

**ŞİZOFRENİK HASTALARDA VE NORMAL
KONTROLLERDE SERUM DOPAMİN-BETA- HİDROKSİLİZ
AKTİVİTELERİ. NÖROLEPTİK İLAÇLARIN SERUM
DOPAMİN-BETA- HİDROKSİLİZ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ.**

**Doç. Dr. Yusuf SARIOĞLU*
Araşt. Görv. Tijen KAYA**

***Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı, SİVAS**

ŞİZOFRENİK HASTALARDA VE NORMAL KONTROLLERDE SERUM DOPAMİN-BETA- HİDROKSİLAZ AKTİVİTELERİ, NÖROLEPTİK İLAÇLARIN SERUM DOPAMİN-BETA- HİDROKSİLAZ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ.

Bu çalışmada normal kontroller ve şizofrenik hastaların ilaç- öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktiviteleri ölçüldü. Şizofrenik hastaların serum DBH aktiviteleri normal kontrollere oranla anlamlı olarak düşük buldu. Nöroleptik tedavi sonrası şizofrenik hastaların serum DBH aktiviteleri tedavi öncesine oranla azalmış bulunmakla birlikte bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı. Ayrıca aynı yaş grubunda olan kadın ve erkekler arasında serum DBH aktivitesinin değişmediği görüldü.

Sonuç olarak şizofrenik hastalarda serum DBH aktivitesinin azaldığı, ancak bu azalmanın nöroleptik ilaç kullanımından bağımsız olduğu bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, dopamin-beta hidroksilaz (DBH), nöroleptik ilaçlar.

SERUM DOPAMİNE-BETA-HYDROXYLASE ACTIVITY IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS AND NORMAL CONTROLS. AN EFFECT OF NEUROLEPTIC MEDICATION ON PLASMA DOPAMINE-BETA- HYDROXYLASE ACTIVITY.

SUMMARY

In this study, normal controls and serum DBH activity in schizophrenics (before-drug and after-drug) were measured. DBH activity in schizophrenics was found significantly less than normal controls. Although DBH activity in schizophrenics decreased in comparison with pre-treatment after neuroleptic treatment, it was determined that this was not a significant decrease and it was also seen that DBH activity did not change between men and women in the same age group.

In conclusion, it has been found that serum DBH activity in schizophrenics decreased, but this was an independent decrease from the use of neuroleptic drug.

Key Words: Schizophrenia, dopamine-beta hydroxylase, neuroleptic drugs.

GİRİŞ

Dopamin-beta-hidroksilaz (DBH) dopamini noradrenalin'e (NA) dönüştüren bir enzimdir. Adrenal medulla'nın kromafin granüllerinde ve sempatik sinirlerin veziküllerinde lokalize olan bu enzim, sinir stimülasyonu sırasında noradrenalin ile birlikte ve orantılı olarak salgılanmaktadır. (1-4). Bu özelliği sonucu serum DBH'nın sempatik sinir sisteminin aktivitesini gösteren iyi bir indeks olabileceği düşünülmüştür (5).

İnsanda serum DBH aktivitesi bireyler arasında geniş bir dağılım göstermektedir. (6,7). Serum DBH'nın büyüme ve gelişme sırasında önemli değişikliklere uğradığı, fakat kadınlar ve erkekler arasında fark göstermediği bulunmuştur.

(7,8). Erişkinlerde serum DBH aktivitesinin her bir birey için sabit olduğu, yeni doğuların serum DBH aktivitesinin erişkinlere göre çok düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (6,7).

Serum DBH aktivitesi büyük ölçüde genetik faktörlere bağlıdır. (8,9). Aile ve ikiz çalışmaları serum DBH aktivitesinin dağılımında çevresel faktörlerden çok hereditenin rolü olduğunu ortaya koymaktadır (9,10).

Serum DBH aktivitesi ilaçlardan, fiziksel eksersizlerden ve psikolojik durumlardan etkilenen bir parametredir. (11-13). Serum DBH aktivitesinin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda önemli bir enzim olarak izlenebilirliği anormal katekolaminlerjik aktivitenin bu hastalıklarda rolü olduğu düşüncesinden kaynak almaktadır. (14).

