

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

Yusuf SARIOĞLU - Tijen KAYA

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi

ÖZET

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 bulundu. 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.

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 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 noradrenalinle birlikte ve orantılı olarak salgılanmaktadır (1-4). Bu özelliği sonucu serum DBH'nin sempatik sinir sisteminin aktivitesini gösteren iyi bir indeks olabileceği ileri sürülmüştür (5).

İnsanda serum DBH aktivitesi bireyler arasında geniş bir dağılım göstermektedir (6,7). Serum DBH'nin 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 doğanların 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 11,12,13).

Serum DBH aktivitesinin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda önemli bir enzim olarak izlenebilirliği anormal katekolaminerjik aktivitenin bu hastalıklarda rolü olduğu düşüncesinden kaynak almaktadır (14).

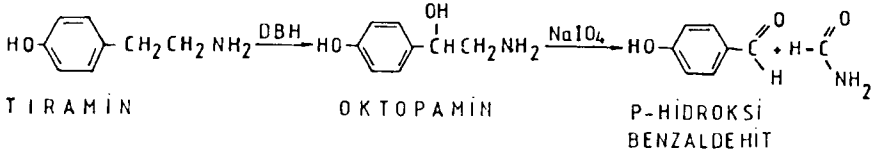
Bu çalışmada, serum DBH aktivitesi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı, nöroleptik tedavinin serum DBH aktivitesi üzerine olan etkisini ve aynı yaş grubunda olan kadın ve erkekler arasında serum DBH aktivitesinin ne şekilde bir dağılım gösterdiğini saptamayı amaçladık.

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 psikiyatrist tarafından DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni teşhisi konmuş 39 hastadan 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 (15,16).

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 500rpm'de mikrohemitokrit santri fujde (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 tiramin'in DBH tarafından oktopamin'e dönüştürülmesi esasına dayanır. İyon değiştirici kolon kromatografisi yöntemiyle oktopamin izole edilir ve sodyum periyodat (NaIO₄)'la parahidroksibenzenaldehit oksidlenir.



Deney sonucu elde edilen absorbans 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 enkübyasyonda dk başına 1 M mol oktopamin sağlayan DBH aktivitesidir (Şekil 1).

Deneyde Kullanılan kimyasal Maddeler

sodyum-fumarat (Sigma), N-etilmaleimid (Sigma), Tiramin (Sigma), Askorbik asid (Merck), Talaz (Sigma), Parglin (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' 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 konmuş 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 aktivitesinin ilaç-öncesi ortalama serum DBH aktivitesine oranla azalmış bulunmakla birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 2).

Kontrol grubunda ve şizofreni teşhisi konmuş hastalarda (ilaç-öncesi ve ilaç-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 ± 2.04 (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 aktivitesi ilaç-öncesi 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-öncesine oranla % değişimi incelendi ve aradaki farkın her üç ilaç grubu içinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0,05) (Şekil 9-11).

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 şizofrenili hastalarla, Japon ve Alman şizofrenili hastaların karşılaştırıldığı bir araştırmada ise gruplar arasında serum DBH aktiviteleri oldukça farklı bulunmuştur. Bulunan bu 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 Stein 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 periferik noradrenerjik nöronların aktivitesini yansıttığı için şizofreninin daha 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 ve merkezi sinir sistemi DBH aktivitesini kontrol etmede kullanılacağını varsayarak, otosomal resesif bir gen tarafından düzenlendiğini kabul edecek olursak (8,28) bu çalışmadaki bulguların Wise ve Stein'in hipotezlerini destekleyici nitelikte olduğunu görürüz.

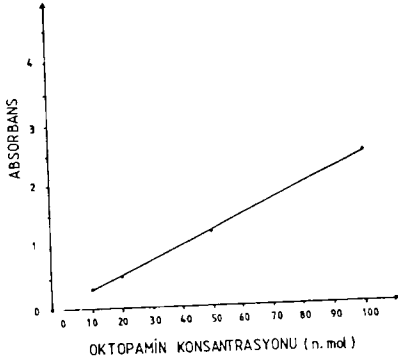
Yine bu konuda yapılan bazı çalışmalarda nöroleptik tedavinin serum DBH aktivitesini azalttığı (28) ya da önemli

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 antikolinerjik etkilerine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (30,32).

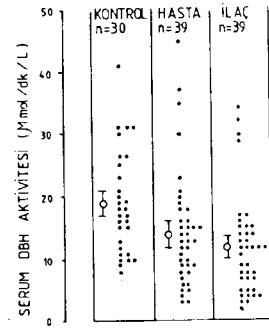
Şıçanlarda yapılan bir çalışmada, kolinerjik etkili oksotremorin'in santral etkiye bağlı olarak adrenal medullanın kromofin hücrelerinden DBH salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir (32). Nöroleptik ilaçların antikolinerjik etkinlikleriyle ve bu santral mekanizma aracılığı ile adrenal DBH üzerinde inhibe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

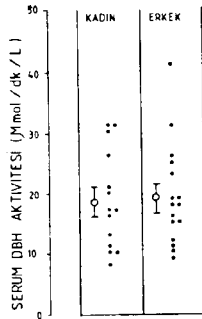
Yine de bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için şizofreni teşhisi konmuş henüz tedavi görmeyen ve tedaviye başladıktan sonra hastalardan bir dizi kan örnekleri alınarak, daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gereklidir.



