

Revijalni članak

Review article

POTPUNO SVESNI TOKOM ANESTEZIJE:
SKOLIN APNEJAWIDE AWAKE UNDER ANESTHESIA:
SCOLINE APNOEA UPDATEDanica Marković¹, Radmilo J. Janković^{1,2}Danica Marković¹, Radmilo J. Janković^{1,2}¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar u Nišu, Niš, Srbija¹Center for anesthesiology and reanimatology, Clinical centre of Niš, Niš, Serbia²Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, Medicinski fakultet u Nišu, Niš, Srbija²Department of anesthesiology and reanimatology, School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

Sažetak

Summary

Butirilholinesteraza (BChE) katalizira hidrolizu holin estara i time inaktivira mišićne relaksante, kao što su sukcinilholin i mivakurijum. Prolongirana neuromišićna blokada nakon upotrebe sukcinilholina, takozvana skolin apneja, javlja se kod pacijenata sa značajnom BChE deficijencijom. Dokazano je da BChE aktivnost može biti smanjena i određenim fiziološkim stanjima, brojnim oboljenjima i administracijom lekova. Gen koji kodira butirilholinesterazu (BChE, CHE1) nalazi se na genskom lokusu 3q26.1-q26.2. Ovaj gen pokazuje visok nivo polialelizma i do sada je dokumentovano oko 75 prirodnih mutacija ovog gena. Razvoj moderne genetike je omogućio detaljniji uvid u uzrok nastanka hipoholinesterazemije, te se sada smatra da je uzrokovana brojnim genetskim varijacijama na BChE genu. Najčešće primećena varijanta gena je 209A > G, Asp70Gly. Ukoliko se u toku anestezije koriste neuromišićni relaksanti, preporučuje se monitoring u vidu nervnog stimulatora. Skolin apneju bi trebalo istražiti uobičajenim biohemijskim testovima i testovima molekularne genetike. Ta testiranja bi trebalo da obuhvate i najbliže rođake pacijenta, ukoliko se sumnja na nasleđenu, a ne na stečenu hipoholinesterazemiju.

Butyrylcholinesterase (BChE) catalyses the hydrolysis of choline esters and thus deactivates muscle relaxants such as succinylcholine and mivacurium. The prolonged neuromuscular blockade following the use of succinylcholine, called scoline apnea, occurs in patients with significant BChE deficiency. It is proved that BChE activity can be reduced in certain physiological conditions, in a number of diseases and after the administration of certain drugs. Gene encoding butyrylcholinesterase (BChE, CHE1) is located on the locus 3q26.1-q26.2. This gene shows a high level of polyallelism and so far about 75 natural mutations of this gene have been documented. The development of modern genetics has provided more insight into the cause of this disorder and is now considered to be caused by a number of genetic variations in the BChE gene. The most commonly observed gene variant is 209A > G, Asp70Gly. If neuromuscular relaxants are used during anesthesia, the use of monitoring in the form of nerve stimulator is recommended. Scoline apnea should be investigated by conventional biochemical tests and molecular genetic tests. This testing should include the closest relatives of the patient if it is suspected to be inherited rather than acquired.

Ključne reči: deficijencija butirilholinesteraze; butirilholinesteraza; polimorfizam jednog nukleotida

Keywords: butyrylcholinesterase deficiency; butyrylcholinesterase; nucleotide polymorphism