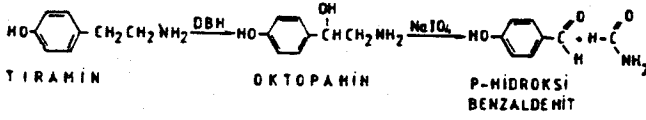
Bu çalışmada, serum DBH aktivitesi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını, nöroleptik tedavinin serum DBH aktivitesi üzerine olan etkisini ve aynı yaş grubunda olan kadın ve erkekler arasında serum DBH aktivitesinin ne şekilde bir dağılım gösterdiğini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi psikiyatri servisinde bulunan ve genellikle 20-29 yaş grubunda olan, uzman bir psikiyatri tarafından DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni teşhisi konmuş 39 hastanın serum DBH aktivitelerini ölçmek üzere kan örnekleri alındı. Şizofreni teşhisi konmuş bu hastalardan ilaç tedavisine başlamadan önce ve ilaç tedavisine başladıktan 15 gün sonra parmak ucundan kan örnekleri alınarak spektrofotometrik yöntemle serum DBH aktiviteleri ölçüldü. (15).

Bu amaçla şizofreni teşhisi konmuş hastalardan ilaç tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 15 gün sonra steril bir lansetle parmak ucu delinerek 6 adet heparinize kapiller tüpe kan örnekleri alındı. kapiller tüplerin bir ucu cam macunu ile kapatıldıktan sonra 30 dk. içinde 12 500 rpm'de mikrohemotokrit santrifüjde (Nüve NT=715) 3 dk. süreyle santrifüj edilerek plazması ayrıldı. DBH ölçümü yapılabildiği kadar ayrılan plazmalar -20 °c de derin dondurucuda saklandı.

DBH düzeyleri Nagatsu T. ve Udenfriend S. tarafından tarif edilen spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (15) . Bu yöntem insan plazma veya serumunda DBH aktivitesini saptamak için kullanılan en yaygın ve ucuz yöntemdir (16). bu yöntem tiramin'in DBH tarafından oktopamin'e dönüştürülmesi esasına dayanır. İyon değiştirici kolon kromatografisi yöntemiyle oktopamin izole edilir ve sodyum periyodat (NAIO₄)'la parahidroksibenzenaldehit'e oksidlenir.



Deney sonucu elde edilen absorbens değerleri standart grafiğe uygulanarak ne kadar oktopamin'e karşılık geldiği saptandı. DBH aktivitesi değerleri internasyonal ünite/ litre (M mol /dk / L) olarak ifade edildi. Bir internasyonal ünite (i. ü) 37 °c enkübasyonda dk başına 1 M mol oktopamin sağlayan DBH aktivitesidir. (şekil 1).

Deney kullanılan Kimyasal maddeler

Sodyum-fumarat (sigma), N-etilmaleimid (sigma), Tiramin (Sigma), Askorbik asid (Merck), Katalaz (Sigma), Pargilin (Sigma), Dowex-50 (Sigma), NaIO₄ (Sigma), Na₂S₂O₅ (Sigma).

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. Grup sayısının 2 den fazla olduğu durumlarda ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi varyans analizi ile değerlendirilmiştir. (17). İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık derecesi student "t" testi ile değerlendirilmiştir (18). Hesapla bulunan "t" değerlerinin karşılığı olan "p" değeri ait olduğu serbestlik derecesine göre özel tablodan okunarak "p" nin 0.05 den küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

