

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Dopamin Beta Hidroksilaz Aktivitesi

DOPAMINE BETA HYDROXYLASE ACTIVITY IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Savaş KARAOVA*, Sait BAĞCI*, Ahmet AYDIN", Can UYGURER*. Mustafa GÜLSEN*, Ahmet SAYAL'
Necmettin KARAEREN*, Aşkın İŞİMER**, Çağlayan ÖZDEMİR***, Ahmet ALPER*

* GATA Gastroenteroloji BD,

** GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi,

*** GATA iç Hastalıkları BD, ANKARA

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) etyopatogenezi henüz karanlık olmasına karşılık katekolaminlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin'in norepinefrine dönüşümünde etkili olan Dopamin Beta Hidroksilaz (DBH) enzim aktivitesinin tayini ise katekolamin metabolizmasındaki değişikliklerin tesbitinde kullanılan bir testtir. Bu çalışmada, DBH enzim aktivitesi tayininin AAA'lı hastalarda diagnostik bir test olarak anlamlı olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla; semptomsuz 33 AAA'lı ve akut atakesnasında 26 AAA'lı hasta, akutbatınlı 18 hasta ve 34 sağlıklı bireyde DBH enzimi plazma seviyeleri ölçüldü. Sonuçta, akut atak dönemindeki AAA'lı hastalarda DBH düzeyleri, semptomsuz dönemdeki grup ve kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı olarak ($P<0.001$) yüksek bulunmasına karşılık, akut batınlı hastalarda tesbit edilen artış ise kontrol grubundaki düzeylere göre anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi,
Dopamin Beta Hidroksilaz

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:180-184

İlk olarak 1908 yılında tanımlanan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) [Rekürrent Hereditör Poliserozit (RHP), Periyodik Hastalık, Periyodik Peritonit] daha ziyade Ermeni, Arap ve Yahudilerde, daha az sıklıkla da Türklere görülmektedir (1,2). Genetik bir geçiş gösteren

Geliş Tarihi: 28.03.1995

Yazışma Adresi: Dr.Savaş KARAOVA
Gülhane Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
Etilik, ANKARA

SUMMARY

Although the etiopathogenesis of Familial Mediterranean Fever (FMF) is still obscure, it has been considered that the catecholamines have an important role in it. The detection of Dopamine Beta Hydroxylase (DBH) enzyme activity which is effective in the transformation of dopamine to norepinephrine is an investigation method which is used for the determination of the alteration in the catecholamine metabolism. In this study, we've investigated whether the determination of DBH enzyme activity is significant as a diagnostic test. For this purpose, the plasma levels of DBH have been measured in 33 patients with FMF in their asymptomatic period, 26 patients with FMF, during their acute attack, 18 patients with acute abdomen and 34 healthy subject finally, the plasma levels of DBH in patients with FMF in their acute attack were significantly higher ($P<0.001$) comparing to the levels of the control group and asymptomatic group, but the increase which is detected in patients with acute abdomen was not significant comparing to the control group.

Key Words: Familial Mediterranean Fever,
Dopamine beta hydroxylase

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:180-184

ve çeşitli seröz membranların (periton, plevra, sinovia, perikard, meninks, tunika albuginea) tekrarlayan intlamasyonları ile karakterize olan bir hastalıktır (1-3).

AAA'lı hastalarda kemotaktik aktiviteyi inhibe eden faktör (C5a) aktivitesi (4,5), arachidonic asid metabolizması, nötrofil agrege edici aktivite (6), serbest yağ asitleri ve oksidanların hücre membranlarındaki tahrip etkisi (7), supressör T lenfosit aktivitesi (3) ve tümör nekrozis faktörün (8) rolü araştırılmış, fakat etyopatogenetik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

Katekolamin metabolizmasındaki değişiklikler de en çok üzerinde durulan konulardan biri olmuştur. Me-

taraminol testi ile RHP'lı hastalarda akut atak esnasındaki benzer semptomların gözlenmesi (9,10) ve Reserpin ile bu hastalardaki bulguların baskılanması veya düzelmesi (11,12) etyopatogenezi katekolaminlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan yapılan birçok çalışmada, kanda katekolamin düzeylerinin artmış olduğu durumlarda, beraberinde Dopamin Beta hidroksüaz (DBH) enzim aktivitesinin de artmış olduğu bulunmuştur (13-15). Dolayısıyla katekolamin sentezindeki değişimlerin bir nevi göstergesi olan DBH enzimi, esas itibarıyla, katekolamin metabolizmasında dopaminin norepinefrin haline dönüşümünü katalize eden bir enzimdir.

