

Ruhsal bozuklukların psikobiolojisinde nitrik oksit

Altan Eşsizoglu¹, Ejder Akgün Yıldırım²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

²Bakırköy Ord. Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Nitrik oksit gaz formundadır ve insan vücudunda yaygın olarak bulunmaktadır. Merkez sinir sisteminde nöronal işlevleri modüle eden bir ikincil mesajcı olarak işlev görür. Geleneksel olmayan nörotransmitter ailesine giren ilk nörotransmitterdir.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar nitrik oksitin diğer nörotransmitterlerin salınımı üzerinde nöromodülatör etkinlik gösterdiğini, öğrenme ve bellek işlevlerini ve birçok farklı nöronal mekanizmayı etkilediğini göstermektedir. Nitrik oksitin merkez sinir sistemi yerleşimini, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini, diğer nörotransmitterler ile ilişkisini, nörotoksitedeki rolünü inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Depresyon ve şizofreni hastalarında nitrik oksit metabolizması ürünü olan nitrat seviyesi ile ilgili klinik çalışmalar, alkol ve madde kullanımının ödüllendirici etkisi üzerine yapılmış deneysel çalışmalar mevcuttur. Ancak psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde önemli bir faktör olan stresle ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar nitrik oksitin stres fizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Nitrik oksit son zamanlarda psikiyatride sıkça sözü geçen bir nöromodulatördür. Psikiyatrik bozuklukların psikobiolojisini açıklamada nitrik oksit ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar önemli yer tutmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, ruhsal bozukluklar, psikobiyoloji.

ABSTRACT

Nitric oxide in the psychobiology of mental disorders

Nitric oxide is in a gaseous form and is widespread in the human body. It functions by acting as a secondary messenger in the modulatory activities of neuronal functions of the central nervous system. Nitric oxide is the first identified neurotransmitter of the nontraditional neurotransmitter family.

Studies conducted on experimental animals demonstrate that nitric oxide has a neuromodulatory efficacy on the secretions of other neurotransmitters and that it has an effect on learning and memory functions, and on various neuronal mechanisms. Many studies have been conducted to investigate the location of nitric oxide in the central nervous system, its effect on anxiety and depression, its relationship with other neurotransmitters, and also about its role on neurotoxicity. There are clinical studies concerning the level of nitrate, a product of nitric oxide metabolism, and also experimental studies concerning its rewarding effect of alcohol and substance use, in patients with depression and schizophrenia. However, limited studies have been conducted to investigate its relationship with stress, which is an important factor in the etiology of psychiatric disorders. These studies demonstrate that nitric oxide is closely related with stress physiology.

Nitric oxide is a neuromodulator, which is frequently being mentioned about nowadays in psychiatry. Clinical and experimental studies play an important role in the psychobiology of psychiatric disorders.

Key words: Nitric oxide, mental disorders, psychobiology.

Nitrik oksit üretimi üretilir¹. Memeli organizmasında NO, NO, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz nöronlar, endotelial hücreler ve makrofajlar (NOS) enziminin katalize ettiği bir tepkimeyle gibi farklı hücre tiplerinde üç farklı NOS

Yazışma Adresi: Altan EŞSİZOĞLU, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD DİYARBAKIR

Tel : 0412 248 8001 E-mail : altanessizoglu@mynet.com

Geliş Tarihi : 14.08.2007

Yayına Kabul Tarihi : 11.12.2007

aracılığı ile üretilir². Endotelial NOS (eNOS), damar endotel hücrelerinde bulunur. eNOS, aktivitesi için kalsiyuma (Ca^{++}) ve hücre içerisinde kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmoduline gereksinim duyar¹. Nöronal NOS (nNOS) merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür. eNOS gibi nNOS da etki gösterebilmesi için Ca^{++} /kalmodulin kompleksine gereksinim duyar¹. eNOS ve nNOS enzimlerine, cNOS (konstitütif NOS) enzimleri de denir. İndüklenebilir NOS (iNOS) ise makrofaj hücrelerinde bulunur. eNOS ve nNOS'tan farklı olarak iNOS aktivitesi için kalsiyuma gereksinim duymaz¹.