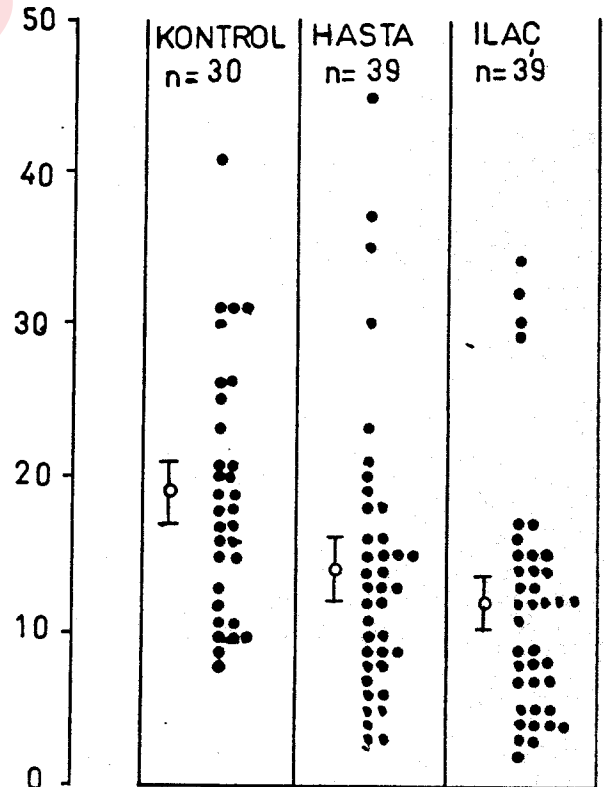
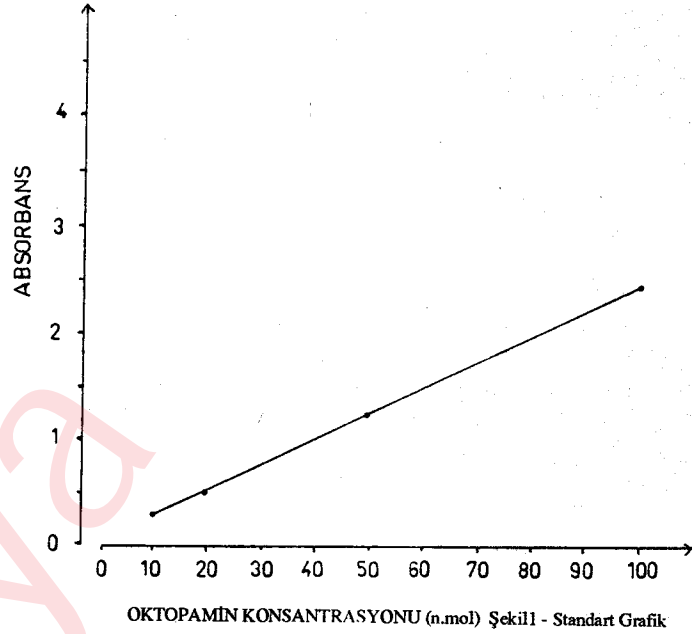
Bu çalışmada spektrofotometrik yöntemle 30 u normal 39 u şizofren olan 69 kişide serum DBH aktivitesi saptandı. Normal kişilerin ve şizofreni teşhisi konmuş hastaların (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktiviteleri ölçülerek aralarındaki ilişki incelendi.

Kontrol grubu olarak seçilen 30 kişinin ortalama serum DBH aktivitesi 18.96 ± 1.50 (M mol/dk/L) olarak bulundu. Şizofreni teşhisi akonmuş hastaların ilaç öncesi ortalama serum DBH aktivitesi 14.42 ± 1.49 (M mol/dk/L) ve ilaç sonrası ortalama serum DBH aktivitesi 12.78 ± 1.27 (M mol/dk/L) olarak bulundu ve her grubun ortalama serum DBH aktivitesinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (∞ < 0.05) (p < 0.05). Ayrıca şizofreni grubu bir bütün olarak ele alındığında ilaç-sonrası ortalama serum DBH aktivitesine oranla azalmış bulunmakla birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. (p > 0.05) (Şekil 2).

Kontrol grubunda ve şizofreni teşhisi konmuş hastalarda (ilaç-öncesi-sonrası) ortalama serum DBH aktivitesi kadınlar ve erkekler şeklinde gruplandırılıp incelendiği zaman aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p > 0.05) (Şekil 3-5).

Şizofreni teşhisi konmuş hastalarda haloperidol, klorpromazin ve trifluoperazin olmak üzere 3 ayrı nöroleptik ilaç kullanıldı. Bu ilaçları kullanmadan önceki ortalama serum DBH aktiviteleri her üç ilaç grubu için sırasıyla 16.97 ± 2.53 (M mol/dk/L), 12.38 ± 2.040 (M mol/dk/L), 11.90 ± 2.84 (M mol/dk/L), ilaçları kullandıktan 15 gün sonra ise 14.06 ± 2.14 (M mol/dk/L), 9.84 ± 1.78 (M mol/dk/L), 9.77 ± 2.33 (M mol/dk/L) olarak bulundu (Şekil 6-8). Yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda her üç ilaç grubu içinde ilaç-sonrası ortalama serum DBH aktivitesine oranla azalmış bulunmakla birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. (P > 0.05).