Bu çalışmada DBH enzim aktivitesi tayininin AAA'nın tanısında anlamlı bir yeri olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Kliniklerinde AAA tanısıyla takip edilen 33 erkek hasta ve acil serviste akut batın tanısıyla takip edilen 18 erkek hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da herhangi bir şikayeti olmayan ve fizik muayene bulguları normal olan sağlıklı 34 erkek birey alındı.

Çalışma grubumuza aile anamnezleri pozitif olan, akut atak esnasındaki lökosit, sedimentasyon, fibrinojen ve C-reaktif protein değerlerinde normalin üzerinde artışlar görülen, fizik muayenelerinde AAA ile uyumlu bulguları olan vakalar alındı. Vakalardan semptomsuz dönemde, kolşisin tedavisi kesildikten 5-7 gün sonra ve akut atak esnasındaki hastalarda ise ağrı yakınmalarının en çok olduğu günlerde sabah aç karnına ve yatar durumda kan numuneleri alındı. Vakalarımızın herhangi birisinde renal komplikasyon mevcut değildi.

Akut batın ön tanısıyla takip edilen hastalarımızdan ise kan numuneleri, operasyondan önce ve yatar

durumda alındı. Operasyon esnasındaki bulguları akut batın tablosuyla uyumlu olmayanlar kontrol grubu olarak çalışmaya alınmadı.

Alınan kan numuneleri 5 dakika süreyle 10.000 rpm'de santrifüje edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalar -21°C derin dondurucuda saklandılar.

Vakaların bazılarının uzun süre saklanan plazmaları ile yeni elde edilen plazmalarında yapılan çalışmalar sonucu, derin dondurucuda saklandılar.

Vakaların bazılarının uzun süre saklanan plazmaları ile yeni elde edilen plazmalarında yapılan çalışmalar sonucu, derin dondurucuda plazmaların saklanmasıyla anlamlı değişiklikler olmadığı gözlemlendi.

DBH aktivite tayin yönteminin esasları şu şekildedir; DBH enzimi reaksiyon çözeltilisinde bulunan tiramini enzimatik olarak oktopamine dönüştürmekte ve oktopamin periodat ile p-hidroksibenzaldehide yükseltgenmektedir. Sonuçta p-hidroksibenzaldehid fotometrik olarak tayin edilmektedir (17).

Çalışmamızda İstatistiksel yöntem olarak varyant analizi ve student t testleri kullanıldı.

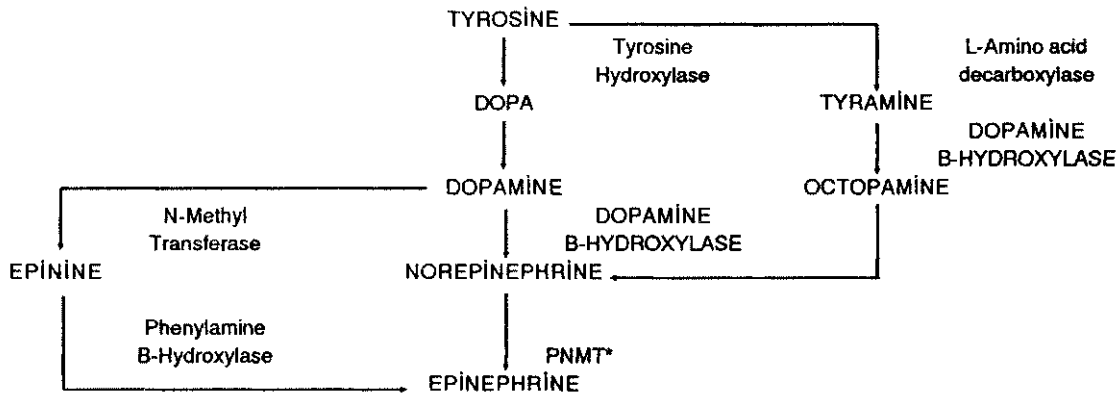
BULGULAR

AAA'lı hastaların semptomsuz dönem ile akut atak dönemine ait, akut batınlı hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna ait DBH enzim düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Grupların yaş dağılımı yönünden mukayeselerindeki fark anlamsız olarak ($p>0.05$) bulunmuştur. Her grubun yaş ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri ile ortalama değerleri, standart sapmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma sonuçları ise Tablo 4'de gösterilmiştir. Ağrılı dönemdeki DBH düzeyi, semptomsuz dönemdeki enzim düzeyi ile karşılaştırıldığında aradaki fark çok anlamlı bulunmuştur

