

Dihidropteridin Redüktaz(DHPR) Enzimi ve Klinik Açından Önemi

Zeynep Altındağ*, Gönül Şahin*

Özet: Dihidropteridin redüktaz (DHPR)- çeşitli biyokimyasal olaylarda kofaktör rolü oynayan pteridinlerin döngüsünde anahtar görevi olan bir enzimdir. İki ayrı peptit zinciri içeren dimerik yapılı bu enzim, monoamin nörotransmitterlerin hidrosilasyon reaksiyonları sırasında oluşan kinonoit dihidrobiopterin(q -BH₂) tetrahidrobiopterine(BH₄) indirgeyerek bunların sentezinin idamesinin sağlamaktadır. Birçok nörolojik veya metabolik hastalıkta DHPR enzim aktivitesinin değiştiği ve bazı ksenobiyotiklerin DHPR aktivitesini etkileyerek nörotoksosite gösterdikleri ileri sürülmektedir.

Anahtar sözcükler : Dihidropteridin-redüktaz, tetrahidrobiopterin, kinonoit dihidrobiopterin, monoamin transmitter, nörotoksosite

Geliş tarihi : 16.06.1994

Kabul tarihi : 04.01.1995

The Enzyme of Dihydropteridine Reductase(DHPR) and its Clinical Importance

Summary: Dihydropteridine reductase is a key enzyme in the cycle of pteridines, which have important cofactor roles in various biochemical events. This enzyme, which has a dimeric structure with two identical peptide chains, keeps the level of tetrahydrobiopterin(BH₄) by reducing quinonoid dihydrobiopterin(q -BH₂), which forms during the hydroxylation reactions of monoamine transmitters and therefore maintains their synthesis. It has been suggested that the activity of the enzyme, changes in many neurologic or metabolic disorders. Some of the xenobiotics may exert the neurotoxicity by affecting the activity of the enzyme.

Keywords : Dihydropteridin reductase, tetrahydrobiopterin, quinonoid dihydrobiopterin, monoamine transmitters, neurotoxicity

Received : 16.06.1994

Accepted : 04.01.1995

Giriş

Dihidropteridin redüktaz enzimi (DHPR) iki ayrı peptit zinciri içeren dimerik bir proteindir. Enzimin aminoasit sırası insan ve siçanda karşılaştırmalı olarak Şekil 1'de görülmektedir¹. DHPR, koyun beyini, sığır adrenal medullası, koyun, sığır, siçan, maymun ve insan karaciğeri gibi çeşitli memelilerden, hatta birçok deniz ürünlerinden ve insan hücre örneklerinden izole edilmiştir. Ayrıca *Pseudomonas*, *Escherichia coli* ve *Crithidia fasciculata* türlerinde de bu enzim bulunmaktadır¹. İnsan DHPR enziminde peptit zincirlerinin herbirinin molekül ağırlığının 21000-27000 arasında olduğu bildirilmiştir².

DHPR'in kofaktörü NADH'dır. Son zamanlarda çeşitli memeli doku ve organlarında NADPH'ı kofaktör olarak kullanan bir başka DHPR da

saptanmıştır^{3,4}. Bugün için yukarıda açıkladığımız iki ayrı DHPR enziminin BH₄ düzeyinin devamlılığındaki katkı oranı kesinlik kazanmamıştır.