Daha sonra, şizofreni teşhisi konmuş hastalarda ilaç sonrası ortalama serum DBH aktivitelerinin ilaç-öncesi oranla % değişimi incelendi ve aradaki farkın her üç ilaç grubu içinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p < 0.05) (Şekil 9-11).



Şekil 2- Normal Kontrollerin ve şizofreni teşhisi konmuş hastaların (ilaç öncesi ve ilaç sonrası) serum DBH aktivitesi

TARTIŞMA

Değişik psikotik rahatsızlıkları olan hastaların serum DBH aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar genellikle farklı sonuçlar vermiştir. Son yıllarda şizofrenik hastaların serum DBH aktiviteleri üzerine yapılan 10 araştırmadan üçü normal kontrollerle karşılaştırıldığında düşük bir aktivite olduğunu (19-21), birisi artış olduğunu (13), altı tanesi ise önemli bir değişiklik olmadığını belirtmektedir. (22-27).

Amerikalı ve İsveçli şizofrenik hastalarla, Japon ve Alman şizofrenik hastaların karşılaştırıldığı bir araştırmada ise gruplar arasında serum DBH aktiviteleri oldukça farklı bulunmuştur. Bulunan bu farklılık ırklar arasında resesif gen oluşumun ve etkisinin farklılık ırklar arasında resesif gen oluşumun ve etkisinin farklı olmasına bağlanmış ve ancak bu düşüncenin sonuçlardaki farklılığa açıklık getirebileceği öne sürülmüştür. (8, 28).

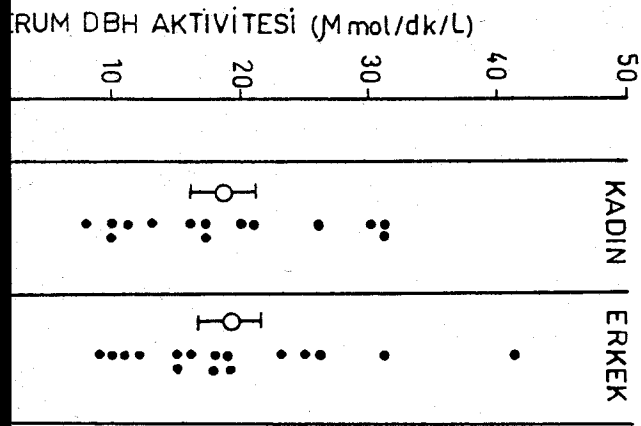
Wise ve Stain şizofrenik hastaların otopsi sonrası beyin DBH aktivitesinin düşük olduğunu bulmuşlar ve şizofrenide noradrenerjik sistemin daha az aktif olduğu şeklinde bir hipotez ortaya atmışlardır. (29).

Serum DBH aktivitesi daha çok periferik noradrenerjik nöronların aktivitesinin yansıttığı için şizofreninin dah az aktif olan noradrenerjik sistemle ilişkili olup olmadığını kontrol etmede denenebilir. Santral noradrenerjik nöronların aktivitesini ölçmek için BOS DBH aktivitesini ölçmek daha uygun olabilir. Fakat yine de aynı genetik locusun serum kullanılacağını varsayarak, otosomal resesif bir gen tarafından düzenlendiğini kabul edecek olursak (8,28) bu çalışmadaki bulguların wise ve stain 'in hipotezlerini destekleyici nitelikte olduğunu görürüz. Yine bu konuda yapılan bazı çalışmalarda nöroleptik tedavinin serum DBH aktivitesini azalttığı (28)ya da önemli bir değişiklik yapmadığı (30) gösterilmiştir. bu çalışmada nöroleptik tedavi sonrası serum DBH aktivitesi, tedavi öncesine oranla azalmakla birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bazı çalışmalarda nöroleptik tedavi sonrası serum DBH aktivitesinde meydana gelen azalmaların bu ilaçların antikolinergik etkilerine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (30-32).