Nitrik Oksit, serbest radikaller ve nörotoksosite

NO, bir serbest radikaldır. Bu nedenle birçok biyolojik sistemde, süperoksit gibi hücre içi içerikle reaktif olmasına bağlı olarak kısa yarılanma ömrüne sahiptir. NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar³. Peroksinitrit anyon oluşumu MSS'de nörotoksitenin patofizyolojisinde önemlidir. Kortikal hücre kültürlerinde glutamat reseptörlerinden öncelikli olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin 5 dakika kadar kısa bir süre uyarılması, 24 saat sonra hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu gecikmiş nörotoksosite Ca^{++} ve NO ile ilişkilidir. Kortikal hücre kültürlerine NOS enzim inhibitörlerinin eklenmesi ya da bu kültürlerden L-arjinin'in çekilmesi yolu ile gecikmiş nörotoksosite engellenebilir³.

Nitrik oksit'in periferik etkileri

a) Kardiyovasküler Etkileri: NO'in kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır⁴. Damar düz kasında asetilkolin ile birlikte hareket eden NO, bu hücreler içerisinde döngüsel guanil mono fosfat (cGMP) seviyesini arttırmak yolu ile vazodilatasyona neden olur ve kan basıncını düşürür¹.

b) Ereksiyon ve Lubrikasyon: Her iki işlev de asetilkolin ve NO aracılığı ile gerçekleştirilir⁴. Pelvik pleksus çok sayıda nNOS pozitif lifler içermektedir. nNOS aynı zamanda derin kavernozaal arterlerin adventisiasında ve korpus kavernozaalın periferindeki sinüzoidlerde de bulunduğu bildirilmiştir. NO, penil ereksiyonda

nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC, nitreerjik) nörotransmitter olarak aracılık eder⁵.

c) Bağışıklık Sistemi: NO, vazodilatasyona yol açarak lökosit migrasyonunu artırır. Sonuçta antimikrobiyal ve fagositik aktiviteyi artırarak inflamasyon gelişiminin sınırlanmasına katkıda bulunur⁶.

NO ve sinir sistemi

a) Periferik Sinir Sistemi: NO'in nörotransmitter işlevine ilişkin en belirgin kanıtlar periferik sinir sistemi üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir⁵. nNOS seçici olarak miyenterik pleksusa lokalize olmuştur⁷. Miyenterik nöronların depolarizasyonu, peristaltizm ile ilişkili düz kasların gevşemesine neden olur⁵. nNOS'ın seçici olarak NOS inhibitörlerince bloke edildiği çalışmalarda; NO'in gastrointestinal traktusta nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) bir nörotransmitter olduğu gösterilmiştir⁸.

NO, serebral kan damarlarında yine bir NANC nörotransmitter gibi işlev görür. Serebral kan damarlarının adventisiasının dış kısmında NOS içeren otonomik sinir hücreleri vardır. Serebral kan akımının kontrolü hem damar endotelinden hem de otonomik sinirlerden salgılanan NO ile sağlanır¹.

b) Merkez sinir sisteminde nitrik oksit: NO, MSS'de ilk olarak 1988 yılında Gartweith ve arkadaşları tarafından serebellar granüler hücrelerinde, bu hücrelerin glutamat agonistlerince uyarıldıklarında, NO salgılandığının gözlenmesi sonucu bulunmuştur⁹.

NO, konvansiyonel nörotransmitterlerden farklı olarak, bir amino asit, amin ya da peptid değildir, sinaptik veziküllerde depolanmaz ve egzozitoz yolu ile salgılanmaz⁴. NO, gaz yapısında bir bileşiktir ve üretilir üretilmez hücre membranından basit difüzyonla salınarak etkisini gösterir¹⁰. NO'yu konvansiyonel nörotransmitterlerden ayıran diğer bir özelliği de reseptörünün bulunmuyor olmasıdır. Bununla birlikte demirin ve olasılıkla diğer aktif metallerin NO reseptörü olabileceği ileri sürülmektedir¹¹.

