

Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi

Tayfun Uzbay¹

¹Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar sinir bilimleri alanındaki en önemli psikiyatrik hastalıklardır. Özellikle şizofreni beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi hemen hemen tüm işlevlerini etkileyen ve birçok dış faktörden etkilenen karmaşık bir beyin hastalığıdır. Son yıllardaki belirgin gelişmelere rağmen şizofreni farmakoterapisi hala istenen düzeyde değildir. Şizofreni etiopatogenezinin netleştirilmesi ve daha etkili yeni ilaçların geliştirilmesi halen psikofarmakolojinin en çok yatırım yapılan alanıdır. Katyonik bir poliamin olan agmatin doğada ve memelilerde yaygın olarak bulunur. Agmatin beyinde yeni saptanmış bir nörotransmitterdir. Beyinde sentezlenir, veziküllerde depolanır ve sinaptik aralığa salınarak imidazolin ve adrenerjik α_2 'ler gibi reseptörlerle etkileşir. Son zamanlarda, agmatinin şizofreni ve benzeri psikozların etiopatogenezinde rolü olduğuna işaret eden bazı makaleler yayınlanmıştır. NMDA antagonizması gibi agmatin ile şizofreni arasında bir ilişki olabileceğini düşündüren başka veriler de mevcuttur. Şizofreni hastalarında spermin ve spermidin gibi başka poliaminlerin yüksekliğine işaret eden önceki çalışmaların sonuçları da bu görüşü desteklemektedir. Bu gözden geçirme yazısında agmatin ve benzeri poliaminlerin şizofreni ve benzeri psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisindeki olası rolü irdelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, psikozlar, agmatin, poliaminler.

(*Klinik Psikiyatri* 2009;12:188-196)

SUMMARY

A New Target for Treatment of Schizophrenia: Agmatine and Brain Polyamine System

Schizophrenia and schizophrenia-like psychosis are the most important psychiatric disorders in the neuroscience. Particularly, schizophrenia affects almost all functions of brain such as perception, cognitive functions, thought and emotion. It is a complex brain disorder that is influenced by several external factors. Despite some significant developments, pharmacotherapy of schizophrenia is still inefficient. Clarifying etiopathogenesis of schizophrenia and developing new drugs are already the most enterprising area of psychopharmacology. Agmatine, a cationic polyamine, is widely existed in nature and mammals. Agmatine is a new neurotransmitter in brain. It is synthesized in brain, stored in synaptic vesicles and released from the vesicles to synaptic cleft. Then, it binds to receptors such as imidazoline and adrenergic α_2 . Recently, some articles indicating that agmatine has a role in etiopathogenesis of schizophrenia have been published. There is also additional information such as NMDA antagonism by agmatine implies that there may be a relationship between agmatine and schizophrenia. Results from previous reports indicating elevated levels of other polyamines like spermidine and spermine in patients with schizophrenia support this idea. In this review, possible role of agmatine and other polyamines in diagnosis and treatment of schizophrenia and schizophrenia-like psychiatric disorders has been considered.

Key Words: Schizophrenia, psychosis, agmatine, polyamines.

GİRİŞ

Şizofreni nokta yaygınlığı %0.5 ve yaşam boyu morbidite riski %0.7 olan önemli bir beyin hastalığıdır. Bu verilere göre halen 250 kişiden biri şizofreni hastasıdır ve yirminci yüzyılın sonuna doğru doğan her 140 çocuktan birinde veya her bin kişiden 7-8'inde şizofreni gelişmesi beklenmektedir (Saka ve Atbaşoğlu 2007). Şizofreninin nörogelişimsel hipotezine göre, hastalık beynin “algı”, “bilişsel işlevler”, “düşünce” ve “duygulanım” gibi neredeyse tüm işlevlerinde sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Şizofrenide nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler de katkıda bulunur. Bu durum hastalığın kesin tedavisini güçleştiren en önemli etkenlerden biridir (Stefan ve ark. 2002, Uzbay 2009).

Şizofreni görülme sıklığının demografik faktörlerle pek fazla değişiklik göstermediği göz önüne alınırsa halen dünyada 60 milyondan fazla şizofreni hastası bulunduğu öngörülebilir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık olarak 700 bin hastadır. Mevcut farmakoterapinin kesin bir çözüm getirmemesi, ilaç yan etkilerinin sıklıkla tedaviyi bırakmayı veya değiştirmeyi gerektirecek ölçüde şiddetli olabilmesi ve şizofreni hastalarının ilaç uyumunun çok iyi olmaması tedavide yeni arayışları gündeme getirmektedir. Daha etkili, yan tesirleri daha hafif ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilen ilaçlar üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Şizofreninin etiopatogenezinde araştırılması gereken daha pek çok nokta vardır. Nörobiyolojik zeminde netlik sağlayabilecek her yeni bulgu önemli veriler sağlama potansiyeline sahiptir. Dopaminerjik ve serotonerjik sistem hedefli yeni kuşak ilaçlar şizofreni tedavisinde eski ilaçlara göre kullanım kolaylığı ve daha az yan etki sıklığı gibi avantajlar getirmekle beraber, etkinlik bakımından çok belirgin bir katkı sağlamamıştır. Şizofreni etiopatogenezinin daha da netleştirilmesi ve tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi halen nöropsikofarmakolojinin en çok yatırım yapılan alanlarından birini oluşturmaktadır (Uzbay 2009).