Uvod

Butirilholinesteraza (BChE) ili pseudoholinesteraza je enzim složene molekularne strukture koji se sintetisuje u jetri i odmah oslobađa u plazmu, gde njegov poluživot iznosi 12 dana¹⁻³. Svojom aktivnošću katalizira hidrolizu holin estara i time inaktivira mišićne relaksante, kao što su sukcinilholin i mivakurijum¹⁻⁶. Sukcinilholin predstavlja lek izbora u slučaju otežane trahealne intubacije, kod pacijenata u riziku od gastroezofagealnog refleksa

i kod rapid-sekvens indukcije^{1,2,7-9}. Doza sukcinilholina za trahealnu intubaciju iznosi 1 mg/kg, ima brzi nastanak (30–60 s) i krako dejstvo (3–5 min)¹⁰. Kratko dejstvo ovog agensa se povezuje sa njegovom brzom hidrolizom u plazmi, uz pomoć plazma holinesteraze, te je primećeno da kod osoba sa urođenom deficijencijom BChE dolazi do produžene neuromišićne blokade, koja zahteva naknadnu veštačku respiratornu podršku. Nova klinička i genetska istraživanja su upućena na određivanje nivoa enzimske aktivnosti i različitih biohemijskih

Autor za korespondenciju: dr Danica Marković, Josifa Pančića 6/50, 18000 Niš, Srbija, E-mail: danica-amm@medfak.ni.ac.rs, Telefon: 065/2811411

Corresponding author: Dr Danica Marković, Josifa Pančića 6/50 street, 18000 Niš, Serbia, Email: danica-amm@medfak.ni.ac.rs Phone: +381652811411

fenotipova u cilju preoperativnog predviđanja rizika od takozvane skolin apneje^{1,2,6,7,9}.

Opšte karakteristike i klinička slika skolin apneje

Prolongirana neuromišićna blokada nakon upotrebe sukcinilholina (skolin apneja) javlja se kod pacijenata sa značajnom BChE deficijencijom (hipoholinesterazemija). Značajna BchE deficijencija se definiše kao manje od 70% aktivnosti enzima i uglavnom je izazvana genetskim mutacijama na odgovarajućem BCHE genu¹¹. Dokazano je da BChE aktivnost može biti smanjena i određenim fiziološkim stanjima (pozne godine i trudnoća), kao i brojnim oboljenjima (bubrežna oboljenja, oboljenja jetre, malignitet, opekotine, malnutricija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, miksedom, itd.) i administracijom lekova koji sa njim interaguju (neostigmin, piridostigmin, edrofonijum, ciklofosamid, pankuronijum, itd.)^{1, 3, 12, 13}. Međutim, istraživanja su pokazala da je u ovim slučajevima procenat deficijencije enzima toliko mali da se izuzetno retko javlja klinički značajna neuromišićna blokada¹.

U kliničkoj praksi su opisani slučajevi prolongirane apneje nakon injiciranja uobičajene doze sukcinilholina za orotrahealnu intubaciju, sa i bez dodatnog mišićnog relaksanta nakon orotrahealne intubacije. Opisane hirurške procedure su uglavnom bile kratkotrajne^{1,9,14-18}. Međutim, opisani su i slučajevi kada preoperativno hipoholinesterazemija nije bila prepoznata, a postoperativno nije uočena prolongirana apneja. Autori su objašnjenje pronašli u činjenici da je hirurška intervencija trajala duže od 4 h, te da je bilo dovoljno vremena da se efektivna koncentracija sukcinilholina smanji do kraja anestezije¹⁴.

Simptomi skolin apneje se mogu kretati od nepromenjenih, u odnosu na prethodnu anesteziju, do nastanka tahikardije i lakrimacije, 15-ak minuta nakon prekida infuzije lekova za održavanje opšte anestezije¹. Pilgram i saradnici su opisali slučaj pacijentkinje koja je nakon potpunog buđenja iz anestezije i povratka mišićne snage bila u mogućnosti da do detalja opiše pokušaj buđenja, kada je rezidualni efekat mišićnog relaksanta još uvek bio prisutan¹⁶. Skorije objavljeno istraživanje o slučajnoj svesti u toku opšte anestezije je ukazalo na činjenicu da je takvo iskustvo pacijenata uglavnom povezano sa rezidualnim neuromišićnim blokom¹⁸.

