

Psikiyatrik Bozukluklarda Asimetrik Dimetilarjininin Rolü

Role of Asymmetric Dimethylarginine in Psychiatric Disorders

Selma Bozkurt Zincir, Serkan Zincir

Özet

Asimetrik dimetilarjinin, arjinin aminoasitinin translasyon sonrasında modifiye olmuş bir formudur. Asimetrik dimetilarjinini önemli kılan nitrik oksit sentaz enzimini yarışmalı olarak inhibe etmesidir. Günümüze kadar yapılan araştırma ve gözlemler asimetrik dimetilarjinin birikiminin nitrik oksit sisteminde sinyal iletiminin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabildiğini ve bu birikimin beyinde nitrik oksit üretiminin düzenlenmesinde yeni bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Çalışmalar çeşitli psikiyatrik bozukluklarda asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin yükseldiğini, bu yüksekliğin nitrik oksit sentaz enziminde inhibisyon yaparak nitrik oksit üretimini azalttığını ve bu hastalıkların fizyopatolojisinde yeri olduğunu ileri sürmektedir. Bu derlemede günümüze kadar psikiyatri hastalarında yapılmış asimetrik dimetilarjinin ve nitrik oksit ile ilgili çalışma sonuçları tartışılarak bu moleküllerin çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiopatogenezindeki yeri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Asimetrik dimetilarjinin, nitrik oksit, psikiyatrik bozukluklar.

Abstract

Asymmetric dimethylarginine has been a post-translational modified form of the aminoacid arginine. Being a competitive inhibitor of nitric oxide synthase enzyme, makes asymmetric dimethylarginine important. Findings of previous studies and observations show that the accumulation of asymmetric dimethylarginine may have an important role for the regulation of signal transduction in nitric oxide system, and this accumulation may be a new mechanism for the regulation of nitric oxide production in the brain. Studies have suggested that increased asymmetric dimethylarginine levels could lead to a decrease in the level of nitric oxide production by inhibiting nitric oxide synthase enzyme. Therefore asymmetric dimethylarginine may be important in the pathophysiology of various psychiatric disorders. In this review, findings of research studies on asymmetric dimethylarginine and nitric oxide conducted with psychiatric patients so far and possible role of these molecules in the etiopathogenesis of various psychiatric disorders were discussed.

Key words: Asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, psychiatric disorders.

ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA), arjinin amino asitinin translasyon sonrası modifiye olmuş bir formudur.[1] ADMA'yı önemli kılan, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe etmesidir. ADMA 1970'li yıllardan beri bilinen bir metabolit olmasına rağmen, 1992 yılında NOS enzimini inhibe edici etkisinin orta-

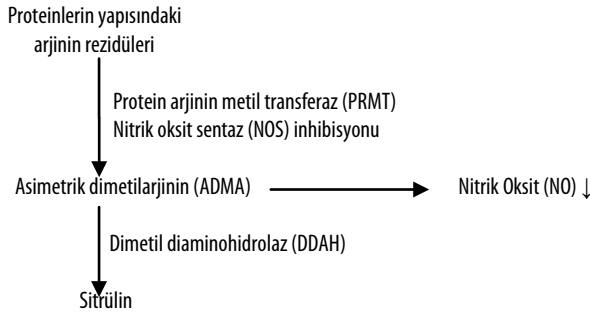
ya konmasıyla birlikte dikkatleri üzerine çekmiş ve o günden bu yana hakkında çok sayıda çalışma yapılagelmiştir.[2,3]

Psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde NO ve ADMA'nın rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Son veriler bu etyopatogenezde NO'nin rolünün olduğunu desteklemektedir. Ancak, çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. NO'nin modülasyonunu sağlayan ADMA ile ilgili ise sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu derlemede günümüze kadar psikiyatri hastalarında yapılmış asimetrik dimetilarginin ve nitrik oksit ile ilgili çalışma sonuçları tartışılarak bu moleküllerin çeşitli psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezindeki yeri ele alınmıştır.