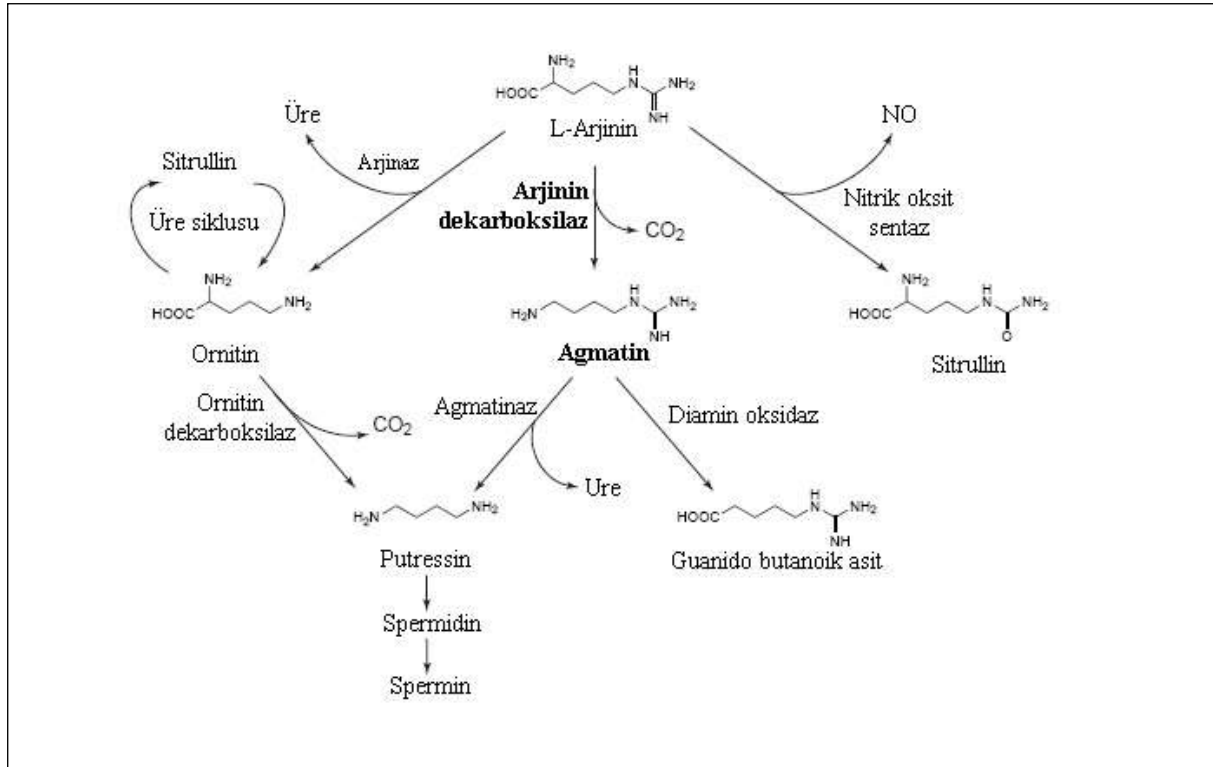
Bu gözden geçirme yazısında katyonik bir poliamin olan ve beyinde yeni bir nörotransmitter olarak tanımlanan agmatinin şizofreni ve benzeri psikozların tanı ve tedavisinde yeni bir hedef olabileceğine yönelik görüş güncel literatür ışığında irdelenecektir.

Poliaminler ve agmatin

Poliaminler, doğada ve canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan 2, 3 veya 4 amino grubu içeren alifatik moleküllerdir (Tabor ve Tabor 1984). Putresin, spermidin ve spermin beyinde de bulunduğu bilinen en önemli poliaminlerdir. Bir guanidino-amin olan agmatinin de memeli beyinde varlığı gösterilmiştir (Raasch ve ark. 1995, Reis ve Regunathan 1998). Poliaminler, merkezi sinir sisteminde (MSS) G proteinleri, protein kinazlar, nükleotid siklazlar ve reseptörlerle; ayrıca katekolaminler, GABA, nitrik oksid (NO) ve glutamat gibi başka sistemlerle de etkileşirler. Memelilerde hücre büyümesi ve hücre membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde (nöronlar dahil) önemli bir katkıya sahiptirler. Şizofreninin nöron membranlarında sinaptik iletiden sorumlu fosfolipidler gibi çeşitli elemanların işlevlerinde ortaya çıkan değişiklik veya yetersizliklerle ilişkisi ortaya konmuştur (Fenton ve ark. 2000, du Bois ve ark. 2005). Bu veriler çerçevesinde şizofreniye nöron membran anormalliklerinin katkısı olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez aynı zamanda poliaminlerin şizofreni fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceğine de işaret etmektedir (Ramchand ve ark. 1994). Şizofreni hastalarının beyinlerinde, beyin omurilik sıvılarında (BOS) ve kanlarında poliamin düzeylerinin yükseldiğine işaret eden ve tamamı agmatin metabolitleri olan spermin, spermidin ve putresine odaklanan birçok çalışma yayınlanmıştır.

