

# Şizofrenide Mevcut Tedaviye Yardımcı Olarak L-Arjinin Eklenmesi: Rastgele, Çift Kör, Çapraz Geçişli, Plasebo Kontrollü Çalışma



Yasemin KOÇYİĞİT<sup>1</sup>, Gökhan YOCA<sup>2</sup>, Sevilay KARAHAN<sup>3</sup>, Yavuz AYHAN<sup>4</sup>,  
Mümin Kazım YAZICI<sup>5</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Şizofrenide mevcut ilaç tedavileri kısmen etkili olduğundan güçlendirme veya kombinasyon tedavileri sık olarak uygulanmaktadır. Nitrik oksitin (NO) şizofreninin fizyopatolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. L-arjinin NO öncülü olan bir esansiyel aminoasittir. Bu çalışmada şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı konmuş klinik belirtileri kısmen devam eden hastaların mevcut tedavilerine eklenen L-arjinin'in, şizofreninin pozitif, negatif ve depresif belirtileri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 12 şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı konmuş hasta dahil edilmiştir. Hastaların mevcut tedavilerine günde iki kez 3 g L-arjinin rastgele, çift kör, plasebo kontrollü ve çapraz geçişli şekilde eklenmiştir. Üç haftalık tedavi döneminin ardından 7 günlük ilaçsız dönem ve daha sonra ikinci 3 haftalık tedavi dönemine geçilmiştir. Psikiyatri, Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) ve Klinik Genel İzlem Ölçeği (CGI) ile değerlendirilmiştir. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 011D0110101013) (Clinical Trials.gov Numarası: NCT02398279).

**Bulgular:** PANSS, CDSS ve CGI ile yapılan değerlendirmede mevcut tedaviye eklenen 6 g/gün L-arjinin'in pozitif, negatif ve depresif belirtiler üzerindeki etkisi plasebodan farklı bulunmamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışmada L-arjinin'in şizofreni belirtileri üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir. L-arjinin'in şizofreni tedavisinde yararlı olup olmadığını tespit edebilmek için daha büyük örneklerde, daha yüksek L-arjinin dozları ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** L-arjinin, şizofreni, nitrik oksit, ilaç ekleme, tedavi

## SUMMARY

### L-Arginine Add-On Treatment for Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study

**Objective:** Current drug treatments for schizophrenia are only partially effective and combination/augmentation strategies are commonly used. Nitric Oxide (NO) may play a role in the pathophysiology of schizophrenia. L-arginine is the precursor of NO. In this study, we aimed to investigate whether L-arginine add-on to current medication might improve positive, negative, and depressive symptoms in schizophrenia/schizoaffective disorder patients in partial remission.

**Method:** The study was designed as a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of L-arginine 3 g b.i.d. as an add-on treatment to the patients' usual medication. Twelve patients diagnosed with schizophrenia/schizoaffective disorder were included. The duration of the treatment was 3 weeks, with a wash-out period of 7 days before alternation for the second arm. Psychopathology was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), and the Clinical Global Impression (CGI) scales. The study was supported by Hacettepe University Scientific Research and Development Office (Project No: 011D0110101013) (Clinical Trials.gov Identifier: NCT02398279).

**Results:** Our analyses revealed that L-arginine 6 g/day add-on to usual treatment was not superior to placebo for positive, negative, and depressive symptoms associated with schizophrenia as assessed with PANSS, CDSS and CGI scales.

**Conclusion:** In our study, L-arginine did not seem to have an effect on schizophrenia symptoms. Studies with a larger sample size, with higher doses of L-arginine, and with a longer duration are needed for a definite conclusion.

**Keywords:** L-arginine, schizophrenia, nitric oxide, add-on therapy, treatment

**Geliş Tarih:** 23.03.2017- **Kabul Tarih:** 05.09.2017

<sup>1,2</sup>Uzm., <sup>4</sup>Doç., <sup>5</sup>Prof., Psikiyatri AD., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara. <sup>3</sup>Yrd. Doç., Biyoistatistik AD., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara.