Asimetrik Dimetil Arjinin

Proteinlerdeki arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesi ve metillenmiş proteinlerin hidrolizasyonu ile serbest ADMA oluşur. Arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesini, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi sağlar. İki tip PRMT enzimi bulunur. Tip-1 PRMT enzimi, aynı guanidino azotunu dimetilleyerek asimetrik dimetilarginin, Tip-2 enzimi ise her iki guanidino azotunu dimetilleyerek simetrik dimetilarginin oluşumunu sağlar.[4,5] PRMT enzimleri metil vericisi olarak S-adenozilmetionin (SAM) kullanırlar. SAM, metil grubunu transfer ettikten sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşür. SAH, enzimatik yolla homosisteine çevrilir. ADMA sentezi için iki adet metil grubu transferine ihtiyaç vardır. Sonuçta ADMA'nın yanında iki homosistein oluşur. PRMT aktiviteleri SAM ve SAH'ın hücre içi konsantrasyonu ile düzenlenmektedir. Plazma ADMA ve homosistein seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.[6]

Proteoliz sonucu hücrede ortaya çıkan serbest ADMA'nın büyük bir kısmı, dimetil diaminohidrolaz (DDAH) ile sitrülün ve mono ya da dimetilarginine parçalanır. Kan dolaşımına geçen küçük bir kısmı ise ya böbrekte değişime uğramadan atılmakta ya da karaciğer ve böbrekte tekrar hücre içine alınarak DDAH enzimi ile yıkılmaktadır.[2] (Şekil 1)



Şekil 1. ADMA Sentezi ve Metabolizması

ADMA konsantrasyonunun başlıca belirleyicisi DDAH enzimidir. DDAH sitozolik bir enzimdir. Aktivitesi bakır ve kadmiyum gibi iki değerli katyonlar tarafından inhibe edilmektedir.[2] Enzimin aktif bölgesinde bulunan sistein aminoasitinin serin

aminoasiti ile değiştirilmesi enzimi inaktifleştirir.[7] Bu sistein oksidasyona ve NO ile regülasyona duyarlıdır.[8] DDAH, NOS regülasyonunda ADMA'nın intrasellüler miktarlarını etkileyerek rol oynamaktadır. DDAH'nin in vitro ve in vivo olarak aşırı üretimi ile NOS aktivitesi ve NO üretiminde artış olduğu gösterilmiştir.[9] Patolojik olaylara neden olmaması için DDAH enzimi ile hemen yıkılması gereken ADMA proteinlerin yıkımı ile NO yolağı arasındaki en önemli biyolojik bağlantıdır.[10] Hücre içi göreceli olarak stabil bulunan ADMA bir hücrede yapıldığında başka bir hücredeki NOS enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir.[11]

ADMA, NOS enziminin endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Gözlemler ADMA birikiminin NO sisteminde sinyal iletimi düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabildiğini ve bu birikimin beyinde NO üretiminin düzenlenmesinde yeni bir mekanizma olduğunu göstermektedir.[12] Çalışmalar çeşitli psikiyatrik hastalıklarda ADMA düzeylerinin yükseldiğini, bu yüksekliğin NOS enziminde inhibisyon yaparak NO üretimini azalttığını ve bu hastalıkların fizyopatolojisinde yeri olduğunu ileri sürmektedir. Vücutta birçok dokuda yaygın olarak bulunan nitrik oksit (NO), gaz formunda, küçük, yüksüz ve lipofilik bir moleküldür. 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahip olan NO, biyolojik membranlardan çok kolay difüze olabilir.[13,14]

NO, NOS enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla L-arjinin'den üretilir. NOS enzimi, NO üretiminde anahtar rolü üstlenen basamağı katalizler.[15] Bu reaksiyon için kofaktör olarak flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid, hem, kalmodilin ve tetrahidrobiopterin gerekmektedir.[16] NO üç farklı NOS enzimi kullanılarak üretilir. Nöronlarda baskın olarak bulunan NOS-1 veya nöral nitrik oksit sentaz (nNOS), az miktarda fakat sürekli NO yapımını sağlar ve sinapslar arasında retrograd haberleşme ve NO'nun rol aldığı diğer fizyolojik sinyallerin iletimini sağlar. İndüklenebilen bir form olan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) veya NOS-2 ise özellikle bağışıklık hücrelerinde olmak üzere diğer birçok dokuda bulunur. Hücreyel bağışıklık yanıtında görev alır.[17] NOS-3 veya endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ise endotelial dokuda yaygın olarak bulunur ve birinci fonksiyonu vasküler tonusu ayarlamaktır.[18]

Santral sinir sisteminde (SSS) tüm NOS formları bulunsun da nöronal iletideki spesifik aktivasyonlar primer olarak nNOS tarafından üretilen NO ile gerçekleşir.[19] Bu enzim yalnızca nöronların küçük bir kısmı tarafından sentezlenir. SSS'de NO üretimi kalmodilin/ Ca⁺⁺ kompleksine bağımlı bir süreçtir. Bu nedenle öncesinde intrasellüler kalsiyum iyon (Ca⁺⁺) konsantrasyonunun yükselmesi gerekir. NOS'un nöronlarda bulunan Ca⁺⁺ bağımlı şeklinin yanı sıra glia hücrelerinde Ca⁺⁺ ile uyarılmayı gerektirmeyen şeklinin de olduğu ileri sürülmüştür.[20] NOS ile NO üretimi öncelikli olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) resöptörlerinin aktivasyonu sonrasında gerçekleşir.[21]