Agmatin, arginin dekarboksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan katyonik bir amindir (Şekil 1). İlk olarak 1910 yılında Nobel ödüllü bilim insanı Albrecht Kossel tarafından ringa balığının sperminde keşfedilmiştir (Kossel 1910). Doğada ve memelilerde yaygın olarak bulunur.

Agmatin biyolojik olarak aktif bir maddedir (Lortie ve ark., 1996) ve yüksek bir afinite ile imidazolin ve α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (Li ve ark. 1994, Piletz ve ark. 1995, Regunathan ve Reis 1996, Reis ve Regunathan 1998). Agmatin beyinde sentezlenen, veziküllerde depolanan ve beyinden salıverilen biyolojik aktif bir maddedir. NO oluşumuna katkı sağlayan nitrik oksid sentaz enzimini (NOS) inhibe edici (Galea ve ark. 1996) ve sıçan hipokampal nöronlarında glutamaterjik NMDA reseptörleri bloke edici (Yang ve Reis



Şekil 1. Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması

1999) etkileri vardır. Yani, MSS'de biyolojik etkilerini özgül reseptörler ve nöronal yollarla etkileşerek göstermektedir. Agmatinin bir nörotransmitter tanımı için gerekli tüm ölçütlere sahip olduğu ve yeni bir nörotransmitter olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (Reis ve Regunathan 1998, 2000). Agmatinin kemirgenlerde morfin ve alkol yoksunluk sendromunun bir çok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Aricioglu-Kartal ve Uzbyay 1997, Uzbyay ve ark. 2000). Agmatinin NOS inhibisyonu ve NMDA reseptör antagonisti özellikleri ile anksiyete ve epilepsi gibi başka eksitator nitelikli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği veya nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etkilerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Akustik irkilme refleksi aracılığı ile şizofreninin deney hayvanlarında modellenmesi

Akustik irkilme refleksi beklenmedik bir durumda

ortaya çıkan sesli uyarıcıya yanıt olarak yüz ve iskelet kaslarında hızlı bir kasılma ile karakterize doğal bir savunma tepkisidir. Ön uyarıcı aracılı inhibisyon (prepulse inhibisyon, PPI) irkilmenin plastisitesidir. Modelin esası irkilme refleksini uyaran sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı (pulse) verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine (prepulse) ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir irkilme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen irkilme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıcı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan irkilme refleksinin şiddeti zayıflamaz. Aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir irkilme cevabı ortaya çıkar (Braff ve ark. 1978, Swerdlow ve ark. 1994). PPI'nın bozulması kortikal ve limbik yapıların katılımı ile dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici (sinyal ayırıcı, duysal kapılama/sensorimotor gating), zihinsel işlevlerdeki sorunu yansıtır ve şizofreninin yanı sıra bipolar bozukluk (Perry ve ark. 2001) ve

Huntington hastalığı (Swerdlow ve ark. 1995) gibi spektrumdaki diğer hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

İrkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu (PPI) şizofrenik hayvan modeli çalışmalarında günümüzde kullanılan en önemli yöntemdir (Geyer ve ark. 2001, Geyer ve Swerdlow 2005, Uzbay 2005). Dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlardaki bozukluğu yansıtır (Uzbay 2004). Şizofreni hastalarında da ölçülebilen bir parametre olması önemini arttırmaktadır (Braff ve ark. 1999, Perry ve ark. 1999). Ölçümler Şekil 2'de görülen irkilme refleksi ölçüm cihazı aracılığı ile yapılır. Bu cihaz ses yalıtımlı bir kafesin içinde piyezoelektrik algılayıcılar üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur.

Şizofreni oluşumunda prefrontal korteks, talamus, striatum ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde başta dopamin olmak üzere nörotransmitter değişiklikleri ve bu bölgelerin karşılıklı olarak birbirleri ile iletişimlerinde yaşanan aksaklıklar önemlidir. Şekil 3'deki iki bağlantı şizofreni açısından son derece önemlidir: 1. Karşılıklı hipokampus-korteks bağlantısı ve 2. Striatal-pallidal-talamik-kortikal bağlantı (Konradi ve Heckers 2001). Antipsikotik ilaç etkileri ile ilişkili anatomik ve moleküler çalışmaların çoğu en yoğun dopaminerjik projeksiyonlar gösterdiği ve yüksek yoğunlukta dopaminerjik reseptörler içerdiği için striatuma odaklanmıştır. Antipsikotik ilaçların korteks ve hipokampus üzerine etkileri ile ilişkili çalışmalar daha az olmakla beraber, etki düzeneğinin anlaşılması açısından daha ilgili bilgiler sunmaktadır. Akustik irkilme refleksinin ön uyarı aracılığı inhibisyonunda bozulma modeli ile değerlendirilen nörobiyolojik zeminde bu yolaklardaki etkinlik veya bu yolaklar üzerine ilaçların etkileridir.