Kada je u pitanju trajanje neuromišićnog bloka, Fantozi i sar. su prvi odgovor u TOF monitoringu

primetili u 155-om minutu, spontanu ventilaciju u 250-om minutu (TOF 40%). Tek nakon 355 min, TOF je merio više od 90%¹. U literaturi je takođe opisan slučaj kada su spontane respiracije nastupile tek nakon pet sati od poslednje doze mivakurijuma, dok je ekstubacija nastupila u šestom satu¹⁵. Cerf i sar. su kao krajnju definiciju dali da je trajanje paralize između 40 i 720 minuta, a da se može produžiti eksternim (negenetskim) faktorima, kao što su: temperatura, maligniteti glave i vrata, visok nivo estrogena, itd.¹⁷ Smatra se da je dužina produžene apneje različita, čak i kod pacijenata koji nose isti genotip⁹. Međutim, kliničari smatraju da je trajanje apneje u direktnoj vezi sa količinom BchE u serumu pacijenta, u odnosu na normalni opseg (2000–11000 IU/L), te da što je manja količina enzima duže je vreme potrebno za postizanje normalnog mišićnog tonusa³.

Gen BCHE i najčešći fenotipovi

Tokom proteklih godina, određena je kompletna struktura BCHE gena, uključujući amino kiselinsku i nukletidnu sekvencu BChE enzima¹⁹.

Gen koji kodira butirilholinesterazu (BCHE, CHE1) nalazi se na genskom lokusu 3q26.1-q26.2. Smatra se da su mutantni aleli na CHE1 lokusu prvenstveno odgovorni za nastanak smanjene aktivnosti BChE. Homozigotne osobe imaju nizak nivo BChE u serumu, odnos enzima prema supstratu je atipičan i oni razvijaju prolongiranu apneju, nakon uvida u anesteziju suksametnijumom^{20,21}.

Iako se deficijencija BChE nasleđuje recesivnom metodom, poznato je i par heterozigotnih fenotipa. Mnoge genetske varijante su poznate, ali samo sledeće izazivaju vidljiv klinički problem: gen za atipičnu formu enzima (atipični gen, A – u manjoj meri inhibisan dibukainom, nego što je to normalno); gen sa normalnom inhibicijom dibukainom, ali manjom inhibicijom fluoridom nego što je normalno (Fluorid gen, F); gen koji određuje potpuni nedostatak holinesterazne aktivnosti, tj. produkciju defektnog enzima (tzv. tihi gen, silent gen, S). Ove varijante gena imaju daleko manji afinitet za hidrolizu sukcinilholina, te su veće doze ovog agensa slobodne za mišićnu relaksaciju⁷. Četvrti alel, koji se pominje u literaturi jeste uobičajeni alel (eng. usual, U). Dodatno, još tri varijante gena (H, J I K) su opisane^{9,22}.

Levano i sar. su pronašli da većina pacijenata sa prolongiranom apnejom ima više od jedne mutacije na BCHE genu. Svi nosioci A varijante su bili

homozigoti, dok su najčešće kombinacije mutacija bile homozigot A i jedna od varijanti K mutacije⁹.

Istraživanja u okviru populacione genetike su ukazala na nisku prisutnost heterozigota kod Japanaca, Tajvanaca, Filipinaca, Eskima, američkih belaca, Grka, ljudi iz bivše Jugoslavije i istočne Indije (2,8 do 3,3%), te se smatra da na ovim prostorima retko dolazi do pojave apneje nakon primene suksametonijuma³.

Frekventnost BChE fenotipova u populaciji zapadnog Irana je sledeća: normalni fenotip (UU) 95,5%, umereno osetljiv na sukcinilholin (UA, US, UF) 3,9% i hipersenzitivni na sukcinilholin (AA, AF, AS, FE, SS) 0,58%. Ovakvi rezultati su ukazali na činjenicu da je u populaciji u ovom delu sveta srednje frekventna pojava sukcinilholin osetljivih osoba²³.