Nöronlarda NO sentezi hücre içine Ca^{++} sızması ile aktive olur. Ca^{++} sızmasını sağlayan ise NMDA reseptörleridir¹². Basit difüzyonla üretildiği hücreden salınan NO, hızlı bir şekilde hedef hücrelere sızar. Gaz yapısında bir

bileşik olması nedeni ile uzaysal olarak 0,3-0,4 mm çapındaki geniş bir bölgeyi etkiler¹³.

Nöronlarda NO yüksek seviyelerde bulunmakta olan NO, ikincil mesajcı olarak nöronal işlevleri modüle eder¹⁴. NO'nun birçok etkisi, öncelikli olarak cGMP aracılığı ile olmaktadır². İkincil mesajcı olarak NO'nun temel sinyal iletim mekanizması döngüsel guanil siklazın (sGC) aktivasyonu, cGMP oluşumunda artış ve cGMP'ye bağlı protein kinazların harekete geçmesi şeklinde gerçekleşir¹⁵. NO, cGMP'ye bağlı mekanizmanın yanı sıra cGMP'den bağımsız yollarla da nöronal işlevleri modüle eder. Bu mekanizma nöronal reseptörlerin NO veya NO'nun toksik etkileriyle modülasyonudur. Örnek olarak; NO'nun süperoksitlerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit, proteinlerin nitrasyonuna ve oksidasyonuna neden olarak reseptör konfigürasyonunu değiştirebilmektedir. NO, kortikal nöronlarda cGMP'den bağımsız olarak γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığı ile oluşan klor (Cl^-) akışını geçici olarak azaltmaktadır². NO aynı zamanda cGMP'den bağımsız olarak sıçan beyninde α -amino-3-hidroksi-5-metilsoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörlerinin bağlama afinitesini artırabilmektedir².

b.1. NO'nun MSS'de Yerleşimi: NO, gaz halinde olduğundan, sinir sistemindeki yerleşimi ve işlevinin açıklığa kavuşması, NOS enzim lokalizasyonunun saptanması yolu ile olmuştur¹.

Serebellumda glutaminerjik granül hücrelerinde ve GABA sepet hücrelerinde NOS saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda serebral kortekste NOS nöronları somatostatin, nöropeptit Y ve GABA içeren hücrelerle aynı bölgelere lokalize oldukları gösterilmiştir¹⁶. Benzer bir şekilde korpus striatumda NOS nöronları somatostatin ve nöropeptit Y ile aynı bölge içerisinde boyanırken, beyin sapının pedinkülopontin tegmental nükleusunda ise NOS nöronları kolin asetiltransferans ile aynı bölge içerisinde boyanır¹⁶.

Sonuç olarak; nNOS enzimi serebellum ve serebral kortekste, beyinin anksiyete ve bellek ile ilişkili hipotalamus, hipokampus ve

amigdala gibi bölgelerinde daha yoğun bulunmaktadır¹⁷.

b.2. Hipokampus, Uzun Dönem Potansiyalizasyon (Long Term Potentiation-LTP) Oluşumu, Öğrenme ve Bellek üzerine NO'nun Rolü: LTP oluşumu ve sinaptik plastisite, hipokampusun bellek ile ilgili işlevlerinde temel rol oynamaktadır¹⁸. Hipokampusta sinaptik ileti eksitator bir nörotransmitter olan glutamat aracılığı ile meydana gelir¹⁹. Glutamat bu işlevini kendine özgü postsinaptik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerden iki tanesi LTP oluşumunda önemli roller oynayan NMDA ve AMPA reseptörleridir. Sodyum (Na^+) kanalı olan postsinaptik AMPA reseptörlerinin aktivasyonu hücre dışından hücre içine doğru Na^+ girişine neden olur. Hücre içinde artan Na^+ yoğunluğu sonucu oluşan eksite edici postsinaptik potansiyel (EPSP), aksiyon potansiyeli oluşumuna ve sinir iletiminin sürmesine yol açar. NMDA reseptörleri, magnezyum (Mg^{++}) iyonları tarafından voltaja bağlı olarak bloke edilirler. NMDA reseptörlerinin Mg^{++} blokajından kurtulup aktive olabilmeleri için postsinaptik membranın belirli bir seviyeye kadar depolarize olması gerekir. Bunu da sağlayan postsinaptik membranın tetanik uyarılması ve AMPA reseptörlerinin devamlı aktivasyonu sonucu oluşan EPSP birikimidir²⁰.

