

การศึกษาหาระดับไฮสปีนเอสเทอเรสในเลือดของคนปกติ เปรียบเทียบกับคนที่ได้รับยา
ฆ่าแมลงพวกออกแกโนฟอสเฟต และคนที่ เป็นโรคบางชนิดในประเทศไทย

นางสุพัตรา ศรีไชยรัตน์



วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2523

ศูนย์วิทยทรัพยากร
005916
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STUDIES ON BLOOD CHOLINESTERASE ACTIVITY IN NORMAL SUBJECTS COMPARED
WITH THE ORGANOPHOSPHATE INSECTICIDE EXPOSURES AND PATIENTS
WITH SOME DISEASES IN THAILAND

MRS. SUPATRA SRICHAIRAT

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS

FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY

DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY

GRADUATE SCHOOL

CHULALONGKORN UNIVERSITY

1980

ศูนย์วิทยุทันตวิทยา
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาหาระดับไอลินเอสเทอร์ในเลือดของคนปกติ เปรียบเทียบกับคนที่ได้รับยาฆ่าแมลงพวกออกแกโนฟอสเฟต และคนที่ เป็นโรคบางชนิดในประเทศไทย
ชื่อนิสิต	นางสุพิศรา ศรีไชยรัตน์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุวิทย์ อารีกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์อารี สุขประเสริฐ
ภาควิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2523



บทคัดย่อ

ไอลินเอสเทอร์ เป็นเอ็นไซม์ชนิดหนึ่งซึ่งไฮโดรลีสไอลินเอสเทอร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอะเซทิลไอลินเอสเทอร์ ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทของระบบประสาทพาราซิมพาธิค ไอลินเอสเทอร์มีอยู่ 2 ชนิด คือ อะเซทิลไอลินเอสเทอร์ ซึ่งพบเป็นจำนวนมากในเม็ดเลือดแดง และยูโตไอลินเอสเทอร์ หรือไอลินเอสเทอร์ ซึ่งพบในซีรัม

ได้ทำการศึกษาหาปริมาณไอลินเอสเทอร์ในเม็ดเลือดแดง และซีรัมของคนไทยที่มาบริจาตโลหิตที่สถานเสาวภา 100 คน, คนงานในโรงงานยาฆ่าแมลง 58 คน, ผู้ป่วยที่กินยาฆ่าแมลง 11 ราย, ผู้ป่วยโรคตับอักเสบ 35 คน, ผู้ป่วยโรคมาเลเรีย 57 คน, ผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดเบต้า-ซี 30 ราย, ฮีโมโกลบิน-เอช 8 ราย, ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด 17 ราย, สตรีมีครรภ์ 30 คน และสายสะดือเด็กที่คลอดครบกำหนด 24 คน

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของไอลินเอสเทอร์เอ็นไซม์ในซีรัมและเม็ดเลือดแดงของผู้ที่บริจาตโลหิต เท่ากับ 3.07 ± 0.71 หน่วยสากล และ 21.28 ± 3.45 หน่วยสากล ตามลำดับ ระดับเอ็นไซม์ไอลินเอสเทอร์ในซีรัม และเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย และผู้หญิงไม่แตกต่างกัน

ระดับของไอลินเอสเทอร์ในซีรัมของคนงานในโรงงานยาฆ่าแมลงต่ำกว่าค่าปกติ แต่ค่าเฉลี่ยของไอลินเอสเทอร์ในเม็ดเลือดแดงของคนงานไม่แตกต่างจากคนปกติ นอกจากนี้

นี้ยังไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างระยะเวลาที่ทำงานในโรงงาน กับระดับเอ็นไซม์โกลบินเอสเทอเรส ทั้งในซีรัม และเม็ดเลือดแดง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฆ่าแมลงเป็นจำนวนมากในครั้งเดียว จะมีระดับเอ็นไซม์ลดต่ำลงอย่างมาก ทั้งในเม็ดเลือดแดง และในซีรัม

ระดับโกลบินเอสเทอเรสในซีรัมของผู้ป่วยโรคตับอักเสบต่ำกว่าค่าปกติอย่างเห็นได้ชัด ระดับโกลบินเอสเทอเรสกลับคืนสู่สภาพปกติอย่างรวดเร็วภายใน 4-5 สัปดาห์ ระดับเอ็นไซม์โกลบินเอสเทอเรสในซีรัมผู้ป่วยโรคมาเลเรียลดต่ำกว่าปกติ และเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนถึงระดับปกติภายใน 4 สัปดาห์เช่นกัน

ผลการศึกษาในผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี และอีโมโกลบิน-เอช พบว่า ระดับเอ็นไซม์ในซีรัมลดต่ำลงอย่างเห็นได้ชัดในขณะที่เอ็นไซม์ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเหล่านี้กลับสูงกว่าค่าปกติ ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับโกลบินเอสเทอเรสในซีรัม และเม็ดเลือดแดงจากค่าปกติ