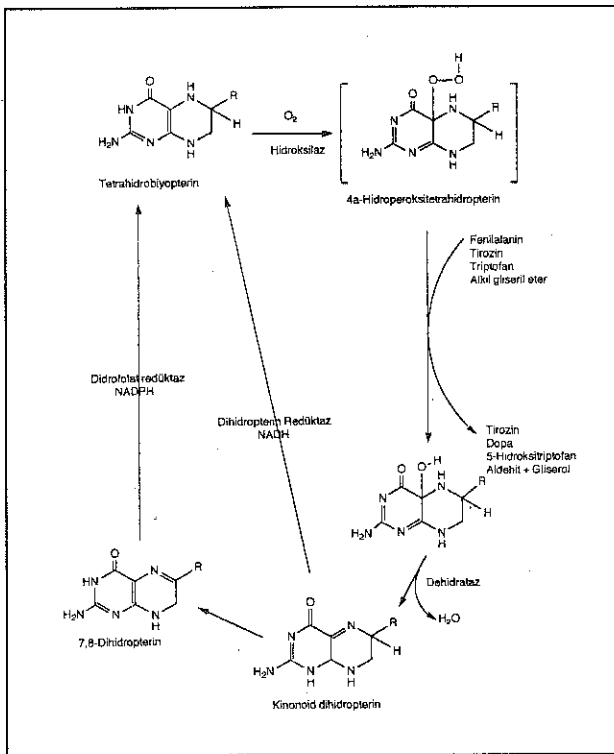
1. DHPR'in Biyokimyasal Rolü

Dihidropteridin redüktaz ile fenilalanin, tirozin ve triptofan hidrosilazlar katekolaminlerden olan dopamin, epinefrin ve serotoninin sentezinde önemli rol oynayan enzimlerdir⁵⁻⁷. Tetrahidrobiopterin bu metabolik yollarda esansiyel bir kofaktördür (Şekil 2)⁸. Bu reaksiyonlarda fenilalanin, tirozin ve triptofan sırasıyla tirozin, dihidroksifenilalanin ve 5-hidroksitriptofana dönüşmektedir. Bu oksidasyon esnasında kinonoit dihidrobiopterine dönüşen kofaktör ise NADH varlığında DHPR aracılığıyla tekrar tetrahidrobiopterine (BH₄) çevrilmektedir. BH₄-bağımlı monoamin transmitterlerin hidrosilasyonları sonucu oluşan ana metabolik son ürünler önemli hücre fonksiyonlar göstermektedir. Ayrıca, BH₄'in melanin pigmentlerinin oluşumunu

(*) H.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Toksikoloji A.B.D., 06100, Samanpazarı-Ankara

İnsan	M A A A A A A G E A R R V L V Y C G R G A L G S R C V Q A F R A R N W W V A	10	20	30
Sığır	M A A S - - - G E A R R V L V Y C G R G A L G S R C V Q A F R A R N W W V A	10	20	30
İnsan	S I D V V E N E E A S A S I I V K M T D S F T E Q A D Q V T A E V C K L L G	40	50	60
Sığır	S I D V V E N E E A S A S V I V K M T D S F T E Q A D Q V T A E V C K L L G	40	50	60
İnsan	E E K V D A I L C V A G G W A G G N A K S K S L F K N C D L M W K Q S I W T	80	90	100
Sığır	D Q K V D A I L C V A G G W A G C N A K S K S L F K N C D L M W K Q S I W T	80	90	100
İnsan	S T I S S H L A T X H L K E G G L L T L A G A K A A L D G T P C M I G Y G M	120	130	140
Sığır	S T I S S H L A T X H L K E G G L L T L A G A K A A L D G T P C M I G Y G M	120	130	140
İnsan	A K G A V H Q L C Q S L A G K N S G M P P G A A A I A V L P V T L D T P M N	160	170	180
Sığır	A K G A V H Q L C Q S L A G K N S G M P S G A A A I A V L P V T L D T P M N	160	170	180
İnsan	R K S M P E A D F S S W T P L E F L V E T E H D W I T C K N R P S S G S L I	190	200	210
Sığır	R K S M P E A D F S S W T P L E F L V E T F H D W I T C N K R P N S G S L I	190	200	210
İnsan	Q V V T T E G R T E L T P A Y F	230	240	
Sığır	Q V V T T D G R T E L T P A Y F	230	240	

Şekil 1. DHPR enziminin insan ve sıçandaki aminoasit sırası¹



Şekil 2. Tetrahidropterinin nörotransmitterlerin hidroksilasyonundaki rolü⁸

da dolaylı olarak etkileyebileceği ileri sürülmektedir¹.