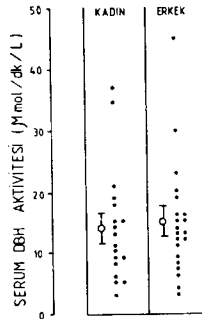
Şekil 1. Standart Grafik



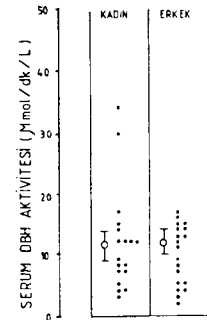
Şekil 2. Normal kişilerin ve şizofreni teşhisi konmuş hastaların (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.



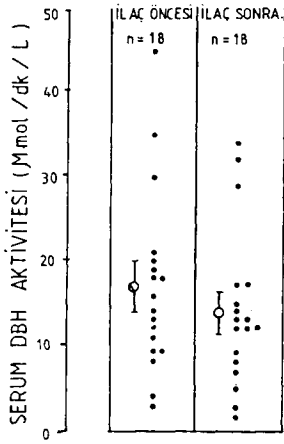
Şekil 3. Normal kişilerde kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



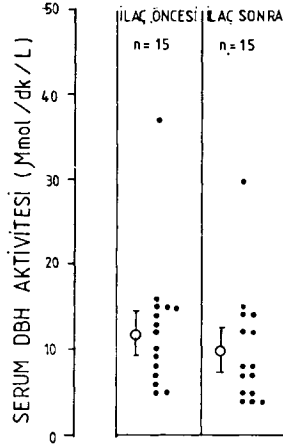
Şekil 4. Şizofrenilerde ilaç-öncesi kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



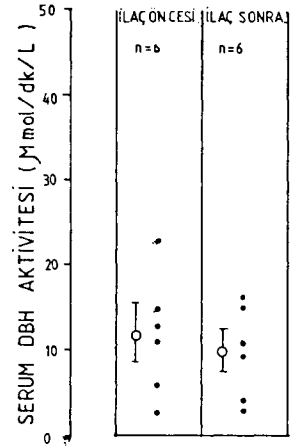
Şekil 5. Şizofrenilerde ilaç-sonrası kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.



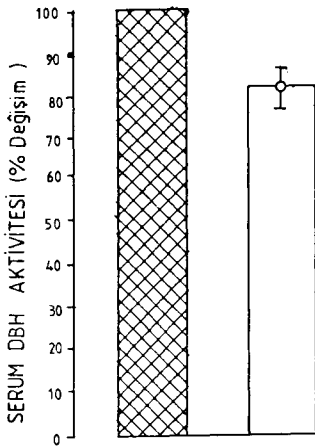
Şekil 6. Haloperidol kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.



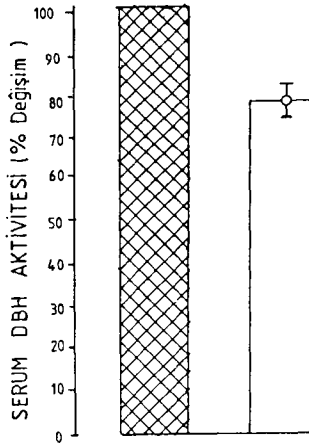
Şekil 7. Klorpromazin kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.



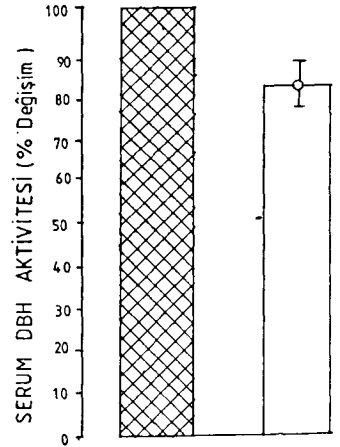
Şekil 8. Trifluoperazin kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.



Şekil 9. Trifluoperazin ile tedavi edilen şizofrenilerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.



Şekil 10. Klorpromazin ile tedavi edilen şizofrenilerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.