ในสตรีมีครรภ์ทั้ง 3 ระยะ คือ ระยะแรก, ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ของการตั้งครรภ์ มีระดับเอ็นไซม์โกลบินเอสเทอเรสในเลือด และซีรัมต่ำกว่าค่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณของเอ็นไซม์โกลบินเอสเทอเรสในซีรัมของสายสะดือทารกไม่มีความแตกต่างจากค่าปกติของผู้ใหญ่ทั่วไป แต่ค่าเฉลี่ยของเอ็นไซม์ในเม็ดเลือดแดงต่ำกว่าค่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title STUDIES ON BLOOD CHOLINESTERASE ACTIVITY IN
NORMAL SUBJECTS COMPARED WITH THE ORGANOPHOS-
PHATE INSECTICIDE EXPOSURES AND PATIENTS WITH
SOME DISEASES IN THAILAND

Name Mrs. Supatra Srichairat

Thesis Advisor Associate Professor Dr. Suvit Areekul, M.D.

Thesis Co-Advisor Associate Professor Aree Sookprasert

Department Pharmacology

Acedemic Year 1980



ABSTRACT

Cholinesterase is a group of enzymes that hydrolyzes choline ester especially acetylcholine which is a neurohumoral transmitter of the parasympathetic nervous system. There are two distinct types of cholinesterase, that is: acetylcholinesterase in red blood cells and pseudocholinesterase or serum cholinesterase.

In the present study, the red cell and serum cholinesterase levels were determined in 100 Thai blood donors, 58 subjects exposed to organophosphate insecticide, 11 patients with anticholinesterase insecticide poisoning, 35 patients with infectious hepatitis, 57 patients with malarial infection, 30 patients with β /E thalassemia, 8 patients with Hb-H thalassemia, 17 patients with congenital heart disease, 30 pregnant women in the first, second and third trimesters and 24 umbilical cord blood samples.

The mean values \pm S.D. of serum and red cell cholinesterase levels in Thai blood donors were found to be 3.07 ± 0.71 I.U., 21.28 ± 3.45 I.U. respectively. There was no significant difference ($P > 0.05$) between the mean values of serum and red cell cholinesterase in male and female blood donors.

Decreased serum cholinesterase levels were found in people exposed to organophosphate insecticide. There was no significant difference between the mean values of red cell acetylcholinesterase in the exposed group and the normal group. There was no correlation between the duration of working in the factory and serum or red cell cholinesterase levels in directly and non-directly exposures. Patients with acute poisoning of anticholinesterase insecticides had very low serum and red cell cholinesterase activities.

Markedly lowered serum cholinesterase activity was found in patients with infectious hepatitis. The recovery of the enzyme were rather quickly, i.e., reaching the normal level within 4-5 weeks. Moderately decreased serum cholinesterase activity was found in patients with falciparum malaria. This low activity of serum cholinesterase in patients with falciparum malaria increased rapidly and reached the normal levels within 4 weeks.

Markedly lowered serum cholinesterase activity was found in patients with β/E and Hb-H thalassemia and the red cell cholinesterase activity in patients with β/E thalassemia were found to be higher than that of the normal subjects.

There were no significance ($P>0.05$) difference between the serum and red cell cholinesterase activity in patients with congenital heart disease and the normal subjects.

Decreased serum and whole blood cholinesterase activities were found in pregnant women of the first, second and third trimesters. The mean value of serum cholinesterase activity in cord bloods was not significant difference ($P>0.05$) while mean value of red cell cholinesterase was lower ($P<0.0005$) than those of the normal values.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENT

I wish to express my sincere gratitude and thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Suvit Areekul, Head of the Department of Tropical Radioisotope, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, for his supervision, keen interest, guidance and encouragement during the course of this study including criticism and reviewing this manuscript.

I wish to express once again my deep gratitude to my co-advisor, Associate Professor Aree Sookprasert, for her interest, guidance and encouragement.

I am greatly indebted to Professor Pranot Chumsang for his kind advice, cooperation and encouragement.

My grateful thanks are also due to the staff of the Department of Tropical Radioisotope and especially to Miss Yupa Chantachum, Miss Cheeraratana Cheeramakara and Mrs. Korpkit Chudchu for their kind advice and cooperation.

I am also very grateful to Assistant Professor Pimphan Kirdudom, for her kindly cooperation.

I wish to express my sincere thanks to the Thai Red Cross Society, for the supply of blood from Thai blood donors.