Određivanje svih polimorfizama na jednom nukleotidu u okviru BCHE gena

Prologirana apnea nakon injektovanja ester-containing miorelaksanata je godinama uopšteno pripisivana deficijenciji enzima butirilholinesteraze (BChE), međutim razvoj moderne genetike je omogućio detaljniji uvid u uzrok nastanka ovakvog poremećaja. Sada se smatra da je deficijencija uzrokovana brojnim genetskim varijacijama na BCHE genu²⁴.

Humani BCHE gen pokazuje visok nivo polialelizma. Oko 75 prirodnih mutacija ovog gena je do sada dokumentovano, međutim u praksi se najčešće sreću mutacije navedene u tabeli 1. Većina ovih point mutacija izaziva promene katalitičke aktivnosti BCHE²⁴.

Tabela 1: Najčešće prisutne mutacije BCHE gena u praksi

Tip fenotipa	Izmena nukleotida	Promena aminokiseline
S	98 A>G 185 C>T 109 C>T 350 T>AG 355 C>T 375 A>T 383 A>G 510 T>G 592 A>G 596 C>T 601 G>A 695 T>A 811 G>T 1093 G>A 1411 T>C 1500 T>A 1543 C>A 1553 A>T	Tyr33→Cys Ala34→Val Pro37→Ser Gly117→Gly Gln119→STOP Leu125→Phe Tyr128→Cys Asp170→Glu Ser198→Gly Ala199→Val Ala201→Thr Val204→Asp Glu271→STOP Gly365→Arg Trp471→Arg Tyr500→STOP Arg515→Cys Gln518→Leu
A	209 A>G	Asp70→Gly
H	424 G>A	Val142→Met
F	551 C>T 728 C>T 1169 G>T	Ala184→Val Thr243→Met Gly390→Val
J	1490 A>T	Glu497→Val
K	1615 G>A 1699 G>A	Ala539→Thr Ala539→Tyr

Najčešće prisutne mutacije BCHE gena u praksi

Tihi fenotip se karakteriše potpunim nedostatkom BChE aktivnosti ili aktivnošću enzima manjom od 10% u odnosu na uobičajeni fenotip. Najčešća, takozvana tiha BChE ima frejm mutaciju na glicinu 117, što prevremeno prekida sintezu proteina i ne produkuje enzime. Atipična (A) varijanta je *in vitro* rezistentna na inhibiciju dibukainom. Načestće prisutna A varijanta kod pacijenata koji abnormalno reaguju na sukcinilholin je SNP na nukleotidu 209, kada se menja aspartat 70 u glicin. Takozvana K varijanta gena je povezana sa smanjenjem BChE aktivnosti i može se identifikovati samo metodama inhibicije, kada koegzistira kao heterozigot sa A varijantom alela. Alel BCHE**A* odgovara point mutaciji nt209 GAT>GGT (Asp70Gly), dok BCHE**K* varijanta odgovara point mutaciji nt1615 GCA>ACA (Ala539Thr) i povezana je sa 33% nižom aktivnošću, dok je veliki broj različitih mutacija povezan sa silent fenotipom¹. U istraživanjima se pokazalo da homozigoti za A i K varijantu gena imaju nizak nivo aktivnosti BCHE gena, dok heterozigoti ovih varijanti i homozigoti normalnih varijanti gena sa sobom nose normalan fenotip^{1,19}.

Pacijenti sa genotipom AK/AK imaju smanjenu aktivnost enzima i ovo predstavlja najčešći genotip kod osoba sa naslednom hipohlinesterazemijom. Furtado-Alle i sar. su ukazali na to da je point mutacija – 116G>A na ekzonu 1 na BCHE genu u kombinaciji sa K varijantom gena odgovorna za smanjenje BChE aktivnosti^{1,25}.