2. Fizyolojik Dönemlerde DHPR Aktivitesinin Değişimi

İnsan DHPR aktivitesini değerlendirmede kan, özellikle de eritrosit veya tam kan DHPR aktivitesi esas alınmaktadır. Yaş ile DHPR enzim aktivitesi arasında doğrudan bir ilişki olmamakla birlikte, yenidoğanda yetişkinlere göre yüksek bulunmuştur^{9,10}. Yetişkin grubun ortalama eritrosit DHPR aktivitesi 67 yaşın üzerindekiyle ölçülen aktiviteye kıyasla düşüktür. Değerler Tablo 1'de kapsamlı olarak verilmiştir⁹. Araştırmacılar, yaşlılarda çeşitli patolojik durumların ortaya çıkması ve bu yaş grubunda polifarmasi uygulamasının yaygınlığının DHPR enzim aktivitesini etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir⁹. Yine aynı araştırmacı grubu cinsiyete bağlı olarak DHPR enzim aktivitesinde önemli bir değişim olmadığını da vurgulamaktadır. Bununla birlikte 40-49 yaşları arasında kadınlarla

Tablo 1. Eritrositlerdeki DHPR Enzim Aktivitesinin Yaşa ve Cinsiyete Göre Değişimi⁹.

Enzim aktivitesi (indirgenen nmol sitokrom C/dakika/mg Hemoglobin) ± SS

Grup	Kadın	Erkek	Ortalama
1. Yenidoğanlar	4.81±1.32 (n = 24)	4.84±0.94 (n = 24)	4.82±1.13* (n = 50)
2. Toplam grup	4.11±0.75 (n = 26)	3.76±0.74 (n = 26)	3.93±0.76*+ (n = 52)
30-39 yaş	3.96±0.92 (n = 10)	3.75±0.77 (n = 11)	3.85±0.83+ (n = 21)
40-49 yaş	4.42±0.57 (n = 11)	4.06±0.84 (n = 4)	4.32 ± 0.64 ⁺ (n = 15)
50-62 yaş	3.72±0.58 (n = 5)	3.66±0.70 (n = 11)	3.68±0.65 ⁺ (n = 16)
3. 67-95 yaş	4.41±1.23 (n = 21)	4.60±0.74 (n = 10)	4.47±1.09+ (n = 31)

* 2. Grup 1. grup ile karşılaştırıldığında p<0.05

+ 2. Grup 3. grup ile karşılaştırıldığında p<0.05

⁺ 40-49 yaş grubu ile 50-62 yaş grubu karşılaştırıldığında p<0.05

ölçülen DHPR aktivitesinin aynı yaştaki erkeklerde ölçülen DHPR aktivitesinden daha yüksek olmasının bu yaş grubu kadınların sorunu olan menapozun eritrosit DHPR aktivitesini etkileyebileceğine bağlanmıştır⁹.

Sağlıklı yetişkinlerdeki eritrosit DHPR aktivitesi 3.93±0.76 nmol indirgenen sitokrom C/dakika/mg Hb olarak bulunmuştur⁹. Diğer taraftan filtre kağıdına damlatılan 5 mm çapındaki kan damlası kullanılarak sağlıklı kişilerde bulunan DHPR aktivitesi 3.37±0.72 nmol indirgenen sitokrom C/dk/5mm disk'dir¹¹. Anabilim Dalı Laboratuvarımızda çalışılan, yüksek lisans tezi olarak kabul edilen çalışmamızda yetişkin sağlıklı kontrol grubunda saptadığımız aktivite bu değere uygunluk göstermektedir(3.16±0.14 nmol indirgenen sitokrom C/dk/5mm disk)¹².