Aktive olan NMDA reseptörü aracılığı ile postsinaptik nöron içerisine Ca^{++} iyonu girer. Hücre içine giren Ca^{++} , Ca^{++} / inozitol-3-fosfat duyarlı hücre içi kalsiyum depolarinin boşalmasını sağlar. Postsinaptik nöron içerisinde yükselen Ca^{++} yoğunluğu, LTP oluşumu ile yakından ilişkilidir. Postsinaptik nöron içerisinde Ca^{++} seviyesinin yükselmesi, protein kinaz C (PKC) ve Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II enzimlerinin aktive olmasına neden olur¹⁹. Ca^{++} / kalmodulin bağımlı protein kinaz II, NOS enzimini aktive ederek NO oluşmasını sağlar²⁰.

NO, postsinaptik nörondan difüzyon yolu ile presinaptik nörona geçerek (retrograd mesajcı) daha fazla glutamatın sinaptik aralığa salınmasına neden olur²¹. Sonuç olarak postsinaptik bölgede gittikçe artan Ca^{++} yoğunluğu ile aktive olan PKC, protein fosforilasyonu ile yeni reseptörlerin yapımına

yol açar. Ayrıca postsinaptik mebranda artan reseptör sayısı membran yoğunluğunun artmasına ve kalıcı morfolojik değişikliklere yol açar. Bu morfolojik değişiklikler, LTP'nin başlıca özelliği olan sinaptik iletide kolaylaşmaya ve duyarlılık artışına neden olur.

Farmakolojik olarak NOS inhibisyonu, glutamat aracılığı ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarılmasını engelleyerek sıçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluşumunu baskılamaktadır²². NMDA reseptörlerinin glutamaterjik stimülasyonu ile aktive olan cGMP, NOS enziminin farmakolojik inhibisyonu ile bloke olurken, L-arjinin ile etkinliği artar²³. Ayrıca NOS aktivitesi ve bu aktivitenin sonucu olarak üretilen NO, LTP oluşumu için mutlaka

Tablo 1: Çeşitli deneysel modellerde nitrik oksit üzerine etkileri.

MADDE	Deneysel modeli	Deneysel hayvanı	Doz	Uygulama yolu	Bellek ve öğrenmeye etkisi	Kaynak
L-NAME	Radial Arm Maze (uzamsal bellek)	Wistar sıçan (300-400 g)	10-60 mg/kg	i.p. 60	Olumsuz	Noda ve ark., 1997
L-NAME	Morris Su Labirenti (uzamsal bellek)	Wistar sıçan (400-475 g)	5-20-50 mg/kg	i.p. 30	Olumsuz	Mark ve ark., 1997
7-NI	Pole Climbing Aparatus (uzamsal bellek)	Wistar sıçan (130-150 g)	50-100-150-200 mg/kg	i.p. 40	50 ve 100 mg/kg'da etkisiz, 150 ve 200 mg/kg'da olumsuz	Vanaja ve ark., 2004

NO ve Stres

Tehlikeli uyarılara karşı verilen yanıtlarda davranışsal, hormonal ve otonomik işlev üstlenen medial amigdaloïd nükleus (MeA), dorsolateral periakvaduktal gri madde (DLPAG), hipotalamik paraventricüler nükleus (PVN), hipofiz ve hipokampus gibi anatomik bölgelerde nNOS enziminin varlığı gösterilmiştir²⁷. İmmobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların PVN ve adrenal kortekslerinde nNOS mRNA ekspresyonunu belirgin olarak arttığı da bildirilmiştir²⁸.

Echeverry ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5 gün boyunca, günde iki saat boyunca kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların hipokampuslarında nNOS ekspresyonunun arttığını ortaya koymuşlardır²⁹. Stresle birlikte artmış nNOS ekspresyonu, çeşitli nörotransmitterlerin salınımını modüle etmektedir²⁸.