Dr. Mümin Kazım Yazıcı, e-posta: [kyazici@hacettepe.edu.tr](mailto:kyazici@hacettepe.edu.tr)

<https://www.doi.org/10.5080/u22702>

## GİRİŞ

Şizofreni, hasta bireylerin sosyal, mesleki ve akademik işlevselliğini bozan ve toplumsal yükü neden olan bir hastalıktır. Halihazırda tedavide kullanılan antipsikotik ilaçların hastalığa bağlı yeti yitimi üzerine etkisi kısıtlıdır. Uygun doz ve sürede kullanıldıklarında dahi hastaların %20-30'unda antipsikotiklere yeterli yanıt alınamamaktadır (Conley ve Buchanan 1997). Yeterli yanıt alınamayan hastalarda klozapin kullanımı dışında seçenekler kısıtlıdır. Klozapin ile bazı hastalarda yan tesirler veya etki yetersizliği nedeniyle klinik stabilite sağlanamamaktadır (Geddes ve ark. 2000, Meltzer 2013).

Günümüzde kullanılan antipsikotik ilaçlar dopamin ve serotonin reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Öte yandan NMDA reseptör (NMDAR) işlev bozukluğunun hastalığın fizyopatolojisinde yer aldığı ileri sürülerek bu reseptör üzerine etki eden birçok kimyasal madde klinik çalışmalarda araştırılmıştır (Veerman ve ark. 2014). Bu ilaçların nihai etkileri NMDA iletimini düzenleyerek NMDAR işlev bozukluğunu tersine çevirmektir. Şizofreni hastalarında NMDAR işlev bozukluğunu hedef alan klinik yaklaşımlar, lamotrijin ve topiramamat gibi glutamaterjik ilaçlar veya glisin, D-sikloserin gibi amino asitlerin antipsikotiklere eklemesidir. Şizofreni yazınında farklı nitelikteki hasta gruplarında glutamat düzenleyicilerin etkili olduğuna dair yayınlar olduğu gibi aksi yönde sonuçlar da mevcuttur (Vayisoglu ve ark. 2013, Kremer ve ark. 2004, Heresco-Levy ve ark. 2005).

Son yıllarda birçok çalışma şizofrenide arjinin metabolizmasındaki değişikliklerle ilgili sonuçlar bildirmektedir (ayrıntılı gözden geçirme için bkz. Liu ve ark. 2016). Şizofreni hastalarında L-arjinin metabolizmasının hastalık sürecinin uzunluğu ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaların (Tomiya ve ark. 2007) yanı sıra ilk rahatsızlık dönemindeki hastalarda dahi arjinin metabolizmasında değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Zincir ve ark. 2014, Misiak ve ark. 2016). Şizofreni hastalarının plazma örneklerinde sağlıklı kontroller göre, L-arjinin'den arjinin dekarboksilaz enzimi ile oluşan agmatin düzeylerindeki artışın (Uzbay ve ark. 2013) hastalık için potansiyel bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca psikotrop kullanımı ile de NO ve L-arjinin metabolizmasında değişiklikler olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (Maia-De-Oliveira ve ark. 2012, Nonaka-Hashida ve ark. 2016). Hastalık ve tedavi ile arjinin metabolizmasında gözlenen bu değişikliklerin tüm çalışmalarda tutarlı olarak gözlenmediği belirtilmelidir (Jorgensen ve ark. 2015). Nitrik oksit serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin yanı sıra glutamaterjik iletimi de etkileyen bir nöromodülatördür. Nitrik oksit, L-arjinin'i ana substrat olarak kullanan nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenmektedir. Preklinik çalışmalar, NMDAR işlev bozukluğu modellerinde NO iletiminin düzenleyici etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bujas-Bobanovic ve arkadaşları