U slučaju produžene apneje nakon administracije sukcinilholina, pronađene su dve nove mutacije BCHE gena, IVS3-14T>C (sa frekvencijom alela $0,72 \pm 0,32\%$) i L574fsX576 (sa frekvencijom alela $0,14 \pm 0,14\%$). Smatra se da mutacija IVS3-14T>C može da ometa proces splajsinga, dok mutacija nađena u egzonu 4 (L574fsX576) može ometati BChE aktivnost²⁶.

Levano i sar. su otkrili novu mutaciju na poziciji 1294, kada je guanin zamenjen timidinom. Ovakva razmena baza na kraju egzona 2 vodi do pojave stop kodona TAA na aminokiselinskoj poziciji 432, što za posledicu ima kraći i verovatno inaktivni protein⁹.

Opisana je takođe nova varijanta BCHE gena (c.185C>T, p.Ala34Val). Inhibicione studije, kinetičke analize i molekularna dinamika su ukazali na to da je posledica ove mutacije takozvani silent genotip^{24,27}.

Takozvane tihe varijante BCHE Val204Asp i Ala34Val dokazano utiču na produženo trajanje neuromišićnog bloka nakon administracije mivakurijuma^{24,27}.

Skorije razvijen BChE nokaut miš (BChE^{-/-}) nema u svom genetskom kodu BChE enzim, te obezbeđuje adekvatan model za BChE deficijenciju kod ljudi. Smatra se da će ovakvi modeli pomoći u identifikaciji lekova koji nisu štetni kod osoba sa BChE deficijencijom, kao i lekova i hemikalija koji su posebno toksični za takve osobe²⁸.

Primena u praksi

Deficijencija BChE može proći nedijagnostifikovano sve dok se sukcinilholin ne iskoristi u cilju trahealne intubacije. Ukoliko se primete znaci, trebalo bi da se odredi nivo BChE testom inhibicije dibukainom. U slučaju farmakogenetske osnove, pacijent bi trebalo da bude obavešten, da dobije određene preporuke i da se odredi nasleđe^{1,29}. Ukoliko je pred nama osoba kod koje smo dokazali postojanje deficijencije BChE, potrebno je ispitati familiju pacijenta, posebno braću i/ili sestre, na postojanje istog poremećaja¹.

Aktivnost BChE se kod već poznatih slučajeva izražava u vidu dibukain broja. Normalan enzim (U) se označava dibukainskim brojem 70 (70% njegove aktivnosti se može inhibirati dibukainom). Atipična (A) varijanta ima dibukainski broj 30 i manje¹⁰.

Detekcija mutacija na BChE genu se već preporučuje kao eventualni pristup pacijentima kod kojih postoji sumnja na postojanje prolongirane apneje. Ono što čini ovakav postupak mogućim je činjenica da je fenotip jasno definisan, da je gen relativno mali (73 kb, tri egzona od ukupno 4 su kodirajući, dok su opisane mutacije uglavnom point mutacije). Iako se aktivnost enzima utvrđuje u kodominantnom stilu, klinički fenotip se uglavnom ispoljava recesivno¹. Poznavanje BChE fenotipa i genotipa je izuzetno važno kod pacijenata kod kojih su sukcinilholin ili mivakurijum indikovani kao neuromišićni blokator.

Korišćenje suksametonijuma trebalo bi da se izbegava na uvodu u anesteziju, ukoliko nije urađen preoperativni skrining na aktivnost serumskog BChE, a takav agens nije neophodan u izvođenju anestezije¹⁴. Takođe, kliničari preporučuju rutinsko korišćenje nervnog stimulatora, ukoliko se koristi bilo koji neuromišićni relaksant u toku izvođenja anestezije^{15,30}.

Takođe, ističe se značaj dobre preoperativne pripreme radi postizanja poverenja od strane pacijenta, u slučaju prisustva svesti kod prolongirane neuromišićne relaksacije¹⁶. Posebno zbog činjenice

da su pacijenti ovakvo stanje opisali kao paniku, bespomoćnost, gušenje ili osećaj kao da umiru ili su već umrli³¹.