NO'nin Anksiyete ve Depresyondaki Rolü

gereklidir²². NO ile etkilenen öğrenme ve bellek formasyonu MSS'de asetilkolin aktivasyonu ile güçlenir²³.

NOS inhibitörlerinin sistemik ya da intrahipokampal verilmesi kemirgenlerin kullandığı farklı deney düzeneklerinde öğrenme yetisini bozduğu gösterilmiştir²⁴.

Paul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, NO donörleri ve NOS inhibitörleri kullanarak yaptıkları çalışmada sıçan beyinde NO seviyesinin yükseltilmesinin öğrenme ve belleği olumlu yönde etkilediğini, NOS inhibitörlerinin ise bellek işlevlerini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir²⁵. Çeşitli deneysel modellerde NOS inhibitörlerinin bellek ve öğrenme süreçleri üzerine etkileri tablo 1'de gösterilmiştir.

sentaz inhibitörlerinin bellek ve öğrenme süreçleri

Dunn ve arkadaşları, N-metil-D-aspartat'ın sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 15-30 mg/kg dozlarında uygulanmasının anksiyojenik etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir³⁰. Bilindiği gibi NMDA reseptörlerinin uyarılması, NO üretiminin artmasına neden olmaktadır. Yıldız ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; yükseltilmiş artı labirenti uygulamasından 30 dakika önce i.p. enjekte edilen ve seçici nNOS inhibitörü olan 7-NI'ün anksiyolitik etkiye neden olduğunu, ancak 7-NI uygulamasından 10 dakika önce NO prokürsörü olan L-arjinin'in i.p. verilmesi ile bu etkinin engellenebildiğini ortaya koymuşlardır¹⁷.

Zorunlu yüzme testi (forced swimming test-FST, Porsolt) antidepresan etki gösterme potansiyeli olan maddeler için değerli bir davranışsal deney modelidir³¹. FST kullanılarak yapılan çalışmalarda, NOS inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri, sıçan ve farelerde antidepresan benzeri etki

göstermiştir³². Heiberg ve arkadaşları, NO-sGC-cGMP yolunu seçici olarak inhibe eden 1H-[1,2,4]oxadiazole[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ) ve 7-NI'ü kullanarak yaptıkları çalışmada, NOS inhibitörlerinin antidepresan benzeri etkileri olduğu ve bu etkinin cGMP üzerinden gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varmışlardır³³. İnan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, L-arjinin'in deney hayvanlarına düşük doz uygulandığında (25 mg/kg, i.p.) FST'de immobilizasyon süresini arttırdığını, yüksek dozda uygulandığında (500 ve 1000 mg/kg i.p.) ise immobilizasyon süresini azalttığını göstermişlerdir. Yine aynı

çalışmada NOS enzim inhibitörü olan N^G-nitro-L-arjinin Metil Ester'in (L-NAME) intraserebroventriküler (ICV) olarak düşük dozlarda uygulandığında immobilizasyon süresini azalttığı, yüksek dozda uygulandığında ise immobilizasyon süresini arttırdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak İnan ve arkadaşları NOS inhibitörlerinin FST'de doza bağlı olarak antidepresan etkinlik gösterdiklerini ve L-arjinin'in FST'de dual etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir³⁴. Çeşitli deneysel modellerde NOS inhibitörlerinin anksiyete ve depresyon üzerine etkileri tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Çeşitli deneysel modellerde nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin anksiyete üzerine etkileri.

Madde	Deney modeli	Deney hayvanı	Doz	Uygulama yolu	Anksiyolitik Etki	Kaynak	
7-NI	Yükseltilmiş artı-labirent	Wistar sıçan (200-230 g)	30 mg/kg	i.p. 30	+	Dunn ve ark., 1998	
7-NI	Yükseltilmiş artı-labirent ve açık alan testi	Wistar sıçan (200-250 g)	1-80 mg/kg	i.p. 40	+	(doza bağlı anksiyolitik etki)	Volke ve ark., 1997
7-NI	Yükseltilmiş artı-labirent ve açık alan testi	Wistar sıçan (200-250 g)	15-120 mg/kg	i.p. 30	+	(tüm dozlarda)	Yıldız ve ark., 2000
L-NOARG (N ^G -nitro-L-arjinin)	Yükseltilmiş artı-labirent ve açık alan testi	Dişi fare	20 nmol/kg	i.p. 30	+		Baretta ve ark., 2001

Tablo 3: FST'de nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin depresyon üzerine etkileri.