Agmatin, poliaminler ve şizofreni arasındaki ilişki

Agmatin ve poliamin yolağının şizofreni ve benzeri spektrum hastalıkları ile ilişkisini ortaya koyan bilimsel veriler şunlardır:

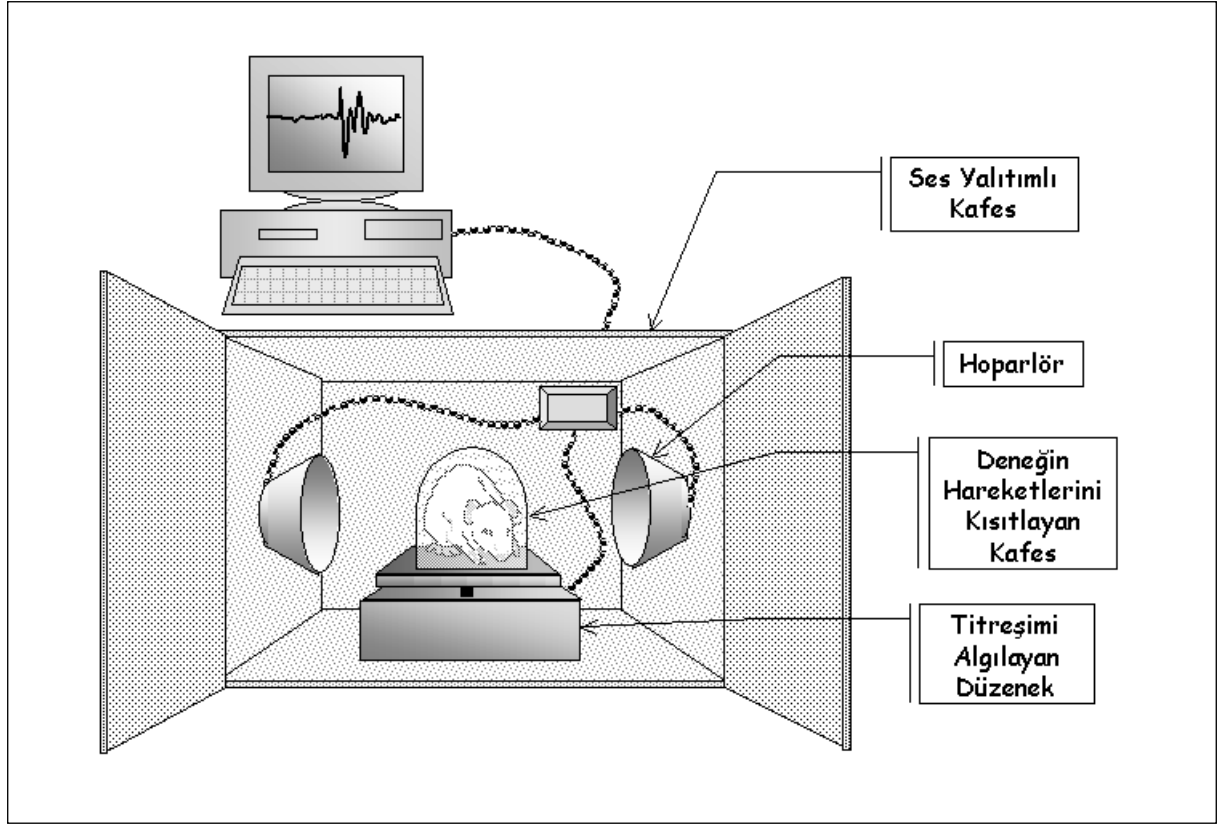
Son zamanlarda NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata

özgül reseptörlerin şizofrenide önemli bir role sahip oldukları ve farmakoterapide önemli hedefler olabilecekleri yolunda yayınlar yapılmaktadır (Lindsley ve ark. 2006, Harrison 2008). Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamaterjik işlev azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, dopaminerjik etkisi belirgin olan ilaçların negatif belirtiler üzerine etkileri sınırlıdır. Öte yandan, fensiklidin ile ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri insanlarda ve deney hayvanlarında şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Tsai and Coyle 2002, Lindley ve ark. 2006). Agmatinin sıçan hipokampal nöronlarında glutamaterjik NMDA reseptörleri bloke edici (Yang ve Reis, 1999) etkileri vardır. Buradan hareketle, NMDA reseptör antagonistik özelliğe sahip olan agmatinin şizofreninin patogeneğinde katkısı olabileceği öngörülebilir.

Birçok çalışmada, agmatinin yıkım ürünleri olan spermidin ve sperminin şizofreni hastalarının beyinlerinde, beyin-omurilik sıvılarında ve kanlarında yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (Richardson-Andrews 1983, Andrews 1985, Ramchand ve ark. 1994, Gilad ve ark. 1995). Metabolitlerinin yüksek miktarlarda olması agmatinin de bu hastalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabileceği fikrini desteklemektedir.