Çeşitli L-arjinin analogları ise L-arjinin yerine geçerek NO yapımını kompetitif bir yolla önleyebilir.[22,23] N^G- monometil arginin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir. Vallance ve arkadaşları 1992 yılında insan plazmasında NO sentezini inhibe eden bir madde olduğunu göstermiştir.[3] Daha sonrasında Böger ve arkadaşları bu maddenin ADMA olduğunu ve NOS'u çeşitli klinik durumlarda inhibe ettiğini göstermişlerdir.[24] ADMA ile ilgili yapılan araştırmalar sırasında simetrik yapıda bir dimetilarginin daha keşfedilmiştir (SDMA). Ancak bu molekülün NOS üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Son zamanlardaki konuya ilişkin çalışmalar, nöropsikiyatrik hastalıklarda NO'nun moleküler, fizyolojik ve biyokimyasal rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Çünkü beyinde

santral nörotransmitter olarak en yüksek miktarda bulunan ve uyarıcı bir amino asit olan glutamat, NO sentez reaksiyonunu tetiklemektedir. NMDA veya norepinefrin reseptör aktivasyonu sonrası NO üretimi SSS patolojilerinde önemli gibi görünmektedir.[25]

Çeşitli Klinik Durumlarda ADMA

Yapılan çalışmalar ADMA'nın kardiyovasküler hastalıklarda ve endotel disfonksiyonunda bir risk belirteci olduğu, renal yetmezlik, hipertansiyon, diyabet, alzhemier, preeklampsi, hemorajik şok gibi rahatsızlıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Arjinden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Prospektif klinik çalışmalar, plazma ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler riskin arttığı durumlarda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda yükseldiğini desteklemektedir.[26] Koroner kalp hastalığında ve vasküler hastalıklarda ADMA'nın dolaşımında artmış konsantrasyonlarda bulunduğu raporlanmış ve bunun azalmış endotel NO üretimi ile karakterize olduğu gösterilmiştir.[27-29] ADMA seviyelerindeki yüksekliğin aynı zamanda kalp yetmezliği, konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotid arter intima media kalınlığının artması ile de ilişkili olduğu olduğu gösterilmiş, ADMA'nın ventrikül kontraksiyonunu ve kalp hızını azaltma kapasitesinin olduğu belirtilmiştir.[4,30]

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kronik böbrek hastalarında hem oksidatif stres hem de ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[31] Bu hastalarda yüksek ADMA miktarı ile gelişen endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğu, hemodiyaliz ile ADMA vücuttan uzaklaştırılsa da hemodiyaliz sonrası yüksek değerlere kısa sürede geri döndüğü belirtilmektedir.[4]

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hayvan çalışmalarında ve Tip 2 diyabetli veya insülin direnci olan hastalarda ADMA seviyelerinde yükselme bulunmuştur.[32,33] Bir çalışmada hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitusta vasküler disfonksiyon ve insülin direnci varlığının en erken belirteçlerinden birisinin plazma ADMA düzeylerindeki artış olduğu ileri sürülmektedir.[34]

Alzheimer hastalarında homosistein ve ADMA'nın arttığı NO'nun azaldığı bulunmuştur. ADMA etkisiyle NO'nun düzeyi azaldığı için serebral kan akımı bozulur. Aynı zamanda NO sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırdığı için nöroprotektiftir, öğrenme ve ezberlemede etkilidir. L-Arjininin oral yolla alımı ile serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların bilişsel işlevlerinde düzelme olabileceği bildirilmiştir.[35]

ADMA üretiminin hipoksi gibi hücrel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir.[32] ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği bildirilmektedir. Şiddetli hemoraji durumunda oluşan oligüriden dolayı azalmış üriner atılım nedeniyle ADMA seviyeleri artar. Akut hipovolemide ADMA birikimi nedeniyle arjinin-NO yolğunun bozulmasından dolayı sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA etkili olabilir.[36]

İleriye dönük bir çalışmada karaciğer nakli yapılan hastaların operasyon öncesi ADMA konsantrasyonunun yüksek olduğu ve nakil sonrası ADMA konsantrasyonunun hızla düştüğü gösterilmiştir.[37] Son dönem karaciğer hastalarında bozulmuş karaciğer fonksiyonları ADMA seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Dekompanse

dönemdeki karaciğer hastalarında artmış ADMA düzeyleri hepatoselüler hasarı yansıtabilir.[38]