Tablo 1. Katekolaminlerin biosentezleri ve dopamin beta hidroksilaz enziminin etki yerleri (16)



*PNMT: Phenylethanolamine-NMethyltransferase

Tablo 2. Grupların dooamin beta hidroksilaz düzeyleri (+ umol/dak/lt)

Sıra no	Sağlıklı kontrol grubu	Semptomsuz dönemde AAA	Akut atak dönemde AAA	Akutbatınlı hastalar
1	23.07	1251	32.38	12.88
2	11.68	12.25	17.12	12.84
3	22.83	10 95	19.45	5.69
4	11.42	765	15.60	16.80
5	7.18	4 59	17.12	23.77
6	21.26	10.87	13.74	5.36
7	4.45	1496	13.13	9.99
8	7.64	5.30	23.44	10.13
9	7.99	10.03	17.25	11.27
10	29.07	9.42	17.99	13.41
11	3.51	6.65	17.08	15.21
12	6.36	5.89	19.28	13.43
13	8.32	10.56	18.39	7.30
14	7.99	8.13	18.06	5.42
15	12.09	6.65	22.69	5.38
16	5.99	6.52	21.20	15.31
17	15.45	4.53	22.26	4.93
18	22.77	15.22	23.75	7.95
19	11.98	6.85	26.80	
20	22.53	6.77	17.18	
21	11.92	5.85	25.17	
22	7.38	4.04	19.75	
23	21.06	9.11	16.82	
24	4.00	10.56	24.91	
25	8.09	5.99	31.94	
26	8.98	9.14	17.16	
27	28.08	9.72		
28	3.81	6.34		
29	15.05	5.85		
30	5.99	6.85		
31	12.49	6.06		
32	8.39	6.81		
33	7.92	5.67		
34	6.06			

Tablo 3. Grupların vaka sayıları, yaş ortalamaları, minimum, maksimum ve ortalama değerleri* ile standart sapmaları

	Vaka sayısı	Yaş ortalaması	Minimum ölçüm	Maksimum ölçüm	Ortalama±standa^ sapma
Semptomsuz dönem	33	20.39±0.17	4.040	14.960	7.827±2.641
Akut atak dönemi	26	20.81 ±0.31	13.130	32.380	20.368±4.909
Akutbatınlı hastalar	18	22.61 ±59	4.930	23.770	10.943±5.071
Sağlıklı kontrol grubu	34	20.53±0.18	3.510	29.070	12 141 ±3.210

*tımol/dak/lt

($p<0.001$). Ayrıca ağırlı dönemde enzim düzeyleri akut bātınlı hastalardaki enzim düzeyleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış, aralarındaki fark yine anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Akut bātınlı hastalardaki enzim düzeyleri semptomsuz dönemdeki RHP'li hastaların enzim düzeyleri ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunurken ($p<0.05$) kontrol grubundaki sonuçlar ile karşılaştırıldığında ise fark anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Katekolaminlerin otonom sinir sisteminde çok önemli rolleri vardır. En önemli etkileri de kardiyovasküler sistem üzerindedir. Bunun yanında bazı endokrin sistem ve sinir sistemi hastalıklarında da etkili oldukları saptanmıştır (18-21). Son zamanlarda katekolaminlerin organizmadaki bazı inflamatuvar olayların oluşmasında veya gelişmesinde de etkin rol oynadıkları ileri sürül-

Tablo 4. Grupların dopamin beta hidroksilaz düzeylerine göre mukayeseleri

Gruplar	F	P
Ağrılı dönem ve semptomsuz dönem	87.833	<0.001
Ağrılı dönem ve sağlıklı kontrol grubu	34.312	<0.001
Ağrılı dönem ve akut batınlı hasta grubu	36.304	<0.001
Semptomsuz dönem ve sağlıklı kontrol grubu	11.978	-0.001
Akut batınlı hasta grubu ve semptomsuz dönem hasta grubu	4.346	<0.05
Akut batınlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu	0.649	(Önemsiz) >0.05

mektedir (10). Metaraminol testi sonucu katekolaminlerin sentezinde artma ve seröz zarlarda inflamasyonların ortaya çıkması, bu düşünceyi daha da kuvvetlendirmektedir (22).

AAA'lı hastalarda DBH aktivitesi ile ilgili olarak ilk çalışma 1988 yılında Barakat ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (23). Çalışmanın sonucunda DBH aktivitesinin, AAA'lı hastalarda akut atak esnasında ve tedavi edilmemiş semptomsuz dönemde diğer vakalara (akut batın tanısı olan ve kronik hastalığı olanlar) göre daha çok arttığı ve enzim aktivitesinin ölçümünün hastalığın tanısında diagnostik bir test olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir (23).