Agmatinin prekürsörü olan asimetrik dimetilargininin gibi asimetrik argininlerinin şizofreni, hipertansiyon ve diyabet hastalarında plazma düzeylerinin yüksek bulunmuş olması (Das ve ark. 1996, Kopiczna-Grzebieniak ve Goss 2005) agmatin aşırı salınması veya yüksek agmatin konsantrasyonları ile şizofreni arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bununla beraber, literatürde henüz agmatinin şizofreni veya başka MSS hastalıklarında beyin, beyin-omurilik sıvısı veya kandaki düzeyleri ile ilişkili bir veri bulunmamaktadır. Bu konuların araştırılması ve literatüre ilgili verilerin sunulması agmatin ile şizofreni ve diğer MSS hastalıkları arasındaki ilişkiye ışık tutacaktır.

Yakın tarihlerde laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz ve TÜBİTAK tarafından da desteklenen çalışmalarımızın sonuçları agmatinin sıçanlarda akustik irkilme refleksinin PPI'nunu anlamlı bir şekilde bozduğuna işaret etmiştir (Uzbay ve ark.



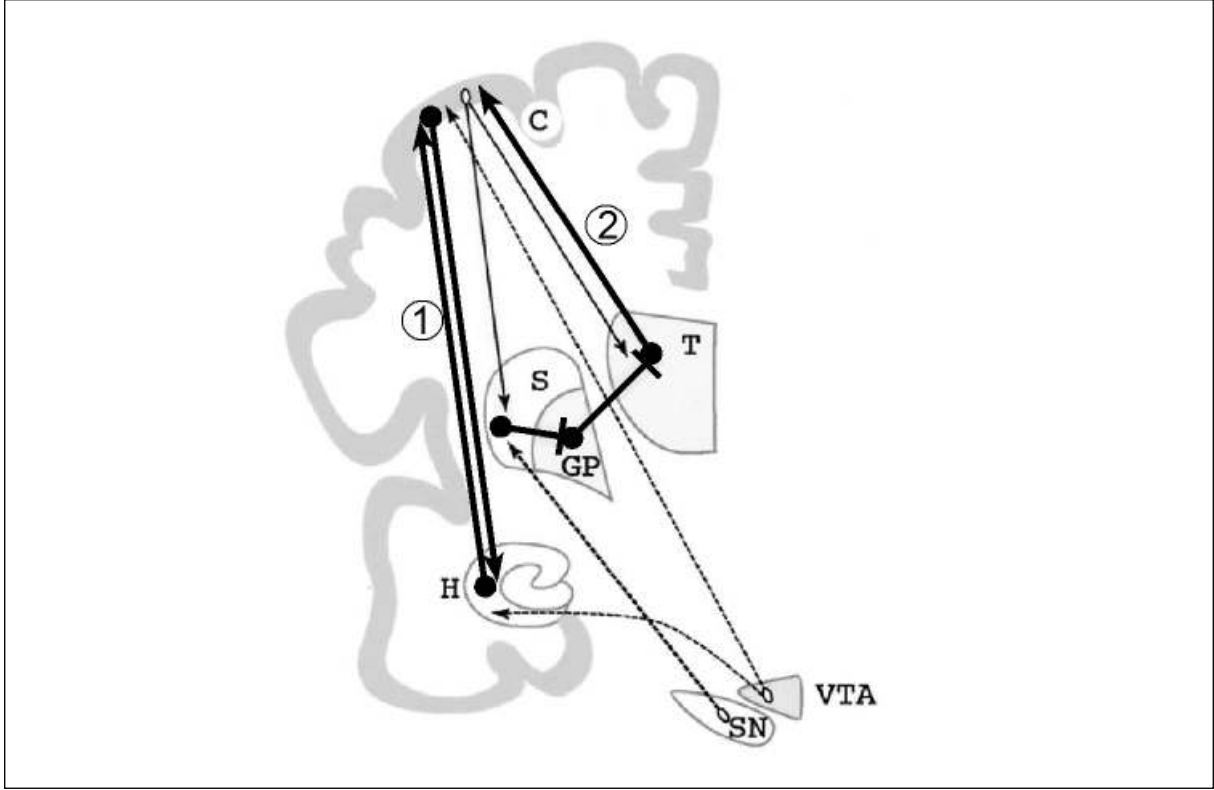
Şekil 2. İrkilme refleksi ölçüm cihazı (Uzbyay 2004).

2008, Uzbyay ve ark. baskıda). Bu çalışmalarda, PPI'nu bozan başka bir ajan olan apomorfın ve agmatin birlikte veya ayrı ayrı verildiklerinde PPI'nu bozan dozlarında spontan irkilme yanıtı üzerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Daha da önemli olarak, agmatin PPI'nu bozucu etki yapan dozunda deney hayvanlarının açık alanda ölçülen lokomotor aktiviteleri üzerine de anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bu gözlemler, agmatinin PPI üzerine bozucu etkilerinin onun eksitator veya başka non-spesifik toksik etkileri ile ilişkili olamayacağına işaret etmektedir. Bu çalışmaların verileri agmatinin şizofreni etiopatogenezindeki ve agmatin sentaz inhibitörlerinin tedavideki önemine işaret eden incelemeli patent alınmasını sağlamıştır (Uzbyay ve ark. 2009).