Važno je napomenuti da je tokom trudnoće primećen smanjeni nivo BChE u serumu, dok je dva meseca nakon izvedenog carskog reza i posledične skolin apneje urađena kontrola količine BChE, koja je bila u normalnom opsegu³.

Trenutno se skrining osoba sa abnormalnom aktivnošću holinesteraze sprovodi spektrofotometrijom i korišćenjem veštačkih supstrata i inhibitora enzima. Takođe, postoji metoda gde se kao supstrat koristi sukcinilholin, a meri se produkt holin. Jedna od takvih metoda je korišćenje tačne hromatografije povezane sa tandemskom masenom spektrometrijom (eng. liquid chromatography linked to tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)^{23,32}.

Zaključak

Ukoliko se u toku anestezije koriste neuromišićni relaksanti, poželjno je imati monitoring u vidu nervnog stimulatora. Nakon intervencije, skolin apneja bi trebalo da se istraži uobičajenim biohemijskim testovima i testovima molekularne genetike. Ta testiranja treba da obuhvate i najbliže rođake pacijenta, ukoliko se sumnja na nasleđenu, a ne na stečenu hipoholinesterazemiju.

Reference:

1. Fantozzi Garcia DF, Oliveira TG, Molfetta GA, et al. Biochemical and genetic analysis of butyrylcholinesterase (BChE) in a family due to prolonged neuromuscular blockade after the use of succinylcholine. *Genetics and Molecular Biology* 2011; 34(1):40–4.
2. Goodall R, Association of Clinical Biochemists Analytical Investigations Standing Committee. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt2):98–110.
3. Zencirci B. Pseudocholinesterase enzyme deficiency: a case series and review of the literature. *Cases Journal* 2009; 2:9148.
4. Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: focus on sugammadex. *Drug Design, Development and Therapy* 2009; 3:119–29.
5. Delacour H, Lushschekina S, Mabboux I, et al. Characterization of a novel BCHE „Silent“ allele: point mutation (p.Val204Asp) causes loss of activity and prolonged apnea with suxamethonium. *PLoS ONE* 2014; 9(7):e101552.
6. Masson P, Carletti E, Nachon F. Structure, activities and biomedical applications of human butyrylcholinesterase. *Protein and Peptide Letters* 2009; 16(10):1215–24.
7. Abernethy MM, George PM, Melton VE. A new succinylcholine-based assay of plasma cholinesterase. *Clin Chem* 1984; 30(2):192–5.
8. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* 2009; 24(1):21–8.
9. Levano S, Ginz H, Siegemund M, et al. Genotyping the butyrylcholinesterase in patients with prolonged neuromuscular block after succinylcholine. *Anesthesiology* 2005; 102:531–5.
10. Panhuizen IF, Snoeck MMJ, Levano S, Girard T. Prolonged neuromuscular blockade following succinylcholine administration to a patient with a reduced butyrylcholinesterase activity. *Case Reports in Medicine* 2010; Article ID 472389.
11. Gelo R, Jurek-Gelo A, Wardaszko R, Kanski A. Congenital pseudocholinesterase deficiency. *Anestezjolog* 2011; 43(1):33–5.
12. Motamed C, Fanen P, Feiss P, Kirov K, Duvaldestin P. Dose-response effect of serum butyrylcholinesterase activity after clinical doses of pancuronium. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:1043–5.
13. Li B, Duysen EG, Carlson M, Lockridge O. The butyrylcholinesterase knockout mouse as a model for human butyrylcholinesterase deficiency. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008; 324(3):1146–54.
14. Hashimoto H, Kushikata T, Kitayama M, et al. Accidental use of suxamethonium for general anesthesia in a patient with hereditary hypocholinesterasemia that was not recognized preoperatively. *Masui* 2006; 55(8):1014–7.
15. Hemadri M, Purva M, Travkova V. Unexpected prolonged neuromuscular block after mivacurium: a case report. *Med Princ Pract* 2002; 11(1):50–2.
16. Pilgram B, Krombach J, Ladra A, Kampe S. Relaxiert wach und trotzdem „relaxed“. *Der Anaesthesist* 2004; 53(7):629–32.
17. Cerf C, Mesguish M, Gabriel I, Amselem S, Duvaldestin P. Screening patients with prolonged neuromuscular blockade after succinylcholine and mivacurium. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94(2):461–6.
18. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG et al. 5th national audit project (NAP5) on accidental awareness during anaesthesia summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth* 2014; 113:549–59.
19. Lockridge O. Genetic variants of human serum cholinesterase influence metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. *Pharmacology and Therapeutics* 1990; 47(1):35–60.
20. Gaughan G, Park H, Priddle J, Craig I, Craig S. Refinement of the localization of human butyrylcholinesterase to chromosome 3q26.1–q26.2 using a PCR-derived probe. *Genomics* 1991; 11:455–8.
21. Mikami LR, Wieseler S, Souza RLR, et al. Five new naturally occurring mutations of the BCHE gene and frequencies of 12 butyrylcholinesterase alleles in a Brazilian population. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18(3):213–8.
22. Mabboux I, Dos Santos M, Courcelle S, Hary B, Cepa F, Delacour H. Rapid detection of BCHE atypical variant (p.Asp70Gly) by high resolution melting curve analysis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014; 72(5):543–8.
23. Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Kharazi H, et al. Determination of butyrylcholinesterase (BChE) phenotypes to predict the risk of prolonged apnea in persons receiving succinylcholine in the healthy population of western Iran. *Clin Biochem* 2007; 40(9–10):629–33.