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

KAYNAKLAR

1. Kaufman, S. and Friedman S. : Dopamine-B-hydroxylase *Pharmacol Rev.* 17: 71, 1965.
2. Potter, L.T. and Axelrod, J. : Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart. *J Pharmacol Exptl Therap.* 142: 299, 1963
3. Weinshilboum, R., Axelrod, J. : Serum dopamine-B-hydroxylase. *Circ Res.* 28: 307-315, 1971.
4. Weinshilboum, D.M., Thao, N.B., Johnson, D.G., Kapin I.J., Axelrod, J. : Proportional release of norepinephrine and dopamine-B-hydroxylase from sympathetic nerves. *Science.* 174: 1349-1351, 1971.
5. Geffen, L.B. : Serum dopamine-B-hydroxylase as index of sympathetic function. *Life sci.* 14: 1593, 1974.
6. Wetterberg, L., Aberg, H., Doss, S.B., Froden Ö. : Plasma dopamine-B-hydroxylase activity in hypertension and various neuropsychiatric disorders. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 30: 283-289, 1972.
7. Freedman, L.S., Ohuchi, T., Goldstein, M., Axelrod, F. : Changes in human serum dopamine-B-hydroxylase activity with age. *Nature.* 236: 310-311, 1972.
8. Weinshilboum, R.M., Raymond, F.A., Elveback, I.R., Weidman, W.H. : Serum dopamine-B-hydroxylase activity: Sibling-sibling correlation. *Science.* 181: 943-945, 1973.
9. Doss, S.B., Wetterberg, L., Myrhed, M. : Genetic control of plasma dopamine-beta-hydroxylase. *Life Sci.* 12: 529-532, 1973.
10. Ogihara, T., Nugent, C.A., Shen, S.W., Goldfein, S. : Serum dopamine-B-hydroxylase activity in parents and children. *J Lab Clin Med.* 85: 566-573, 1975.
11. Planz, G., Palm, D. : Acute enhancement of dopamine-B-hydroxylase in human plasma after maximum work load. *Europ J Clin Pharmacol* 5: 255-258, 1973.
12. Wooten, G.F., Gardon, P.V. : Plasma dopamine-B-hydroxylase activity: Elavation in man during coldpressure test and exercise. *Arch Neurolg.* 28: 103-106, 1973.
13. Morkianos, E.S., Nystrom, I., Reichel, H. : Serum dopamine-B-hydroxylase in psychiatric patients and normals. Effect of d-amphetamine and haloperidol. *Psychopharmacology.* 50: 259-267, 1976.
14. Friedman, M.J., Stolk, J.M. : Depression hypertension and serum dopamine-B-hydroxylase activity. *Psychom 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., Kopin, I.J. : Effect of prolonged treatment with adrenergic neuron blocking drugs on sympathoadrenal reactivity in rats. *Eur J Pharmacol.* 46: 125-133, 1977.
17. Golstein, A. : Biostatistics. An Introductory Text. Macmillan Publishing Co., New York, 1964.
18. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V. : Biostatistik. Çağ Matbaası, Ankara, 1977.
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, 1987.
20. Böök, J.B.A., Wetterberg, L., Mordzewska, S. : Schizophrenia in North Swedish geographical isolate. *Epidemiology. Genetics and Biochemistry. Clin Genet.* 14 (6): 373-394, 1978.
21. Baron, M., Gruen, R., Levitt, M., Kane, J. : Neuroleptic drug effect on plasma dopamine-B-hydroxylase in schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 8: 312-314, 1982.
22. Okado, T., Ohta, T., Shinola, T., Kato, T., Ikuta, K., Nagatsu, T. : Dopamine-B-hydroxylase activity in serum and cerebrospinal fluid in neuropsychiatric disease. *Neuropsychobiology.* 2: 139-144, 1976.
23. Shopsin, B., Freedman, L.S., Goldstein, M., Gershon, S. : Serum dopamine-B-hydroxylase activity and affective states. *Psychopharmacologia.* 27: 11-16, 1972.
24. De List, L.E., Wise, C.D., Pokin, S.G., Zalman, S., Phelps, B.H., Lovenberg, W., Wyatt, R.J. : Dopamine-B-hydroxylase monoamine oxidase and schizophrenia. *biol Psychiat.* 15: 899-907, 1980.
25. Meltzer, H.Y., Nasr, S.J., Tong, C. : Serum dopamine-B-hydroxylase activity in schizophrenia. *Biol Psychiat.* 15: 781-788, 1980
26. Aroto, M., Bagdy, G., Pereny, A. : Reduced serum Dopamine-B-hydroxylase activity in paranoid schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 17: 7, 583-584, 1982.
27. Godnick, P.J., Tong, C., Duncavage, M.B. and Meltzer H.Y. : Neuroleptic-Induced Reductions in serum Dopamine-B-hydroxylase in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 18: 12, 1484-1488, 1983.
28. Dunnette, J. and Weinshilboum, R. : Inheritance 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 in schizophrenia. *Science.* 181: 344-347, 1973.
30. De List, L.E., Phelps, B.H., Wise, C.D., Arostoles, P.S., Bigelow, L. and WYATT, R.J. : An effect of neuroleptic medication on plasma dopamine-B-hydroxylase activity. *Biol Psychiat.* 16: 873-878, 1981.
31. Burnstock, G. and Costa, M. : Structure of adrenergic neurons and related cells, in *Adrenergic Neurons; Their Organization, Function and Development in the Peripheral Nervous System.* Halsted Press. 1: 36-37, 1975.
32. Lima, L., Sourkes, T.L. : Cholinergic and GABAergic regulation of dopamine-B-hydroxylase activity in the adrenal gland of the rat. *J Pharmacol Exptl Ther.* 237: 1: 265-270, 1986.
33. Weinshilboum, R., Axelrod, J. : Serum dopamine-B-hydroxylase: Decrease after chemical sympathectomy. *Science.* 173-3: 931-934, 1971.