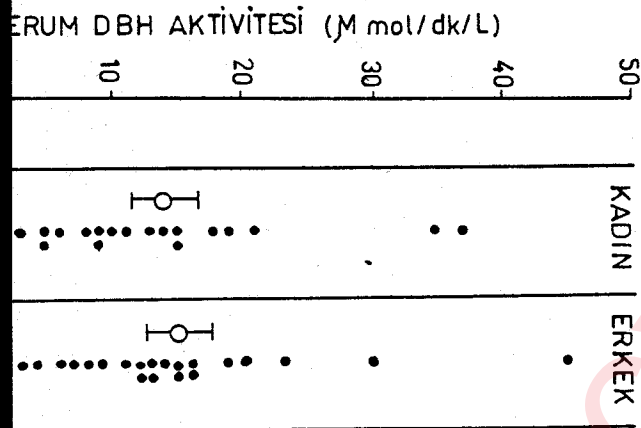
Siçanlarda yapılan bir çalışmada, kolinerjik etkili oksotremorin'in santral etkiye bağlı olarak adrenal medullanın kromofin hücrelerinden DBH salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir (32). Nöroleptik ilaçların antikolinergik etkinlikle ve bu santral mekanizma aracılığı ile adrenal DBH üzerinde inhibe edici etki yapmaları ve bu etkinin serum DBH aktivitesi azalmasıyla sonuçlanması olasıdır. Bu çalışmada kullanılan antikolinergik etkinliği en fazla olan klorpromazin'in serum DBH aktivitesinde daha fazla azalma yapması bu etkiye bağlı olabilir Ayrıca klorpromazin alfaadrenerjik reseptörleri bloke etmek, bulber ve hipotalamik vazomotor merkez depresyonu yapmak suretiyle hipotansiyona neden olmaktadır. Vazomotor merkez depresyonuna bağlı olarak gelişen sempatik hipoaktivitenin bir sonucu olarak serum DBH aktivitesi azalmış olabilir.

Yine bu çalışmada normal kontrolleri ve hasta grubunu kadınlar ve erkekler şeklinde gruplara ayırıp serum DBH aktivitesine bakıldığında, enzim aktivitesinin cinsiyet farkı göstermediği saptandı. Bu bulgu literatürle de uygunluk göstermektedir (33).

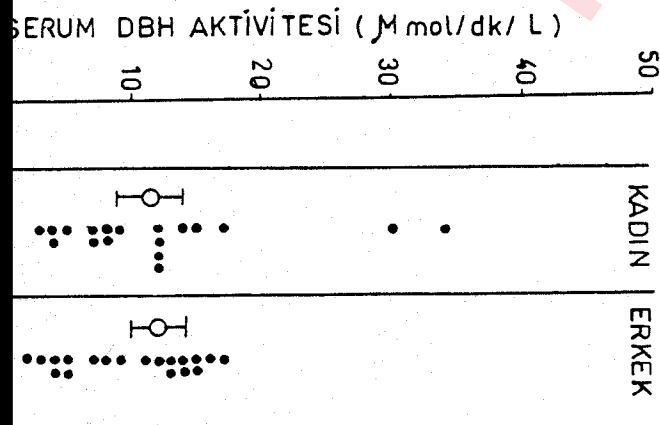
Yine de bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için



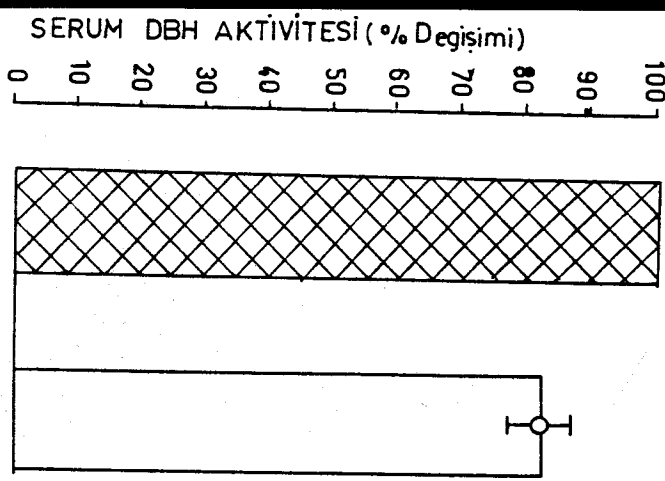
Şekil 3. Normal kontrollerde kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