Psikiyatrik Hastalıklarda ADMA

Literatürde psikiyatrik hastalıklarda ADMA düzeylerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Das ve arkadaşları ilaç kullanmayan 16 şizofreni hastası ve 12 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.[12] Şizofreni hastalarının plazma nitrat seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Her iki grupta SDMA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada 3 ay süresince sulpirid 600 mg/gün ile tedavi edilen 3 hastanın tedavi sonrasında plazma ADMA düzeylerinde azalma olduğu ve plazma nitrat seviyelerinde normalleşme olduğu gözlenmiştir.[12]

Bir başka çalışmada şizofreni hastalarında ortalama plazma ADMA konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre üç kat daha yüksek olduğu, ayrıca, çok sayıda atak geçirmiş şizofreni hastalarının ilk atak şizofreni hastalarına göre daha yüksek ADMA düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bunun çok sayıda atak geçirmiş şizofreni hastalarındaki daha ağır bir patolojik sürecin göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Otuz dokuz hastanın paranoid tip, 10 hastanın dezorganize tip şizofreni hastası olduğu aynı çalışmada, paranoid ve dezorganize şizofreni hastalarında ADMA seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.[39] Şizofreninin defisit ve non-defisit formlarındaki nitrat ve nitrit düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, plazma nitrit seviyelerinde iki grup arasında fark bulunmamışken, plazma nitrat seviyeleri defisit sendromlu hastalarda non-defisit sendromlu hastalara göre düşük bulunmuştur. Yazarlar şizofrenideki birincil negatif belirtilerin NO üretimindeki azalmayla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.[40] Bu veriler, NO ve ADMA üretimindeki anormalliklerin sadece hastalığın oluşumuyla değil hastalığın süregelenliği ile de ilgili olabileceğini akla getirmektedir.

Selley bir sağlıklı kontrol grubuna karşı major depresyonu olan hastalarda plazma ADMA ve (E)-4-hidroksi-2-nonenal (HNE) düzeylerinin anlamlı olarak arttığını, ancak plazma NO düzeyinin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda ADMA ve NO düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır.[41] Aykut ve arkadaşlarının bipolar affektif bozukluk manik dönem ile gelen 30 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubun plazma ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşılık NO düzeylerinin hasta grubunda ADMA yüksekliğine paralel şekilde düşük olduğu belirtilmiştir.[42] Bir çalışmada ilk atak şizofreni tanısı konmuş 78 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü plazma ADMA konsantrasyonları açısından karşılaştırılmış ve hasta grupta 2 aylık antipsikotik tedavi sonrası plazma ADMA konsantrasyonlarındaki değişim araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ilaç kullanımının olmadığı ilk atak şizofreni hastalarında ADMA konsantrasyonları kontrollerden belirgin olarak yüksek bulunmuş ve antipsikotik tedavinin ADMA konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu azalmanın kullanılan antipsikotik tedaviye göre farklılık gösterdiğini, özellikle risperidon ve haloperidol kullanan hastalarda daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ADMA konsantrasyonları ile hastalığın klinik tipi ve şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır.[43]

Sonuç

Yüksek ADMA düzeyleri NOS enzimini inhibe ederek NO üretimini azaltmaktadır. Fizyolojik şartlar altında hücre içi düzeyi yaklaşık 3,6 $\mu\text{mol/L}$ olan ADMA'nın NO üzerine etkisi %10 iken, plazma ADMA düzeyinin 3 ile 9 kat arttığı patolojik durumlarda NO üretimine etkisi %30-70'lere çıkabilmektedir.[44] Dokulara kolayca difüze olan NO, SSS'de nöromodülatörlerle ve monoaminlerle etkileşerek bunların sinaptik salınımını uyarır. Hücre içinde sentezlenen NO hücre dışına difüze olduğunda nöronal membran depolarizasyonunu uyarır ve çeşitli nörotransmitterlerin salınımı sağlar. NO uyarılması ile salınan nörotransmitterler arasında asetil kolin, dopamin, norepinefrin, glutamat, GABA ve taurin gibi nöroaktif moleküller bulunmaktadır ve bu nöroaktif moleküller çeşitli psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde rol oynar.[45] Dolayısıyla NO yolağının en önemli düzenleyicisi ADMA'nın benzer şekilde psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde rol oynaması muhtemeldir. Bununla birlikte ADMA istirahat koşullarında beyin kan damarlarını daraltmakta ve asetilkolin cevap olarak relakse olmasına izin vermektedir.[46] Çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda görülen azalmış serebral perfüzyondan ADMA'nın üretiminde meydana gelen artış sorumlu olabilir.