3. Patolojik Durumlarda

DHPR Aktivitesinin Değişimi

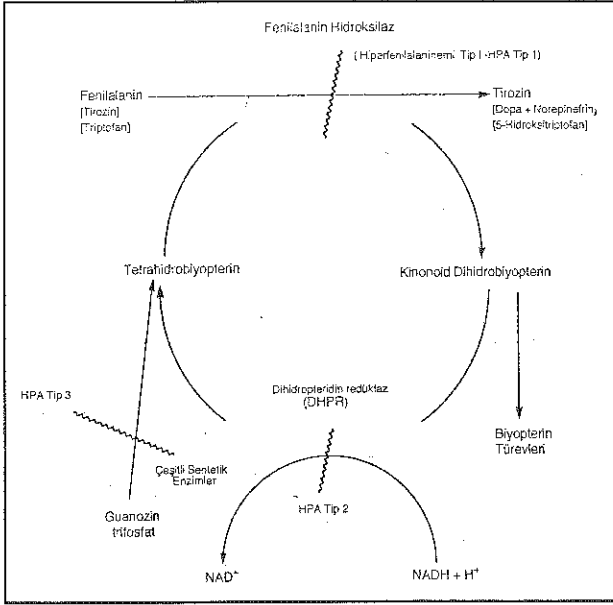
Günümüze dek çeşitli hastalıklarda pteridin metabolizması ve DHPR aktivitesi incelenmiştir.

Fenilketonüri: Hidroksilasyon proseslerinin defektif fonksiyonu klinik olarak otozomal resesif bir hastalık olan hiperfenilalaninemi, ya da fenilketonüri(PKU) olarak isimlendirilmektedir. Ülkemizdeki fenilketonüri görülme sıklığı 1/3634'tür¹³.

Fenilketonüri oluşum mekanizmaları Şekil 3'te verilmiştir¹⁴. Bu hastalar fenilalanin içermeyen diyetle beslenerek tedavi edilmektedir. Bununla birlikte hastaların % 1-5'inin bu diyetle cevap vermesi ve nörolojik problemlerin ilerlemesi nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu DHPR aktivitesindeki ya da BH₄ sentezindeki bir bozukluğa bağlı olarak da fenilketonüri gelişebileceği tespit edilmiş ve atipik fenilketonüri olarak isimlendirilmiştir¹.

DHPR aktivitesinin değerlendirildiği sağlıklı, hiperfenilalaninemili ve atipik fenilketonüri çocuklarda yapılan çalışmanın verileri Tablo 2'de gösterilmiştir¹⁵. Bu tablodan da görüldüğü gibi atipik fenilketonüri 2 çocukta DHPR aktivitesinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca deride, karaciğer, beyin, eritrosit ve lökositlerde yapılan çalışmalarda atipik fenilketonüride DHPR aktivitesinin olmadığını göstermektedir¹⁶.

Alzheimer Hastalığı: Bu hastalıkta BH₄ düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Alzheimer hastalığında primer lezyonun *locus ceruleus*'taki BH₄ metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklandığı sanılmaktadır¹⁷. Bununla birlikte, BH₄ eksikliğinin DHPR aktivitesine bağlı olup olmadığını inceleyen kısıtlı sayıda çalışma hasta ve kontrol grubunda enzim aktivitesi çok benzer bulunduğundan DHPR aktivitesiyle ilişkili olmadığını göstermektedir^{17,18}.

Şekil 1. Fenilketonüri oluşum mekanizmaları¹⁴.

Diyalize Bağlı Demans: Alüminyum içeren anti-asitler fosfat bağlayıcı olarak diyalize giren böbrek hastalarında yüksek dozda kullanılmaktadır. Klinikte uzun süre diyaliz uygulanan hastalarda alüminyumun ensefalopatiye neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarla alüminyumun DHPR aktivitesini inhibe ettiği saptanmıştır. Dolayısıyla da hemodiyaliz hastalarında BH₄ düzeylerinin azalmasına bağlı olarak ensefalopati gelişebileceği ileri sürülmüştür^{14,19}.