Çalışmamızdaki diğer bir ilginç bulgu da agmatin ve apomorfın birlikte verildikleri zaman ayrı ayrı verildiklerinden çok daha güçlü ve istatistikçe anlamlı bir şekilde PPI'un bozulmasıdır.

Verilerimiz agmatin ile bir dopamin agonisti olan apomorfın arasında böyle bir etkileşmeye işaret eden ilk bulgudur. Burada farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşme söz konusu olabilir. Agmatinin MSS'ndeki farmakokinetik özellikleri ile ilişkili bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır ve bu etkileşmenin mekanizmasının anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır. Bu veriler, agmatin ile dopamin arasında olası bir etkileşmeyi de işaret ediyor olabilir. Agmatin ile dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimin incelenmesi, agmatinin bağımlılık yapma potansiyeli hakkında da fikir verebilir.

Çalışmamızda, birinci kuşak (klasik) bir anti-psişikotik olan haloperidol ve ikinci kuşak (atipik) bir anti-psişikotik olan klozapin apomorfının PPI üzerine bozucu etkisini beklendiği gibi geri çevirirken, ne haloperidol ne de ketiyapin ve klozapin agmatinin PPI üzerine bozucu etkisini geri çevirmemiştir. Haloperidol dopaminerjik, klozapin



Şekil 3. Beyinde şizofreni ile ilişkili dopaminerjik projeksiyonlar. (1) Karşılıklı hipokampus-korteks bağlantısı, (2) Striatal-pallidal-talamik-kortikal bağlantı. Substantia nigra (SN) neuronları striatumdaki (S) GABAerjik nöronlara projeksiyon yapar. Bu nöronlar korteksten (C) girdi alır ve globus pallidus (GP) ile talamus (T) aracılığı ile kortekse projeksiyonlar gönderir. Ventral tegmental alan (VTA) neuronları kortekse ve hipokampus (H) gibi limbik bölgelere projeksiyonlar yapar (Konradi ve Heckers 2001).

ve ketiyapin dopaminerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinden etki ederler. İlaçların burada etkisiz olması agmatinin PPI üzerine bozucu etkilerinin dopaminerjik ve serotonerjik sistemler dışında olabileceğini düşündürmektedir. Bu etki agmatinin ilişkili olduğu imidazolin reseptörleri, adrenerjik α_2 reseptörler veya NMDA-NO yolağı üzerine inhibitör etkileri ile ilişkili olabilir. Doğrudan santral agmatin konsantrasyonunda bir artış da buna neden olabilir.

İlginç olarak yakın tarihli bir çalışmada, Palsson ve ark. (2008) 20 mg/kg agmatinin farelerde fensiklidin ile oluşturulmuş PPI bozucu etkileri iyileştirdiğini gözlemiştir. Palsson ve çalışma grubu 10 ve 40 mg/kg agmatinin fensiklidinin oluşturduğu PPI bozukluğu üzerine etkisiz olduğunu gözlemlemiş, daha yüksek dozlarını ise çalışmamıştır.

Bizim çalışmamızda da 40 mg/kg agmatinin apomorfinin PPI'ü bozucu etkilerini düzeltmediği gösterilmiştir (Uzbay ve ark. baskıda). Bu çalışmaların sonuçları, agmatinin kemirgenlerde PPI üzerine bifazik etkileri olduğunu düşündürmektedir. Agmatinin sensorimotor sinyal ayırt etmeyi bozucu etkileri 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlarında ortaya çıkmaktadır. Bu da santral agmatin aşırı salınımı veya yüksek dozlarda agmatinin şizofreni ve benzeri spektrum hastalıkları ile ilişkisi hipotezini destekleyen bir gözlemdir. İki çalışma arasındaki farklı sonuçlara farklı hayvan türlerinin (sıçan ve fare) kullanılması ve PPI modelinin farklı ilaçlarla (apomorfine ve fensiklidin) oluşturulması da neden olabilir.

Tartışılması gereken diğer bir durum da agmatinin bağımlılık yapıcı maddelerden kesilme sendromu