1990 yılında Ben-Chetrit ve arkadaşları kolşisin tedavisinde olan ve olmayan AAA'lı hastalarda NSAİD tedavisindeki romatizmal hastalığı olan şahıslar ve sağlıklı kişilerin sonuçlarında DBH aktivitesi çalışmışlardır (24). Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Broadbent ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı çalışmada da, kolşisin ile tedavide olan ve olmayan AAA'lı hastalar ile akut atak esnasındaki hastaların DBH aktivitesindeki artışın semptomsuz dönemdeki RHP'İl hastaların akut batınlı ve sağlıklı kişilerin sonuçlarıyla farklı olmadığı bulunmuştur (25). Aynı çalışmada nöbet geçirmekte olan AAA'lı hastalar ile akut batınlı hastalarda serum amiloid A ve C reaktif protein değerleri de yüksek bulunmuştur. Fakat sonuçlar, inflamasyona karşı oluşan bu akut faz cevap ile DBH aktivitesi arasında bir korelasyon olmadığını ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda ise akut atak dönemindeki AAA'lı hastalarda DBH aktivitesindeki artışın semptomsuz dönemdeki RHP'İl hastaların akut batınlı hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin değerlerine göre anlamlı farklılıklar gösterdiğini, fakat akut batınlı hastalardaki artışın sağlam kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Bu bulgularla AAA'lı hastalarda kriz esnasında katekolamin sentezinde bir artış olduğu kanaatine varılmaktadır. Bu sonuçlar Barakat ve arkadaşlarının çalışmasını desteklerken (23), Ben-Chetrit (24) ve Broadbent'in (25) araştırma sonuçlarıyla aynı paraleldir. Bu iki çalışmada, akut atağın hangi safhasında kan örneklerinin alındığına dair bir bilgi verilmemiştir. Çalışmamızda, biz akut atak başlangıcındaki ilk üç gün esnasında

hasta serumlarını almıştık. Sedimentasyon, beyaz küre ve fibrinojen değerlerinin başlangıçta daha yüksek olduğu düşünülürse bu durumun sonuçları üzerine etkili olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmalarda DBH enzim aktivitesi sonuçlarının geniş bir aralığa sahip olmasının ve birçok faidörün katekolamin metabolizması üzerine etkili olmasının araştırma sonuçlarındaki farklılığa yol açabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Diğer taraftan bizim çalışmamızda AAA'lı hastalarda semptomsuz dönemdeki ortalama değer, sağlıklı kontrol grubundaki vakaların ortalama değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Biz, bu düşüklüğün kolşisin katekolamin metabolizması ve DBH enzim aktivitesi üzerindeki muhtemel etkisinden kaynaklanabileceğini düşündük. Zira semptomsuz dönemdeki kan örnekleri kolşisin tedavisi kesildikten sonraki 5-7 gün içerisinde alınmıştır.

Literatürde bu konuyla ilgili yeterli sayıda araştırma bulunmaması nedeniyle sonuçların çok yönlü olarak mukayese ve tartışılması sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızdaki verilere dayanarak sonuç olarak şu kanaate varılmıştır:

1. DBH düzeyi AAA'lı hastaların akut atak döneminde anlamlı şekilde artmaktadır. Dolayısıyla DBH enzim aktivitesinin ölçümü AAA'de bir tanı testi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.
2. AAA'lı hastalarda anormal katekolamin metabolizması akut inflamasyonun etyopatogenezinde etkin bir role sahip olabilir. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalar AAA etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

Aynı konuda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yapılan bir çalışmanın sonuçları 28-29, Nisan 1990'da Amman'da yapılan "The First International Symposium on Recurrent Hereditary Polyserositis" isimli uluslararası toplantıda sunuldu.

Plasma Dopamine Beta-Hydroxylose (DBH) Activity in Patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): Preliminary Report. İnanç, T. Ünal, A. Sivas, N. Dilşen, M. Konice, U. Aral, L. Öcal. Abstract Book: sayfa: 31-2.