Alüminyum ile DHPR aktivitesi arasındaki ilişki 4. bölümde anlatılmaktadır.

Parkinson Hastalığı: Bu hastalıkta yapılan post-mortem incelemeler, beyindeki ana karakteristik biyokimyasal değişikliğin basal gangliyonlar ve substantia nigradaki dopaminin konsantrasyonlarının büyük ölçüde azalması olduğunu göstermiştir. Ayrıca serotonin, dopamin ve norepinefrinin konsantrasyonlarının beyin hemen bütün bölgelerinde azaldığı saptanmıştır. Bunun da BH₄ metabolizmasındaki bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir²⁰.

Şizofreni: DHPR dopamin, norepinefrin ve serotoninin sentez hızını kontrol eden faktörlerden biridir. Dolayısıyla şizofreninin etiyojisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan bir çalışmaya göre 20 şizofren hastasındaki DHPR aktivitesinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır²¹.

Depresyon: Depresyonda ve hipomanik fazlarında total bipterinin redükte bipterine oranında bir azalma bulunmuştur^{22,23}. Ancak bu eksikliğin mekanizmasının BH₄'in de novo sentezine mi, yoksa DHPR aktivitesinin azalmasına mı bağlı olduğu açık değildir.

Bu hastalıklara ilaveten otizm, Down sendromu ve Rett Sendromunda da eritrosit DHPR aktivitesinin azaldığı belirtilmektedir²⁴.

4. Ksenobiyotiklerin DHPR Aktivitesine Etkileri

DHPR aktivitesinin demir, alüminyum, kurşun gibi sıklıkla maruz kalınan çeşitli metallere ve bazı kemoterapötik ajanlardan etkilenebileceği ve

Tablo 2. Hiperfenilalaninemili, Atipik Fenilketonüri ve Sağlıklı Çocukların Kurumuş Kan Damarlarındaki DHPR Aktivitesi¹⁵.

Gruplar	n	DHPR aktivitesi ^a	
		Ortalama±SS	Min. ve Maks. Değerler
Yenidoğan (4-7 gün)	45	9.65±3.2	4.5 - 17.7
HPA ^b (5 gün - 13 yaş)	40	6.93±2.2	3 - 12.1
Kontrol (>7 gün)	199	6.38±2.1	2.7 - 12.3
DHPR enzimi eksikliği	2	0	-

^a İndirgenen nmol sitokrom C/dk/5 mm'lik disk

^bHPA (Hiperfenilalaninemi)

sonuçta nörotoksisitenin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Demir (Fe³⁺): İn vitro çalışmada demir iyonları, 7,8-dihidropterinlerin 7,8-(6H)-dihidro türevine tautomerize olmasını hızlandırmaktadır. 7,8-(6H)-dihidropterin havuzunun da DHPR ve dihidrofolat redüktaz enzimleri ile kompetitif inhibisyon reaksiyonuna girdiği öne sürülmektedir²⁵.

Alüminyum: Sıçanda i.p. 0.75 mg/kg alüminyum asetatın subkronik olarak verilmesini takiben beyin, karaciğer ve kanda DHPR enzim aktivitesinin sırasıyla % 55.72, % 20.96 ve % 32.50 oranlarında azaldığı saptanmıştır²⁶. Ayrıca 10 µM alüminyumun in vitro bir çalışmada insan beyin temporal korteksinde BH₄ düzeyini azalttığı gösterilmiştir²³. Bununla birlikte, diğer bir araştırma grubu tarafından ise alüminyumun DHPR aktivitesini etkilemediği bildirilmiştir²⁴.