Madde	Deney modeli	Deney hayvanı	Doz	Uygulama yolu	Antidepresan Etki	Kaynak	
7-NI	FST	Sprague-Dawley sıçan (160-180 g)	30 ve 60 mg/kg	i.p. 30	+	(her iki dozda)	Heiberg ve ark., 2002
L-NNA (L-nitro-N-arjinin)	FST	Dişi ve erkek Swiss fare (30-40 g)	3 mg/kg	i.p. 30	+		Rosa ve ark., 2003
7-NI	FST	Wistar sıçan (220-250 g)	15,30,60 mg/kg	i.p. 30	+	(tüm dozlarda)	Yıldız ve ark., 2000

NO ile ilgili klinik çalışmalar

NO'nin MSS'de nöromodülatör olarak emosyonel, davranışsal ve bilişsel süreçlerde

işlev gösteriyor oluşu psikiyatrik bozukluklarda önemli roller üstleniyor olabileceğini işaret etmektedir.

Suzuki ve arkadaşları depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının

son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada depresyonu olduğu belirlenen hastaların hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azaldığı belirlenmiştir³⁵.

NO metabolizmasının stabil son ürünü olan nitrit plazma seviyesinin ve eritrosit NO düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir³⁶. Das ve arkadaşları ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında trombosit NOS enzim aktivitesinin, kontrol grubu, ilaç kullanan şizofreni hastaları ve panik bozukluğu bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir³⁷.

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmada prefrontal korteks bölgesinde nNOS ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur³⁸. Diğer bir postmortem çalışmada, karşılaştırma nNOS aktivitesi açısından yapıldığında; bipolar hastaların beyinlerindeki nNOS aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olma eğiliminde olduğu, şizofreni ve depresyon hastalarının beyinlerindeki nNOS aktivitesinin ise kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir³⁹.

Birçok çalışma, 7-NI'ün tolerans, çekilme, nörotoksisite, psikomotor stimülasyon ve ödül gibi madde kullanımı ile ilişkili davranışları ve fiziksel süreçleri etkilediğini göstermektedir⁴⁰. Lue ve arkadaşları 7-NI'ün sıçan hipokampusunda morfin toleransının gelişimini engellediğini bildirmişlerdir⁴¹. Benzer şekilde 7-NI'ün etanol ve opioid yoksunluğunda çekilme belirtilerini azalttığı gösterilmiştir⁴². 7-NI uygulanmış sıçanlarda metamfetamin ile tetiklenen nörotoksisite engellenebilmektedir⁴³. 7-NI, fensiklidinin neden olduğu hiperlokomosyonu arttırmasına rağmen, amfetamin, kokain, ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerince ortaya çıkarılan hiperaktiviteyi azaltmaktadır⁴⁴.

Mezolimik dopaminerjik sistemin opiatların ödüllendirici etkisi üzerindeki rolü sadece dopamin ile ilişkili değildir⁴⁵. Diğer taraftan glutamat reseptör antagonistlerinin de morfinin ödüllendirici etkisini engellediği gösterilmiştir⁴⁶. Glutamat sisteminin etkisini NO aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir⁴⁷. Bazı veriler NOS enzim inhibitörlerinin

morfine tolerans gelişimini ve morfin bağımlılığını engellediği savını desteklemektedir⁴⁸. Ayrıca amigdala ve hipokampusun CA1 bölgesinde ve nükleus akümbenste NO aktivasyonunun ve NOS inhibisyonunun sıçanlarda morfinle oluşturulan koşullanmış yer tercihini etkilediği gösterilmiştir⁴⁹. NO'in dopamin ve glutamat salınımindaki rolü nedeni ile madde bağımlılığının ödüllendirici etkisi üzerinde ikincil mesajcı olarak işlev gördüğü savı ileri sürülebilir.