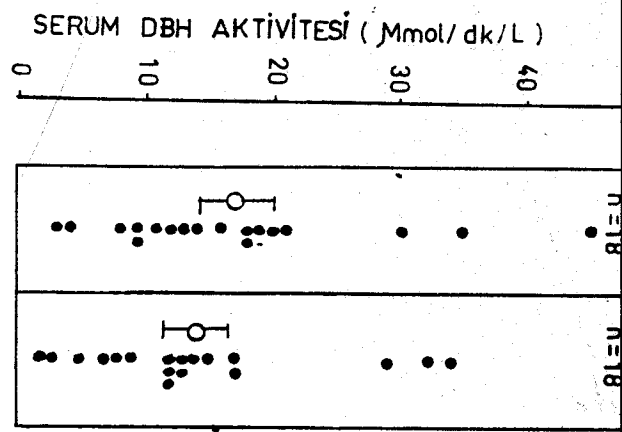
Şekil 4. Şizofrenilerde ilaç-önce kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



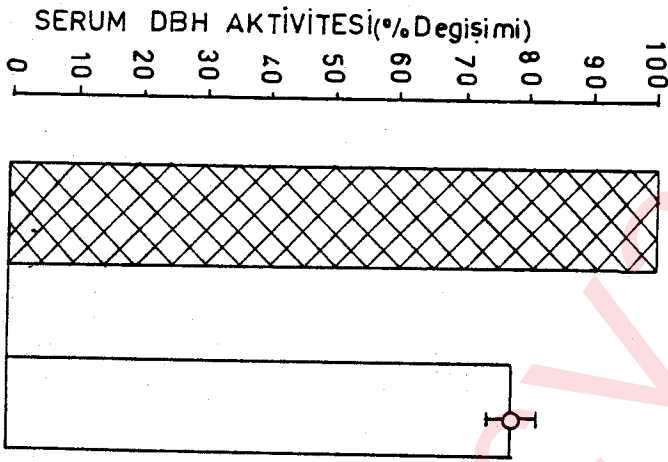
Şekil 5. Şizofrenilerde ilaç sonrası kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



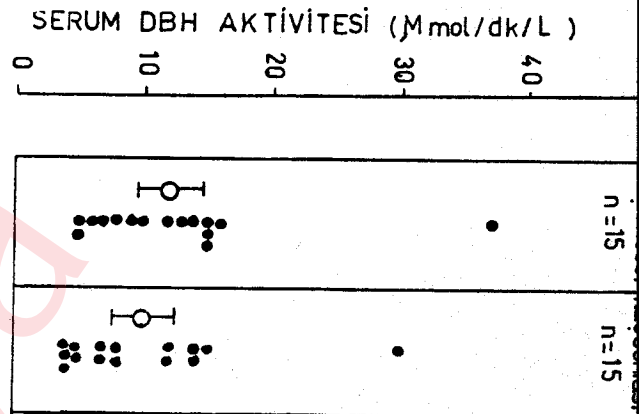
Şekil 9. Trifluoperazinle tedavi edilen şizofrenlerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.



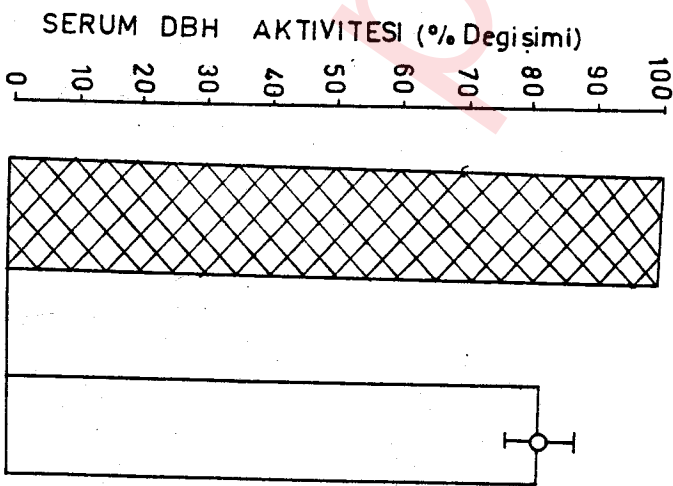
Şekil 6. Haloperidol kullanan şizofrenlerde (ilac-öncesi ve ilac-sonrası) serum DBH aktivitesi.