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda serum alüminyum düzeylerinin (67.6±7.7 µg/L) kontrol grubunun serum alüminyum düzeylerinden (4.9±0.99 µg/L) oldukça yüksek olduğu ve kan DHPR aktivitesinin de serum alüminyum konsantrasyonuyla ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Kelat yapıcı bir ajan olan desferoksamin (desferal) enjeksiyonunu takiben ise DHPR aktivitesi normale dönüşür¹⁴. Bununla birlikte bu bulgularla uyumlu sonuç alınmayan benzer bir çalışma da bulunmaktadır²⁷.

Alüminyum ile DHPR enzimi arasındaki ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar araştırmacıların kullandığı yöntem veya araştırılan grupların farklı düzeylerde alüminyuma maruz kalışından kaynaklanabilir. Bu nedenle konu tartışmaya açıktır.

Kurşun: Kronik kurşun zehirlenmesinin sıçan beyninin çeşitli bölgelerinde DHPR enziminin aktivitesini arttırdığı ve BH₄ düzeylerini yükselttiği bulunmuştur^{28,29}. Bununla birlikte bir başka çalışmada ise subkronik kurşun zehirlenmesinin sıçan kan ve beyin dokusunda DHPR aktivitesini azalttığı ileri sürülmüştür²⁶. Kurşunun da DHPR üzerine etkisi henüz kesin değildir.

Tablo 3. Kan DHPR Enzim Aktivitesi Üzerine Bazı Metallerin Etkisi³¹.

Metaller	Konsantrasyon (mM)	% İnhibisyon
Hg ²⁺	0.1	68
Cu ²⁺	0.1	44
Pb ²⁺	1	38
Fe ³⁺	5	86
Al ³⁺	5	30
Cd ²⁺	10	48

Skandiyum, galyum ve platin (II) komplekslerinin de DHPR enzimini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{26,30}.

Çeşitli metallerin DHPR enzim aktivitesi üzerine etkilerinin in vitro incelenmesi üzerine laboratuvarımızda yürütülen çalışmalarda ilk bulgulara göre, Hg²⁺ ve Cu²⁺ 0.1 mM konsantrasyonlarda, Pb²⁺ 1 mM konsantrasyonda, Al³⁺ ve Fe³⁺ 5 mM konsantrasyonlarda, Cd²⁺'un ise 10 mM konsantrasyonda, kan DHPR aktivitesini değişen oranlarda inhibe ettiği saptanmıştır. (Tablo - 3³¹).

Trimetoprim-Sulfametoksazol Kombinasyonu: Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda bakteriyel sinüzit, üriner kanal enfeksiyonları ve orta kulak iltihabında yaygın olarak kullanılan antibakteriyel bir ilaçtır. İnsanda 3-8 µM terapötik konsantrasyonlardaki trimetoprimin dihidrobiopetrinin tetrahidrobiopetine redüksiyonun önemli ölçüde inhibe edebileceği bildirilmiştir³².

Kemoterapötik Ajanlar: Bir çok antikanser etkili ilacın etkin olarak BH₄ düzeyinin idamesini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Metotreksat, polietilen glikoz-asparajinaz, siklofosfamid, doksorubisin, daunorubisin, sitarabin, tiyoguanin, merkaptopürin, vinkristin ve etopozit gibi ilaçlar alan birçok akut lenfositik lösemi(ALL) hastasında DHPR enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak hiperfenilaninemi geliştiği belirlenmiştir³³. Çeşitli kemoterapi alan hematolojik malignansili hastalarda yaptığımız çalışmada da kontrol grubuna kıyasla kan DHPR aktivitesi önemli ölçüde düşük bulunmuştur¹².

Bu bilgiler ışığı altında, çeşitli ksenobiyotiklerin özellikle de nörotoksik ajanların toksisite mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmalarda DHPR enzim aktivitesinin değerlendirilmesinin de yararlı olacağı açıktır.