NO yolağının modülasyonu şizofreni tedavisinde olası bir terapötik hedef olarak önemli ölçüde ilgi çekmeye devam etmektedir. Son yıllarda psikobiyolojide adı sıkça geçen NO ile ilgili olarak birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar NO'nin ruhsal bozuklukların patofizyolojilerinde önemli yer alıyor olabileceğine işaret etmektedir. 1988 yılından bu yana MSS'de varlığı bilinen NO'nin işlevlerinin yeni yeni tanımlanıyor olması psikiyatri ile ilişkili klinik ve deneysel çalışmalarda popülerliğini arttırmasına ve güncelliğini korumasına neden olmaktadır. Gaz halinde olması ve çok hızlı bir şekilde metabolize olması nedeniyle NO öncülleri, donörleri ya da enzim inhibitörleri kullanılarak yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların, ruhsal bozuklukların psikobiyolojisini anlamaya ve yeni tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Boger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:1-3.
2. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264:10205-10209.
3. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575.
4. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-1030.
5. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:33-40.
6. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr* 2003; 89:359-363.
7. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Phelan J, Tilley S, Santa Maria J et al. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol* 2001; 8:679-683.
8. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13527-13532.
9. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003; 108:3042-3047.

10. Erbil M, Kurt YG, Yaman H, Akgül EÖ, Çaycı T. Asimetrik dimetilarginin metabolizması ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2012; 37:99-105.
11. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin Nutr* 2003; 22:99-104.
12. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett* 1996; 215:209-211.
13. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.
14. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-1206.
15. Dawson VL, Dawson TM. Physiological and toxicological actions of nitric oxide in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1995; 34:323-342.
16. Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neurosci* 1994; 14:5147-5159.
17. Xie Q, Nathan C. The high-output nitric oxide pathway: role and regulation. *J Leukoc Biol* 1994; 56:576-582.
18. Lancaster JR, Jr. Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:8137-8141.
19. Kiss JP, Vizi ES. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci* 2001; 24:211-215.
20. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52:127-136.
21. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:683-706.
22. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
23. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-3064.
24. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
25. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo* 2004; 18:377-390.
26. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24:1912-1919.
27. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358:2127-2128.
28. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1141-1146.
29. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:111-116.
30. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:61-65.
31. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakir E, Sönmez A, Özgürtaş T et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:42-50.
32. Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:191-196.
33. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruokonen I, Rantalaiho V, Wirta O et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52:303-307.
34. Das UN, Repposi G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci* 2011; 16:13-20.
35. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis*. 2005; 46:186-202.
36. Aneman A, Backman V, Snygg J, von Bothmer C, Fandriks L, Pettersson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994; 44:111-114.
37. Siroen MP, Warle MC, Teerlink T, Nijveldt RJ, Kuipers EJ, Metselaar HJ et al. The transplanted liver graft is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. *Liver Transpl* 2004; 10:1524-1530.

38. Lluch P, Torondel B, Medina P, Segarra G, Del Olmo JA, Serra MA et al. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 41:55-59.
39. Celik C, Cayci T, Ozdemir B, Akgul EO, Zincir S, Balıkcı A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations in patients with first and multiple episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011; 190:177-180.
40. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28:288-292.
41. Selley ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord* 2004; 80:249-256.
42. Aykut D, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric oxide and asymmetrical dimethylarginine levels in acute mania. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22:10-16.
43. Zincir S. İlk atak şizofreni hastalarında tedaviye yanıt ile plazma asimetrik dimetilarginin düzeyleri arasındaki ilişki (Uzmanlık tezi). Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2012.
44. Wilcken DE, Sim AS, Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism. *Mol Genet Metab* 2007; 91:309-317.
45. Ohkuma S, Katsura M. Nitric oxide and peroxynitrite as factors to stimulate neurotransmitter release in the CNS. *Prog Neurobiol* 2001; 64:97-108.
46. Faraci FM, Brian JE, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1995; 269:1522-1527.

Selma Bozkurt Zincir, Uzm.Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul;
Serkan Zincir, Uzm.Dr., Gölçük Asker Hastanesi, Gölçük

Yazışma Adresi/Correspondence: Selma Bozkurt Zincir, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: sbozkurtzincir@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol6/no4/

Çevrimiçi yayım / Published online 29 Nisan/April 29, 2014; doi: 10.5455/cap.20140429100756