Finally, I wish to express my gratitude to the Division of Occupational Health, Ministry of Public Health, Thailand, for the supply of blood from workers exposed to insecticides.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACh	Acetylcholine
AChE	Acetylcholinesterase
ChE	Cholinesterase
C.V.	Coefficient of variance
F	Female
g	Gram
Hct	Haematocrit
I.U.	International unit
M	Male
<u>M</u>	Molar
mg	Milligram
min	Minute
ml	Millilitre
mm	Millimetre
μ l	Microlitre
μ M	Micromolar
<u>N</u>	Normal
<u>P. falciparum</u>	<u>Plasmedium falciparum</u>
RBC	Red blood cell
S	Svedburg unit
S.D.	Standard deviation
S.E.	Standard error
W/V	Weight per Volume
\bar{X}	Mean
%	Percent

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	vi
ACKNOWLEDGEMENTS.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	x
LIST OF TABLES.....	xii
LIST OF FIGURES.....	xv
CHAPTER	
1 INTRODUCTION.....	1
2 MATERIALS AND METHODS.....	25
3 RESULTS.....	35
4 DISCUSSION.....	86
5 CONCLUSION.....	98
REFERENCES.....	100
CURRICULUM VITAE.....	110

LIST OF TABLES

		Page
Table 1	Nomenclature of cholinesterase.....	3
Table 2	Some general properties of cholinesterase.....	9
Table 3	Chemical classification of representative organo- phosphorus compounds of particular pharmacological or toxicological interest.....	21
Table 4	The reproducibility study of cholinesterase activity in the some pooled blood sample.....	36
Table 5	The reproducibility of serum cholinesterase activity in a same pooled serum.....	37
Table 6	Percentage recovery after adding the known amount of the standard acetylcholinesterase solutions into a blood sample.....	39
Table 7	Percentage recovery of the known amount of standard acetylcholinesterase solution.....	40
Table 8	The effect of storage of cholinesterase activity in serum, and red blood cells in 3 samples are expressed as the percentage of the zero times.....	42
Table 9	Cholinesterase activity in whole blood, serum and red blood cell in 50 male blood donors.....	45
Table 10	Cholinesterase activity in whole blood, serum, and red blood cell in 50 female blood donors.....	47

Table 11	The mean \pm S.D. of cholinesterase activity in serum, whole blood and red blood cells in Thai blood donors.....	49
Table 12	Cholinesterase activity in whole blood, serum and red blood cell in 36 workers who directly exposed to organophosphate insecticide.....	54
Table 13	Cholinesterase activity in whole blood.....	56
Table 14	Cholinesterase activity in 11 patients with acute anticholinesterase insecticides poisoning.....	59
Table 15	Signs and symptoms in 11 patients with anticholinesterase insecticides poisoning.....	61
Table 16	Serum cholinesterase activity in 35 patients with hepatitis.....	63
Table 17	Serum cholinesterase activity in 7 patients with infectious hepatitis expressed as the percentage of the first of admission.....	65
Table 18	Serum Cholinesterase activity in 37 patients with falciparum malaria.....	68
Table 19	Serum Cholinesterase activity in 6 patients with malarial infection expressed as the percentage of the first week of admission.....	71
Table 20	Cholinesterase activity in serum and red blood cell in 30 patients with β /E Thalassemia.....	74

Table 21	Serum cholinesterase activity in 8 patients with Hb-H thalassemia.....	76
Table 22	Cholinesterase activity in serum red blood cell in 17 patients with congenital heart disease.....	78
Table 23	Serum cholinesterase activities of 25 pregnant women in the first, second and third trimester....	80
Table 24	Cholinesterase activity in whole blood of 10 pregnant women in the first, second and third trimester of pregnancy.....	82
Table 25	Cholinesterase activities in the first, second and third trimester of pregnancy.....	83
Table 26	Cholinesterase activity in whole blood, serum, and red blood cell in 24 samples of blood obtained from umbilical cords.....	85
Table 27	Red cell cholinesterase activity in normal human subjects determined by different methods.....	88

LIST OF FIGURES

	Page
Fig 1 Steps involved in the hydrolysis of acetylcholine by acetylcholinesterase (AChE).....	5
Fig 2 Showing the stability of serum and red cell cholinesterase.....	43
Fig 3 The frequency distribution of serum cholinesterase activities in 100 Thai blood donors.....	50
Fig 4 The frequency distribution of red cell cholinesterase activities in 100 Thai blood donors.....	51
Fig 5 Showing the relationship between serum and red cell cholinesterase activities and the duration of exposure in workers in a insecticide factory.....	57
Fig 6 Showing the mean \pm S.E. of serum cholinesterase in 7 patients with infectious hepatitis during 4 week admission in hospital.....	66
Fig 7 Showing the mean \pm S.E. of serum cholinesterase in 6 patients with <u>falciparum malaria</u> during 5 week admission in hospital.....	72