24. Lushchekina S, Delacour H, Lockridge O, Masson P. Human butyrylcholinesterase polymorphism: Molecular modeling. *International Journal of Risk and Safety* 2015; 27:S80-1.
25. Furtado-Alle L, Andrade FA, Nunes K, Mikami LR, Souza RL, Chautard-Freire-Maia EA. Association of variants of the -116 site of the butyrylcholinesterase BCHE gene to enzyme activity and body mass index. *Chem Biol Interact* 2008; 175:115-8.
26. Parmo-Folloni F, Nunes K, Lepienski LM, et al. Two new mutations of the human BCHE gene (IVS3-14T>C and L574fsX576). *Chem Biol Interact* 2008; 175(1-3):135-7.
27. Delacour H, Lushchekina S, Mabboux I, et al. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p.Ala34Val), „silent“ with mivacurium. *Biochem Pharmacol* 2014; 92(3):476-83.
28. Duysen EG, Li B, Darvesh S, Lockridge O. Sensitivity of butyrylcholinesterase knockout mice to (-)-huperzine A and donepezil suggests humans with butyrylcholinesterase deficiency may not tolerate these Alzheimer's disease drugs and indicates butyrylcholinesterase function in neurotransmission. *Toxicology* 2007; 233:60-9.
29. Kaufman SE, Donelli RW, Aiken DC, Magee C. Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine. *Ann Pharmacother* 2011; 177(18):866-8.
30. Cassel J, Staehr-Rye AK, Nielsen CV, Gatke MR. Use of neuromuscular monitoring to detect prolonged effect of succinylcholine or mivacurium: three case reports. *Acta anaesthesiol Scand* 2014; 58(8):1040-3.
31. Thomsen JL, Nielsen CV, Eskildsen KZ, Demant M, Gatke MR. Awareness during emergence from anaesthesia: significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 117:88-98.
32. Spencer JD, Rushton D, Allen KR. A simple liquid chromatography linked to tandem mass spectrometry method for measurement of serum cholinesterase activity using succinylcholine as substrate. *Ann Clin Biochem* 2010; 47(Pt 3):217-22.