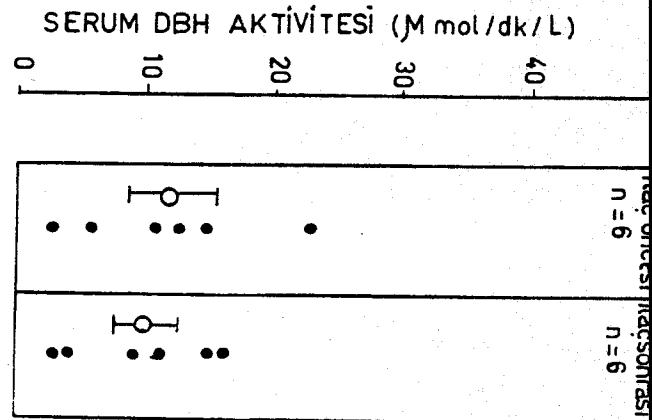
Şekil 10. Klorpromazinle tedavi edilen şizofrenlerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.



Şekil 7. Klorpromazin kullanan şizofrenlerde (ilac-öncesi ve ilac-sonrası) serum DBH aktivitesi.



Şekil 11. Haloperidol ile tedavi edilen şizofrenlerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.



Şekil 8. Trifluoperazin kullanan şizofrenlerde (ilac-öncesi ve ilac-sonrası) serum DBH aktivitesi.

