetik.* 1975; 26: 167-185.
26. Goodall R. Cholinesterase heterogeneity: pharmacogenetic models and clinical implications. *Cur Anesth & Critical Care.* 2004; 15: 29-35.
27. Li B, Duysen G, Carison M, Lockeridge O. The Butyrylcholinesterase Knockout Mouse as a model for Human Butyrylcholinesterase deficiency. *JEPT.* 2012; 324(3). 1146-1154.