Kaynaklar

1. Whiteley, J. M., Varughese, K. I., Xuong, N. H., Matthews, D. A., Grimshaw, C. E., "Dihydropteridine Reductase", *Pteridines* 4, 159-173, 1993.
2. Lockyer, J., Cook, R. G., Milstien, S., Kaufman, S., Woo, S. L., Ledley, F. D., "Structure and Expression of Human Dihydropteridine Reductase", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 3329-3335, 1987.
3. Nakanishi, N., Hasegawa, H., Yamada, S., Akino, M., "Purification and Physical Properties of NADPH-specific Dihydropteridine Reductase from Bovine and Human Livers", *J. Biochem.*, 99, 635-644, 1986.
4. Nakanishi, N., Ozawa, K., Yamada, S., "Determination of NADPH-Specific Dihydropteridine Reductase in Extract from Human, Monkey and Bovine Livers by Single Radial Immunodiffusion: Selective Assay Differentiating NADPH-NADP Specific Enzymes", *J. Biochem.*, 99, 1311-1315, 1986.
5. Kaufman, S., "Studies on the Mechanism of the Enzymatic Conversion of Phenylalanine to Tyrosine", *J. Biol. Chem.*, 234, 2677-2682, 1959.
6. Nagatsu, T., Levitt, M., Udenfriend, S., "Tyrosine Hydroxylase", *J. Biol. Chem.*, 239, 2910-2917, 1964.
7. Lovenberg, W., Jequier, E., Sjoerdsma, A., "Tryptophan Hydroxylation: Measurement in Pineal Gland, Brainstem and Carcinoid Tumor", *Science*, 155, 217-219, 1967.
8. Nichol C. A., Smith, G. K., Duch, D. S., "Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin", *Ann. Rev. Biochem.*, 54, 729-764, 1985.
9. Jeeps, C. M., Silcox, A., Lloyd, B., Clayton, B. E., "Dihydropteridine Reductase Activity in Dried Blood Spots: Effect of Aging and Senile Dementia of the Alzheimer Type", *J. Clin. Pathol.*, 39, 199-203, 1986.
10. Surplice, M. I., Griffiths, P. D., Green, D., Leeming, R. J. "Dihydropteridine Reductase Activity in Eluates from Dried Blood Spots: Automation of an Assay for a National Screening Service", *J. Inher. Metab. Dis.*, 13, 169-177, 1990.
11. Arai, N., Narisawa, K., Hayakawa, H., Tada, K., "Hyperphenylalaninemia Due to Dihydropteridine Reductase Deficiency: Diagnosis by Enzyme Assays on Dried Blood Spots", *Pediatrics*, 70, 426-430, 1982.
12. Altındağ, Z. Z., "Kanserli Hastaların Biyolojik Sıvılarında Neopterin ve Dihydropteridin Redüktaz (DHPR) Aktivitesinin Saptanması ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi", *Farmasötik Toksikoloji Programı, Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 1993.*
13. Özalp, I., "Fenilketonüri ve Ülkemizde Görülme Sıklığı", *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1, 178-180, 1992.
14. Altmann, P., Al-Salihi, F., Butter, K., Cutler, P., Blair, J., Leeming, R., Cunningham, J., Marsh, F., "Serum Aluminum Levels and Erythrocyte DHPR Activity in Patients on Hemodialysis", *N. Engl. J. Med.*, 9, 80-84, 1987.
15. Lenzi, G., Pistone, D., Zammarchi, E., Benini, M. P., La Torre, A., Matteoni, D., "DHPR Activity Decrease in Dried Blood Spots Stored at 4°C", *Enzyme* 41, 43-46, 1989.
16. Milstien, S., Holtzman, N. A., O'Flynn, M. E., Thomas, G. H., Butler, I. J., Kaufman, S., "Hyperphenylalaninemia Due to Dihydropteridine Reductase Deficiency", *J. Pediatrics*, 89, 763-766, 1976.
17. Hamon, C. G.B., Blair, J. A., "Pathogenesis of Alzheimer's Disease", *J. Royal Soc. Med.*, 80, 127-128, 1987.
18. Jeeps, C. M., Silcox, A., Lloyd, B., Clayton, B. E., "Dihydropteridine Reductase Activity in Dried Blood Spots: Effects of Aging and Senile Dementia of the Alzheimer Type", *J. Clin. Pathol.*, 39, 199-203, 1986.
19. Altmann, P., Hamon, C., Blair, J., Dhanesha, U., Cunningham, J., Marsh, F., "Disturbance of Cerebral Function by Aluminium in Haemodialysis Patients without Overt Aluminium Toxicity", *Lancet*, ii, 7-11, 1989.
20. Dissing, I. C., Güttler, F., Pakkenberg, H., Lou, H., Gerdes, A. M., Lykkefjeld, C., Rasmussen, V., "Tetrahydrobiopterin and Parkinson's Disease", *Acta Neurol. Scand.*, 79, 493-499, 1989.
21. Szymanski, H. V., Orfanos, A., Narisawa, K., Grosz, R., Naylor, E. W., "Dihydropteridine Reductase in Schizophrenic Patients", *Psychiatry Research* 15, 115-119, 1984.
22. Coppen, A., Swade, C., Jones, S. A., Armstrong, R. A., Blair, J. A., Leeming, R. J., "Depression and Tet-