üzerine olan etkileridir. Agmatin, Palsson'un çalışmasında etkili olan dozunda morfin ve alkol yoksunluğu belirtilerini hafifletmekte (Aricioglu-Kartal ve Uzbyay 1997, Uzbyay ve ark. 2000) ve morfinin analjezik etkisini güçlendirmektedir (Yesilyurt ve Uzbyay 2001). Agmatinin bu etkileri NOS inhibitör özellikleri ile ilişkili olabilir. NOS inhibitörlerinin morfin ve alkol gibi bağımlılık yapan maddelerden ani kesilme sonrasında gözlenen yoksunluk sendromunu inhibe edici etkileri iyi bilinmektedir (Uzbyay ve Oglesby 2001). Öte yandan, agmatinin yoksunluk belirtilerini giderici etkilerine bağımlılık yapan maddenin yerine geçme özelliği de katkı sağlayabilir. Yani, agmatinin kötüye kullanım potansiyeli olabilir. Vücut geliştirme sporu yapanlar tarafından agmatinin aşırı miktarda tüketildiğine ve kötüye kullanılacağına işaret eden internette yayınlanan haberlerin yanısıra (<http://www.bodybuilding.com/fun/jrod17.htm>), ölümle yaşam arası deneyimlerde agmatinin katkısına işaret eden internet yazıları (Thomas 2004) ve tütün üretiminde transgenik üretim için agmatin kullanılıyor olması (Burtin ve Michael 1997) da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Öte yandan, şizofreni hastalarında alkol ve madde kötüye kullanımı sıklığı oldukça yüksektir ve madde kötüye kullanımı ile şizofreni arasında bir ilişki bulunmaktadır (Batel 2000, Davidson 2005).

Dikkate alınması gereken diğer bir konu da, santral nitretilik sistem ile şizofreni arasındaki ilişkinin agmatinin NOS inhibitör özelliği bakımından değerlendirilmesidir. Gerek beyin dokusunda gerçekleştirilen post-mortem çalışmaların sonuçları (Karson ve ark. 1996, Yao ve ark. 2004), gerekse plazma örneklerine dayanan biyokimyasal çalışmaların sonuçları (Yanık ve ark. 2003, Taneli ve ark. 2004) şizofreni hastalarında NO aktivitesinde artış olduğuna işaret etmektedir. Bu veriler, NOS'u bloke eden L-NAME gibi ilaçların farelerde fen-siklidin ile oluşturulan şizofreni modeli üzerinde

olumlu etkilerinin saptandığına işaret eden deneysel verilerle de (Klamer ve ark. 2001) desteklenmiştir. Bununla beraber, bu gözlemlere zıt yönde deneysel (Black ve ark. 1999) ve klinik (Bernstein ve ark. 2005) verilerin de yayınlanmış olması konunun daha kapsamlı araştırılması gerektiğine işaret etmektedir. Öte yandan, NO'nun cGMP aracılı glutamat salınımı ile NMDA aktivasyonunu artırması (Garthwaite 1989, Uzbyay ve Oglesby 2001) ve glutamaterjik işlev azalması ile şizofreni arasındaki ilişkiye işaret eden yakın tarihli çalışmaların sonuçları da (Gaspar ve ark. 2009, Kanuma ve ark. 2010) şizofreni hastalığına NO aktivasyonundaki artışın neden olabileceği şeklinde bir hipotezi desteklememektedir. Şizofreni hastalarında NO aktivitesindeki artış şizofreninin nedeni değil, sonucu olabilir. Agmatinin NOS inhibisyonu yapıcı etkileri, yoksunluk belirtilerini de iyileştirdiği daha düşük dozları ile ilişkili görünmektedir. Agmatin PPI'u ise çok daha yüksek dozlarında bozmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, tüm bu ipuçları ve bilimsel veriler agmatin ve poliamin yolağının şizofreni başta olmak üzere akustik irkilme refleksinin PPI'undaki bozulma ile karakterize psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni, önemli ve üzerinde araştırma yapılmaya değer bir alan olduğuna işaret etmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalardan elde edilecek yeni verilerin agmatinin buradaki rolünü netleştirmeye ve buradan hareketle yeni ve daha etkin tedavi seçenekleri sunmaya önemli bir katkısı olacağı açıktır.

Yazışma adresi: Dr. Tayfun Uzbyay, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, tuzbay@gata.edu.tr

KAYNAKLAR

Andrews RC (1985) The side effects of antimalarial drugs indicate a polyamine involvement in both schizophrenia and depression. *Med Hypotheses*, 18:11-18.

Aricioglu-Kartal F, Uzbyay IT (1997) Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci*, 61:1775-1781.

Batel P (2000) Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 15:115-122.

Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G (2005) The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res*, 78:69-86.