izofreni teşhisi konmuş henüz tedavi görmeyen ve tedaviye
aşladıktan sonra hastalardan bir dizi kan örnekleri alınarak,
aha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kaufman, S. and Friedman S. : Dopamine- B-
hydroxylase Pharmacol Rev. 17:71, 1965
2. Potter, L.T. and Axelrod, J: Properties of norepineph-
rine storage particles of the nat heart. J Pharmacol Exptl
therap. 142:299,1963.
3. Weinshilboum , R, Axelrod, J. : Serum dopamine-B-
hydroxy-lase. Circ Res. 28:307-315, 1971
4. Weinshilboum, R.M., Thao, N.B., Johnosn, D.G.,
Capin I. J, Axelrod, J. : Proportional release of norepinephri-
ne and dopamine-B-hydroxylase from sympathetic nerves.
science. 174:1349-1315, 1971, 1971
5. Geffen, L.B= : Ser8um dopamene-B-hydroxylase as
index of sympathetic function. Life sci. 14:1593, 1974.
6. Wetterberg, L., Aberg, H., Ross, S.B., froden, Ö.:
Plasma dopamine-B-hydroxylase activity in hypertension
and various nevropsychiatric disorders. Scand J. Clin. Lab.
Diagn. 30:283-289, 1972.
7. Freedman, L.S., Ohuchi, T., Goldstein, M., Axelrod,
J. : Changes in human serum dopamine-B-hydroxylase acti-
vity with age. Nature. 236:310-311, 1972
8. Weinshilboum, R.M. , Raynond, F.A., Elveback,
J., Weidman, W.H. : Serum dopamine-B-hydroxylase ac-
tivity: Sibling-sibling correlation. Science. 181: 943-945,
1973.
9. Ross, S.B. , Wetterberg, L. , Myrhed, M. : Genetic
control of plasma dopamine-beta-hydroxylase. Life Sci. 12:
29, 1973.
10. Ogihara, T., nugent, C.A= Shen, SA.W., Gold-
stein, S. : Serum dopamine-B-hydroxylase activity in pa-
tients and children. J lab Clin Med. 85: 566-573, 1975.
11. Planz, G., Palm, D. : Acute enhercement of dopa-
mine- B-hydroxylase in human plasma after maximum
work load. Erop J Clin Pharmacol. 5: 255-258, 1973.
12. Wooten, G.F., Gardon, P.V. : Plasma dopamine-B-
hydroxylasbe activity: elavation in man during coldpressure
test and exercise. Arch Neurolog. 28: 103-106, 1973.
13. Morkianos, E.S., Nystrom, I., Reichel, H. : Serum
dopamine-B-hydroxylase in psychiatric patients and nor-
mals. Gffect of d-amphetamine and halioperidol. Psychop-
armacology. 50: 259-267, 1976.
14. Friedman, M.J., Stolk, J.MK? 0 Depression hyper-
tension and serum dopamine-B-hydroxylase activity. Psyc-
om med. 40: 2: 107-115, 1978.
15. Nagatsu, T., udenfriends, S. : Photometric assay of
dopamine-B-hydroxylase activity in blood samples. Clin
chem . 18: 9: 980-983, 1972.
16. Grobecker, H., Roizen, M.F., Vocobowitz, D.M. ,
Capin, I.J. : Effect of prolonged treatment with adrenerj'c
neuron blocking durgs on sympathoadrenal reactivity in
rats. Ever J Pharmacol. 46: 125-133, 1977.
17. Golstein, A. : biostatistics. An Introductory Text.
Acmillanh Publishing Co., New York, 1964.
18. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V. : biositatistik.
Matbaası, Ankara , 1987.
19. Fujita, D., Ito, T., Maruta, K., Teradaera, R.,
Beppu, H., Nakagame, Y., Kato, Y., Nagatsu, T., Kato, T.
: Serum dopamine-B-hydroxylase in schizophrenic patients.
J Neurochem 30: 1569- 1572, 1978.
20. Böök, J.A., Wetterberg, L. ,Mordrzemwska, S. :
Schizophrenia in North Swedish georaphical isolate. Epide-
miology. Genetics and biochemistry. Clin , Genet. 14 (6):
373-394, 1978.
21. Baron, M., Gruen, R., Levitt, M., Kane, J. : Neuro-
leptic drug effect on plasma dopamine-B-hydroxylase in
schizophrenia. Neuropsychobiology. 8:312-314, 1982.
22. Okado, T., Oha, T., Shinola, T., Kato, T., Ikuta,
K., Nagatsu, T. : Dopamine-B-hydroxylase activity in se-
rum and cerebrospinal fluid in neuropsychiatric disease
neuropsychobiology. 2:139-144, 1976.
23. Shopsis, B., Freedman, L.S., Goldstein, M. , Gers-
hon, S. : Serum dopamine-b, Hydroxylase actievity and affe-
ctive states. Psychopharmacologia. 27: 11-16, 1972.
24. De Lisi, L.E., Wise , C.D., Pokin, S.G.y zalcman,
S. , Phelps, B.H., Lovnberg, W., Wyatt, R.J. : Dopamani-
ne-B-hydroxylase , monoamine oxidase and schizophreğnia.
biol Psychiat. 15: 899-907, 1980.
25. Meltzer, H.y., Nasr, S.J., Tong, C. : Serum dopa-
mine-B-hydroxylase activity in schizophrenia. biol Psyc-
hiatr. 15: 781-788, 1980.
26. Aroto, M., Bagdy, G. , Pereny, A. : Reduced serum
Dopamine-B-hydroxylase activity activity in paronoid schi-
zophrenia. biol Psychiatry 17: 7, 583-584, 1982.
27. Goodnick, P.J., C., Duncavage, M.B. and Meltzer
H.Y. : Neurolopetic-Induced Reductions in serum Dopami-
ne-B-hydroxylase in schizophrenia. Biol Psychiatry. 18: 12,
1484-1488, 1983.
28. Dunnette, J. and Weinshilboum, R. : In heritage of
low immunoreactive human plasma dopamine-B-
hydroxylase. J Clin Invest. 60: 1080, 1977.
29. Wise, C.D. and Stein, L. : Serum dopamine-B-
hydroxylase activity irm schizophrenia. Science. 181: 344-
347, 1973.
30. De Lisi, L.E., Phelps, B.H., Wise, C.D., Arostoles,
P.S., bigelow, L. and Wyatt, R.-J. : An effect of neurolep-
tic medication on plasma dopamine -B-hydroxylase activity.
biol Psychiaüt. 16: 873-878, 1981.
31. Burnstock, G. and Costa, M. : Structure of adrener-
gic neurons and related cells, in Adrenergic Neurons : Their
organization, Function and Development in the Peripheral
Nervous System. Ha.sted Press. 1:36-37, 1975.
32. Lima, L., Sourkes, T.L. : Chalinerjic an GABA'erjic
regulation of dopamine-B-hydroxylase activity in the adrenal
gland of the rat. J Pharmacol Evp. Ther. 237; 1: 265-270,
1986.
33. Weinshilboum, R. , Axelrod, J. : Serum dopamine-
B- hydroxylase: Decrease after chemical sympathectomy.
Scienvce. 173-3: 931-934, 1971.