- rahydrobiopterin: The Folate Connection", *J. Affect. Disorders*, 16, 103-107, 1989.
23. Hashimoto, R., Ozaki, N., Ohta, T., Kasahara, Y., Kaneda, N., Nagatsu, T., "The Plasma Tetrahydrobiopterin Levels in Patients with Affective Disorders", *Biol Psychiatry*, 28, 526-528, 1990.
 24. Blair, J., Pfeleiderer, W., Wachter, H., "Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines", *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1369, 527-547, 1988.
 25. Fuchs, D., Reibnegger, G., Werner, E. R., Wachter, H., "Increased 7,8-Dihydroneopterin and Reduced Methyl-group Metabolism in HIV-1 Infection", *Lancet*, i, 1167, 1990.
 26. Cutler, P., Blair, J. A., "The Effect of Lead and Aluminium on Rat Dihydropteridine Reductase", *Arch. Toxicol.*, Suppl. 11, 227-230, 1987.
 27. Bolla, K. I., Milstien, S., Briefel, G., Wieler, L., Kaufman, S., "Dihydropteridine Reductase Activity: Lack of Association with Serum Aluminum Levels and Cognitive Functioning in Patients with End-stage Renal Disease", *Neurology*, 41, 1806-1809, 1985.
 28. McIntosh, J. M., Meredith, P. A., Moore, M. R., Goldberg, A., "Neurotoxic Action of Lead: Effect on Tetrahydrobiopterin Metabolism in the Rat", *Comp. Biochem. Physiol.*, 81C, 227-231, 1985.
 29. Martinez-Fong, D., Gutiérrez, M. E., Acevez, J., "Effect of Chronic Lead Exposure on Biopterin metabolism in the Rat Neostriatum", *J. Neurosc. Res.*, 26, 112-114, 1990.
 30. Armarego, W. L. F., Ohnishi, A., "Inactivation of Dihydropteridine Reductase (Human Brain) by Platinum (II) Complexes", *Eur. J. Biochem*, 164, 403-409, 1987.
 31. Altındağ, Z. Z., Şahin, G., Duru, S., "The Effects of Some Metals on the Activity of Blood Dihydropteridine Reductase", *XVI International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. 12-15 April 1994, Vienna, Austria, Abstract Book* p. 33.
 32. Woody, R. C., Brewster, M. A., "Adverse Effects of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in a Child with Dihydropteridine Reductase Deficiency", *Dev. Med. Child. Neurol.*, 32, 639-644, 1990.
 33. Blau, N., Curtius, H. C., Kierat, L., "Hyperphenylalaninemia Caused by Dihydropteridine Reductase Deficiency in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia", *J. Pediatr.*, 115, 661-662, 1989.