Bu çalışmada tedavi gören ve tedavi edilmeyen FMF'li vakalarla, sağlıklı kontrol vakalarının DBH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Cook GC. Recurrent Hereditary Polyserositis. *BMJ* 1990; 301:1110-1.
2. Cook GC. Periodic Disease, Recurrent Polyserositis, Familial Mediterranean Fever, or Simply FMF, *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 233:819-23.
3. Melamed I, Shemer Y, Zakuth V, Tzevoval E, Pras M, Spierer Z. The immun system in familial mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983; 53:659-62.
4. Matzner Y, Partridge REH, Babior MM. Achemotactic inhibitor in synovial fluid. *Immunology* 1983; 49:131-8.
5. Matzner Y, Brzezinsky A. A C5a inhibitor in peritoneal fluid. *J Lab Clin Med* 1984; 103:227-35.
6. Aisen PS, Haines KA, Given W, Abramson SB, Pras M, Serhan C, Hamberg M, Samuelsson B, Weismann G. Circulating hydroxy fatty acids in familial mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82:1232-36.
7. Topuzian NB, Bowie U. Familial mediterranean fever in a fraternal twin: A laboratory evaluation, *annals of clinical and laboratory science* 1991; 21:3:205-15.
8. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T. Tumor necrosis factor in familial mediterranean fever. *The American Journal of Medicine* 1991; 90:434-8.
9. Shohat M, Karenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI, Hypothesis. Familial mediterranean fever-A genetic disorder of the lipocortin family. *Am J Medical Genetics* 1989; 34:163-7.
10. Barakat MH, Mahlas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. *Pathogenesis of acute inflammation: The Retention-Leakage Hypothesis, Biomed & Pharmacother* 1989; 43:763-70.
11. Barakat WH, Karnik AM, Majeed HWA, El-Sobki NI, Fenech FF. Familial mediterranean fever (Recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-A study of 175 patients and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine, New Series* 1986;60:233:837-47.
12. Cherem JH, Andrade SI, Lifshitz A, Nellem H. Persistent fever as the only symptom of familial mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150:1347.
13. Hamano S, Morita K, Azuma M, Teraoka K. Pharmacological study on Baz (+)-stimulated catecholamine secretion from cultured bovine adrenal chromaffin cells: Possible relation of Ba (2+) action to Ca (2+)-activated secretory mechanisms. *Jpn J Pharmacol* 1991 Jan; 55(1):43-50.
14. D'Hooge R, De-Deyn PP, Verz Wijvelen A, De-Block J, De-Potter WP. Storage and fast transport of noradrenaline, dopamine beta-hydroxylase and neuropeptide Y in dog sciatic nerve axons. *Life-Sci* 1990; 47(20):1851-59.
15. Rea RF, Biaggioni I, Robertson RM, Haile V, Robertson D. Reflex control of sympathetic nerve activity in dopamine beta hydroxylase deficiency. *Hypertension* 1990 Jan; 15(1):107-12.
16. Greenspan FS. Catecholamines, basic and clinical endocrinology, third edition. Newjersey, Prentice Hall International Inc 1991; 381-8.
17. Nagatsu T, Udenfriend S. Protometric assay of dopamine beta-hydroxylase activity in human blood. *Clin Chem* 1972; 18:980-3.
18. Huber KH, Rexroth W, Werle E, Koeth T, Weicker H, Hild R. Sympathetic neuronal activity in diabetic and non-diabetic subjects with peripheral arterial occlusive disease. *Klin-Wochenschr* 1991; 69(6):233-8.
19. Kilbourne EJ, Sabban EL. Differential effect of membrane depolarization on levels of tyrosine hydroxylase and dopamine beta hydroxylase mRNAs in PC 12 pheochromocytoma cells. *Brain-Res-Mol-Brain Res* 1990; 8(2):121-7.
20. Suzuki H, Shimohira M, Iwakaway Nagatsu T. Developmental change of dopamine beta hydroxylase activity in cerebrospinal fluid of epileptic and nonepileptic children. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 80(3):225-30.
21. Wirnsberger GH, Blecker H, Ziervogel K, Hotter H. Diagnostic immunochemistry of neuroblasts tumors. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(1):49-57.
22. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA. Metaraminal provocative test: A spesific diagnostic test for familial mediterranean fever. *Lancet* 1984; 656.
23. Barakat MH, Gumaa KA, Malhas LN, El-Sabki NI, Moussa MA, Fenech FF. Plasma dopamine beta-hydroxylase: Rapid diagnostik test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 1988; 3:1280-83.
24. Ben-Cherit E, Gutman A, Ley M. Dopamine beta hydroxylase activity in familial mediterranean fever. *Lancet* 1990; 20:176.
25. Broadbent PG, Raynes JG, Mc Adam KT PWJ. Recurrent hereditary polyserositis. *BMJ* 1990; 302:349-50.