NO'in sadece etanolün nörotoksik etkisinde rol oynamadığını, aynı zamanda alkol arama davranışı üzerinde de güçlü bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. NOS enziminin inhibe edilmesi etanolün motor koordinasyon üzerindeki bozucu etkisine hızlı bir şekilde gelişen toleransı engelleyebilmektedir. Etanol çekilmesi nedeni ile oluşan davranışsal belirtiler nonspesifik NOS enzim inhibitörü olan L-NAME ile engellenebilmekte, NO donörü olan izosorbid dinitratla ise bu belirtiler şiddetlenmektedir. L-NAME sıçanlarda etanol tüketimini azaltmaktadır. Ayrıca NO üretiminde prekürsör olan L-arjinin'in NOS enzim inhibitörleri ile birlikte uygulandıkları deneysel hayvan çalışmalarında, L-arjinin NOS enzim inhibitörlerinin etanol kullanımı ve etanol çekilme belirtileri üzerine olan olumlu etkilerini engellediği de ortaya konmuştur⁵⁰.

NO metabolitleri, serbest radikal özelliklerinden dolayı merkez sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarında rol oynayabilir. NOS ekspresyonunun Alzheimer Hastalığında değişiklikler gösterdiği saptanmıştır⁵¹. Örneğin insanlarda nörodejenerasyona yatkın olan entorinal korteks ve hipokampus nöronlarında iNOS nörofibriler yumakların ve plakların oluşumunda rol oynarken, nNOS ekspresyonu düşük seviyededir⁵².

SONUÇ

Son yıllarda psikobiyojide sıkça adı geçen NO ile ilgili olarak birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar NO'in ruhsal bozuklukların patofizyolojilerinde önemli yer tutuyor olabileceğine işaret etmektedir. 1988 yılından bu yana MSS'de varlığı bilinen NO'in 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 prekürsörleri, donörleri ya da enzim inhibitörleri kullanılarak yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların, ruhsal bozuklukların psikobiyolojisini anlamaya ve tedavilerine önemli katkılarda bulunacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dawson TM, Dawson VL. Nitric Oxide: Actions and Pathological Roles. *The Neuroscientist* 1995;1:7-18.
2. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64:51-68.
3. Reis EA, Oliveira S, Lamers ML, Netto CA, Wyse ATS. Arginine administration inhibits hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity and impairs retention of an inhibitory avoidance task in rats. *Brain Res* 2002;951:151-157.
4. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:123-125.
5. Dawson TM, Gonzalez-Zulueta M, Kusel J, Dawson VL. Nitric Oxide: Diverse Actions in the Central and Peripheral Nervous Systems. *The Neuroscientist* 1998;4:96-112.
6. Campisi J, Leem TH, Fleshner M. Acute stress decreases inflammation at the site of infection: A role for nitric oxide. *Physiol Behav* 2002;77:291-299.
7. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990;347:768-770.
8. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-2012.
9. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggest role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-388.
10. Dunn RW, Reed TAW, Copeland PD, Frye CA. The nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole displays enhanced anxiolytic efficacy without tolerance in rats following subchronic administration. *Neuropharmacology* 1998;37:899-904.
11. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2000:159-165.
12. Wood PL, Emet MR, Rao TS ve ark. Nitric oxide mediates N-methyl-D-aspartate, quisqualate and kainate dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J Neurochem* 1990;55:346-348.
13. Lancaster JR. A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide* 1997;1:18-30.
14. Kopf SR, Benton RS, Kalfin R, Giovannini MG, Pepeu G. NO synthesis inhibition decreases cortical ACh release and impairs retention of a conditioned response. *Brain Res* 2001;894:141-144.
15. Smolenski A, Burckhardt AM, Eigenthaler M ve ark. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO/cGMP effects. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;358:134-139.
16. Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7797-7801.
17. Yıldız F, Ulak G, Erdeb BF, Gacar N. Anxiolytic-Like Effects of 7-Nitroindazole in the Rat Plus-Maze Test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:199-202.
18. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2000:231-240.
19. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd edn. Baltimore: Williams &Wilkins, 1996: 196-200.
20. Yurdakoş E. *Lecture Notes on Neurophysiology*, 1st edn. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:15-21.
21. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *NeuroReport* 1992;3:409-412.
22. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long term potentiation. *Science* 1991;254:1503-1506.
23. Prendergast MA, Buccafusco JJ, Terry AV. Nitric oxide synthase inhibition impairs spatial navigation learning and induces conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:347-352.
24. Estall LB, Crant SJ, Cicala CA. Inhibition of nitric oxide (NO) production selectively impairs learning and memory in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:939-962.
25. Paul V, Reddy L, Ekambaram P. Prevention of picrotoxin convulsions-induced learning and memory impairment by nitric oxide increasing dose of L-arginine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:329-334.