Black MD, Selk DE, Hitchcock JM ve ark. (1999) On the effect

- of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 38:1299-1306.
- Braff D, Stone C, Callaway E ve ark. (1978) Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15:339-343.
- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999) Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 156:596-602.
- Burtin D, Michael AJ (1997) Overexpression of arginine decarboxylase in transgenic plants. *Biochem J*, 325(Pt 2): 331-337.
- Das I, Khan NS, Puri BK ve ark. (1996) Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett*, 215: 209-211.
- DavIdson M (2005) Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. *ECNP Newsletter*, 8:2-3.
- du Bois TM, Deng C, Huang XF (2005) Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:878-888.
- Fenton WS, Hibbeln J, Knable M (2000) Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47:8-21.
- Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V ve ark. (1996) Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J*, 316(pt 1):247-249.
- Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM ve ark. (1989) NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol*, 172:413-416.
- Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H ve ark. (2009) Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J Neurochem*, 111:891-900.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL ve ark. (2001) Pharmacological studies of prepulse inhibition model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: A decade in review. *Psychopharmacol*, 156:117-154.
- Geyer MA, Swerdlow NR (2005) Measurement of Startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Current Protocols in Neuroscience*, John Wiley & Sons, Inc., On-Line ed., Unit 8.7.1.
- Gilad GM, Gilad VH, Casanova MF ve ark. (1995) Polyamines and their metabolizing enzymes in human frontal cortex and hippocampus: Preliminary measurements in affective disorders. *Biol Psychiatry*, 38:227-234.
- Harrison PJ (2008) Metabotropic glutamate receptor agonists for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 192: 86-87.
- Kanuma K, Aoki T, Shimazaki Y (2010) Recent patents on positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate 5 receptor as a potential treatment for schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 5:23-34.
- Karson CN, Griffin WS, Mrazek RE ve ark. (1996) Nitric oxide synthase (NOS) in schizophrenia: Increases in cerebellar vermis. *Mol Chem Neuropathol*, 27:275-284.
- Klamer D, Engel JA, Svensson L (2001) The nitric oxide synthase inhibitor L-NAME, block phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology*, 156:182-186.
- Konradi C, Heckers S (2001) Antipsychotic Drugs and Neuroplasticity: Insights into the Treatment and Neurobiology of Schizophrenia, *Biol Psychiatry*, 50:729-742.
- Kopieczna-Grzebeniak E, Goss M (2005) The importance of regulation of endogenous methylarginine concentrations in clinical practice. *Przeegląd Lekarski*, 62:1494-1501.
- Kossel A (1910) Über das agmatin. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 66:257-261.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ ve ark. (1994) Agmatine: An endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*, 263:966-969.
- Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE ve ark. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 6:771-785.
- Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW ve ark. (1996) Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. *J Clin Invest*, 97:413-420.
- Pålsson E, Fejgin K, Wass C ve ark. (2008) Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *Eur J Pharmacol*, 590:212-216.
- Perry W, Geyer MA, Braff DL (1999) Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56:277-281.
- Perry W, Minassian A, Feifel D ve ark. (2001) Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry*, 50:418-424.
- Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P (1995) Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 272:581-587.
- Raasch W, Regunathan S, Li G ve ark. (1995) Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci*, 56:2319-2330.
- Ramchand CN, Das I, Gliddon A ve ark. (1994) Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia. A study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res*, 13:249-253.
- Regunathan S, Reis DJ (1996) Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 36:511-544.
- Reis DJ, Regunathan S (1998) Agmatine: An endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *J Auton Nerv Sys*, 72:80-85.
- Reis DJ, Regunathan S (2000) Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci*, 21:187-193.
- Richardson-Andrews RC (1983) A central role for the polyamines in the aetiology of schizophrenia. *Med Hypotheses*, 11:157-166.
- Saka MC, Atbaşoğlu EC (2007) Şizofreni Epidemiyolojisi ve

- Diger Psikotik Bozukluklar. In: Sogür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editörler). Türk Psikiyatri Derneđi Yayını, Ankara, s. 15.
- Stefan M, Travis M, Murray RM (2002) An Atlas of Schizophrenia. London, The Parthenon Publishing Group.
- Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N ve ark. (1994) Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 51:139-154.
- Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL ve ark. (1995) Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's Disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58:192-200.
- Tabor CW, Tabor H (1984) Polyamines. *Annu Rev Biochem*, 53: 749-790.
- Taneli F, Pırıldar S, Akdeniz F ve ark. (2004) Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Arch Med Res*, 35:401-405.
- Thomas S (2004) Agmatine and near-death experiences, (<http://www.neurotransmitter.net/neardeath.html>).
- TsaI G, Coyle JT (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 42: 165-179.
- Uzday IT, Yesilyurt O, Çelik T ve ark. (2000) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res*, 107:153-159.
- Uzday IT, Oglesby MW (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 25:43-52.
- Uzday IT (2004) Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.124.
- Uzday IT (2005) Şizofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. Şizofreni – I, ME Ceylan, M Çetin (Eds), III. Baskı, İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş., s. 147-67.
- Uzday IT, Kayir H, Göktalay G ve ark. (2008) Agmatine induces schizophrenia like-symptom in Wistar rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(Suppl 4):399.
- Uzday IT, Kayir H, Göktalay G ve ark. (2009) Şizofreni Tedavisi İçin Yeni Bir Farmasötik Bileşik ve Tanısı İçin Yeni Bir Yöntem (A New Pharmaceutical Compound for Schizophrenia Treatment and A New Method for its Diagnosis), T.C. Türk Patent Enstitüsü, TR 2007 07406 B sayılı inceleme patent.
- Uzday IT (2009) New pharmacological approaches in the treatment of schizophrenia. *Turk J Psychiatr*, 20:175-182.
- Uzday IT, Kayir H, Goktalay G ve ark. (2010, baskıda) Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol*.
- Yang XC, Reis DJ (1999) Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *Pharmacol Exp Ther*, 288:544-549.
- Yanık M, Vural H, Kocayigit A ve ark. (2003) Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savas HA, Koylu A, Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 47:61-65.
- Yao JK, Leonard S, Reddy RD (2004) Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 30:923-934.
- Yeşilyurt O, Uzday IT (2001) Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology*, 25:98-103.