26. Paul V, Ekambaram P. Demonstrating the dose- and time-related effects of 7-nitroindazole on picrotoxin-induced convulsions, memory formation, brain nitric oxide synthase activity and nitric oxide concentration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:1-8.
27. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience* 1992;46:755-784.
28. Kishimoto J, Tsuchiya T, Emson PC, Nakayama N. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Brain Res* 1996;720:159-171.
29. Echeverry MB, Guimrães FS, Del Bel EA. Acute and delayed restraint stress-induced changes in nitric oxide producing neurons in limbic regions. *Neuroscience* 2004;125:981-993.
30. Dunn RW, Corbett R, Fielding S. Effects of 5-HT 1A receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *Eur J Pharmacol* 1989;169:1-10.
31. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 1984;83:1-16.
32. Yıldız F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology* 2000;65:199-202.
33. Meloni D, Gambarana C, De Montis MG ve ark. Dizocilpine antagonizes the effect of chronic imipramine on learning helplessness in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:423-426.
34. Heiberg IL, Wegener G, Rosenberg R. Reduction of cGMP nitric oxide has antidepressant like effects in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res* 2002;134:479-484.
35. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:213-233.
36. Yanik M, Vural H, Kocigit A ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology* 2003;47(2):61-65.
37. Herken H, Uz E, Özyurt H, Akyol Ö. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:289-290.
38. Das I, Khan NS, Puri BK ve ark. Elevated plasma calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:375-380.
39. Baba H, Suzuki T, Arai H, Emson PC. Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain. *NeuroReport* 2004;15(4):677-680.
40. Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997;24(3):349-355.
41. Lue WM, Su MT, Lin WB, Tao PL. The role of nitric oxide in the development of morphine tolerance in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1999;383:129-135.
42. Javelle N, Berod A, Renaud B, Lambas-Senas L. NO synthase inhibitors attenuate locus coeruleus catecholamine metabolism and behavior induced by morphine withdrawal. *NeuroReport* 2002;13:725-728.
43. Kurosaki R, Muramatsu Y, Matsubara M ve ark. Role of nitric oxide synthase against MPTP neurotoxicity in mice. *Neurol Res* 2002;24:655-662.
44. Przegalinski E, Filip M. Nitric oxide (NO) pathway and locomotor hyperactivity toward dopaminomimetics in rats. *Pol J Pharmacol* 1997;49:291-298.
45. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug addiction. *Science* 1988;242:715-723.
46. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Blockade of morphine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference in the rat by riluzole. *Neurosci Lett* 1998;242:114-116.
47. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992;8:3-11.
48. Xu JY, Hill KP, Bidlack JM. The nitric oxide/cyclic GMP system at the supraspinal site is involved in the development of acute morphine antinociceptive tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:196-201.
49. Gholami A, Haeri-Rohani A, Sahraei H, Zarrindast MR. Nitric oxide mediation of morphine-induced conditioned place preference in the nucleus accumbens of rat. *Eur J Pharmacol* 2002;449:269-277.
50. Calapai G, Mazzaglia G, Sautebin L ve ark. Inhibition nitric oxide formation reduces voluntary ethanol consumption in rat. *Psychopharmacology* 1996;125:398-401.
51. Colas D, Gharib A, Bezin L ve ark. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neuroscience* 2006;7:81-87.
52. Yew DT, Wong HW, Li WP, Lai HWL, Yu WH. Nitric oxide synthase neurons in different areas of normal aged and Alzheimer's brains. *Neurosci* 1999;89(3):675-386.