iki farklı çalışmada, NO vericisi olan sodyum nitroprussidin farelerde NOS inhibitörü N(G)-nitro-L-arjinin metil esterinin neden olduğu davranış değişikliklerini ve fensiklidinin (PCP) neden olduğu c-fos ifadesini azalttığını göstermişlerdir (Bujas -Bobanovic 2000a, 2000b). Diğer taraftan diğer bir NOS inhibitörü N(omega)-propil-arjinin, PCP ile meydana gelen lökomotor aktivite artışını azaltmakta ve bilişsel işlevleri düzeltmektedir (Klamer ve ark. 2004). Benzer şekilde, NOS inhibitörlerinin farelerde şizofreni ile ilişkili fenotipleri düzelttiği belirtilmiştir (Issy ve ark. 2011). NO iletiminin glutamaterjik sistem ile ilişkisini destekleyen ancak birbiriyle çelişen bu bulgulara ek olarak, PCP verilen nNOS geni silinmiş farelerde davranış değişikliği görülmediği, PCP ile hasar meydana gelmesi için NO işlevinin sağlam olması gerektiği bildirilmiştir (Klamer ve ark. 2005, Bird ve ark. 2001). Ayrıca, şizofreninin değişik yönlerini hedef alan hayvan modellerinde NO sinyal iletiminin değiştiği ortaya konmuştur (Ribeiro ve ark. 2013, Kajitani ve ark. 2010). Bu bulgular ışığında, henüz açık olmayan bir mekanizmayla, nitrik oksit ile ilgili yolların şizofreninin fizyopatolojisinde yer alabileceği ve tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma sonuçları farklılık göstermekle birlikte antipsikotik ilaçların NO seviyelerini etkileyebileceği bilinmektedir. Sistematik bir gözden geçirme yazısında şizofreni hastalarında plazma/serum NO düzeylerinin antipsikotik kullanımıyla arttığı gösterilmiştir (Maia-de-Oliveira ve ark. 2012). Öte yandan deneysel modellerde haloperidol, risperidon ve klozapin gibi farklı antipsikotikler ile plazma ve beyin dokusu örneklerinde NO düzeylerinin azaldığı ortaya konmuştur (Shioda ve ark. 2012, Bringas ve ark. 2012, Negrete-Diaz ve ark. 2010). Nitrik oksit iletimi hastalık patogenezindeki etkilerinin yanı sıra antipsikotiklerin etki mekanizmasında da rol alıyor olabilir.

L-arjinin, NO'nun öncülü olan şartlı esansiyel bir amino asittir. L-arjinin günlük beslenmenin bir parçasıdır ve kalp-damar hastalıkları yazınında yan etki olmadan günde 3-8 gram kullanılabilirliği belirtilmektedir (Boger 2007, Alizadeh ve ark. 2012). Herhangi ek destek almadan günlük beslenme ile sağlıklı genç kadınlarda plazma L-arjinin düzeyleri (ortalama±SS) 72,4 ± 6,7 µmol/L, genç erkeklerde 81,6 ± 7,3 µmol/L olarak tespit edilmiştir (Boger, 2007). L-arjinin tedavisi verilen çalışmalarda en yüksek doz olarak parenteral 30 g, oral 15 g/gün'e çıkmıştır. Bode-Böger ve arkadaşlarının çalışmasında (1998) plazma L-arjinin düzeyleri PO 6g/gün ile 310± 152 µmol/L, parenteral 6 g/gün ile 822± 59 µmol/L olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 30g/gün parenteral uygulama sonrasında plazma l-arjinin düzeyi 6223± 407 µmol/L olarak bulunmuştur (Bode-Böger ve ark. 1998). Bir diğer çalışmada (Walker ve ark. 2001) iki hafta boyunca verilen PO 15 g/gün L-arjinin ile plazma düzeyleri 80± 2 µmol/L'den 117±4 µmol/L'ye artmıştır. L-arjinin, protein sentezinde görev almakla beraber, nitrik oksit sentaz (NOS)

enzimi ile L-sitrülin ve nöromodülatör özelliği olan NO'ya, arjinaz enzimi ile glutamat ve GABA üretimine katkısı olan L-ornitin ve üre gibi biyoaktif moleküllere dönüşür. Ayrıca L-arjinin, arjinin dekarboksilaz enzimi ile NO'nun endojen inhibitörü olan (Galea ve ark. 1996), yeni bir nörotransmitter olarak değerlendirilen ve şizofreni patogenezinde rolü olduğu düşünülen (Uzay ve ark. 2013) agmatine metabolize olur. L-arjinin kullanarak NO üretimini artırmak yoluyla, NMDAR işlev bozukluğu ile ilişkili etkiler tersine çevrilebilir. NMDAR işlevlerindeki azalmanın sadece pozitif belirtilerle değil aynı zamanda negatif ve bilişsel belirtilerle de ilgili olması nedeniyle L-arjinin'in şizofreninin farklı boyutlarında yararlı etkileri olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, mevcut tedaviye ek olarak kullanılan L-arjinin'in şizofreninin farklı psikopatoloji alanlarında etkili olup olmadığının incelenmesi hedeflenmiştir.

## YÖNTEM

### Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Katılımcılar

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Etik kurul proje no:LUT 10/72). Tüm katılımcı ve hasta yakınları yazılı onam vermişlerdir.

Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2000) şizofreni veya şizoafektif bozukluğu tanısı konan, 18-65 yaş arası, Klinik Genel İzlenim (CGI) puanı 4 ve üzeri olan, antipsikotik ilaç kullanan ve son iki ayda kullandıkları antipsikotik ilaç dozları değişmemiş, poliklinikte takip edilen (hastalık belirtileri devam etmekle birlikte klinisyenin görüşüne göre hastaneye yatış gerektirmeyen ve çalışmaya devam edebileceği öngörülen), son üç ay içinde DSM-IV ölçütlerine göre madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı tanısı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol altında olmayan dahili hastalıklar (böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, kalp rahatsızlıkları, düşük veya yüksek kan basıncı), hamilelik ve emzirme dışlanma ölçütleri olarak kabul edilmiştir. Bu ölçütlere göre değerlendirilen 18 hastadan 5'i dışlama ölçütlerinde yer alan kronik dahili hastalıklar, bir hasta aktif alkol-madde kullanımı tespit edilmesi üzerine çalışmaya dahil edilmemiştir.

### Çalışma Deseni ve İlaç Hazırlama

Çalışma 7 haftalık rastgele, çift kör, çapraz geçişli ve plasebo kontrollü olarak tasarlanmıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba üç hafta boyunca günde 6 gram L-arjinin ve ardından üç hafta plasebo verilmiş, ikinci grup ise plasebo ile başlayıp sonrasında günde 6 gram L-arjinin ile tedaviye devam etmiştir. Üç haftalık tedavi dönemleri arasında bir hafta ilaçsız ara verilmiştir. Okumayı kolaylaştırmak için yazının bundan

sonraki bölümünde L-arjinin ile başlayan grup 'L-arjinin' (L-A/P), plasebo ile başlayan grup ise 'Plasebo' (P/L-A) olarak adlandırılacaktır.

L-arjinin her biri 500 mg içeren kapsüller şeklinde Solgar, Inc tarafından satılan preparatlardan temin edilmiştir. Plasebo kapsüller Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır. Çalışma ilacı haftalık olarak katılımcılara birinci yazar tarafından sağlanmış ve bu görüşmeler esnasında değerlendirmeler yapılmıştır. Katılımcıların değerlendirmeleri, proje danışmanı psikiyatri uzmanı öğretim üyesi gözetiminde, test uygulamaları konusunda eğitim almış psikiyatri uzmanlık öğrencileri (birinci ve ikinci yazarlar) tarafından yapılmıştır.

## Gereçler

### Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale- PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (Kay ve ark. 1987). Yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan PANSS 30 maddeden oluşmakta ve her madde 7 puan üzerinden şiddet değerlendirmesi içermektedir. Bu ölçek ile değerlendirilen 30 psikiyatrik belirtiden 7'si Pozitif Sendrom alt ölçeğine, 7'si Negatif Sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı Genel Psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Alt ölçek puanları veya PANSS toplam puanı ayrı olarak hesaplanmaktadır. Ölçek Türkçe'ye çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kostakoğlu ve ark.1999). Daha sonraki çalışmalarda toplam puan ve alt ölçek puanlarına ek olarak PANSS Genel Psikopatoloji alt ölçeği G1 (Bedensel kaygı), G2 (Bunalıtı), G3 (Suçluluk duyguları) ve G6 (depresyon) puanlarının toplamından oluşan PANSS-Depresyon Kümesi tanımlanmıştır (Kay 1990, Tollefson ve ark.1999).Bu çalışmada psikopatoloji ve belirti şiddeti PANSS ile değerlendirilmiştir.

### Klinik Genel İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale -CGI)

Klinik çalışmalarda hastaların izlem sırasındaki olumlu ya da olumsuz değişimlerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Klinisyenin gözlemine göre hastalık şiddetini (1= normal/hasta değil, 2=sınır düzeyde hasta, 3=hafif düzeyde hasta, 4=orta düzeyde hasta, 5=belirgin hasta, 6=ağır hasta, 7= en ileri derecede hasta) 1-7 arasında puan vererek derecelendirdiği bir ölçektir (Beneke ve Rasmus 1992). Bu çalışmada izlem sırasında hastalarda görülen olumlu ya da olumsuz değişimi değerlendirmek için kullanılmıştır.

### Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia- CDSS)

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği şizofreni hastalarında depresyonun varlığı ve şiddetini ekstrapiramidal ve psikotik

belirtilerden bağımsız olarak ölçmek ve ayırabilmek üzere geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir ölçektir (Addington ve ark. 1990). Depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma duyguları, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyonu değerlendiren toplam 9 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddeye 0-3 (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) arasında puan verilerek toplam puan hesaplanmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Aydemir ve ark. 2000). Bu çalışmada hastalarda depresyon varlığı ve şiddetini değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

### **UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU Side Effect Rating Scale-UKU)**

UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser-Klinik Araştırmalar Komitesi) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği antipsikotik ilaç kullananlarda yan etkileri tarayabilmek için geliştirilmiştir (Lingjaerde ve ark. 1987). Ruhsal, nörolojik, otonom ve diğer yan etkileri içeren ve 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Hastada son 72 saatte mevcut olan yan etkiler değerlendirilmekte ve belirtiler şiddetine göre 0-3 arasında puanlanmaktadır. Her madde 4 seçeneği olup '0' yan etki olmadığını, '3' ise şiddetli yan etki olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada tedavi emniyetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

### **Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale-AIMS)**

Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Psikofarmakoloji Araştırma Birimi tarafından 1976'da geliştirilmiş olan AIMS, antipsikotik tedavi gören hastalarda ortaya çıkan diskinezilerin derecesini ayrıntılı biçimde belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. On iki maddeden oluşur. İlk 4 madde oro-fasiyal bölgedeki diskinezileri, 5-7. maddeler ekstremiteler ve gövde diskinezilerini, 9 ve 10. maddeler bu diskinezilerin şiddetini, beceri kaybına neden olup olmadığını ve hasta tarafından dile getirilme derecesini, 11 ve 12. maddeler ise diş protezi olup olmadığını ve hastanın diş proteziyle ilgili sorun yaşayıp yaşamadığını değerlendirir. Çoğu madde için 5 dereceli bir puanlama sistemi vardır. Bu çalışmada tedavi emniyetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

### **Etki Ölçümleri**

Tedavi etkisini değerlendirmek için birincil sonlanım ölçümleri PANSS puanlarındaki değişim olarak belirlenmiştir (Kay ve ark.1987, Kostakoğlu ve ark.1999). İkincil sonlanım ölçümleri Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ve PANSS'ın depresif küme alt puanı (G1+G2+G3+G6) ile bakılan depresif belirtilerdeki değişim (Addington ve ark.1990, Aydemir ve ark. 2000) ve Klinik Genel İzlenim Ölçeği-şiddet derecesi ile değerlendirilen hastalığın klinik şiddetindeki değişim olarak tespit edilmiştir (Busner 2007). Değerlendirmeler başlangıçta,

ilk tedavi döneminin sonunda (3. hafta), ikinci tedavi döneminin başında (5. hafta) ve ikinci tedavi döneminin sonunda (7. hafta) yapılmıştır.

### **Emniyet Ölçümleri**

İlk görüşmede fizik muayene yapılmış, yaşam bulgularına bakılmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda vücut ağırlığı ölçümleri, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), tiroid fonksiyon testleri, total kolesterol, HDL-C, LDL-C ve trigliserid düzeyleri ile serum elektrolitlerine bakılmış, hastaların EKG'leri çekilmiştir. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU), Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) başlangıç, 3. 5. ve 7. haftalarda verilmiştir.

### **Veri Analizi**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows v15.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler numaralar ve yüzdeliler olarak, sayısal değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Grup içi farklılıklar Freidman testi ile, grup içinde iki ya da daha fazla değerlendirilmede fark bulunursa Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

## **BULGULAR**

### **Örneklem Özellikleri**

Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Tüm gruplar için yaş ortalaması  $29 \pm 5,95$  olarak tespit edilmiştir. Bir hastanın tanısı şizoafektif bozukluk, diğer hastaların tanıları şizofreni, hastalığın ortalama başlangıç yaşı  $21 \pm 4,80$ , ortalama hastalık süresi  $8,1 \pm 3,69$  yıl olarak bulunmuştur. L-A/P grubu ile P-L/A grubu yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim gibi sosyodemografik ve hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi gibi klinik özellikler açısından karşılaştırılmış ve yalnız hastalık başlangıç yaşında anlamlı fark tespit edilmiştir. Buna göre P-L/A grubunda hastalık başlangıç yaşı L-P/A grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktür (Tablo 1). Ayrıca PANSS toplam puanları L-A/P grubunda 58 (49-98), P-L/A grubunda 58 (49-98)'dir; gruplar arasında PANSS puanları bakımından fark mevcut değildir ( $p=0,39$ ) (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen dört hastanın sadece klozapin, bir hastanın klozapine ek olarak aripiprazol, bir hastanın klozapine ek flufenazin dekanolat ve klorpromazin, üç hastanın olanzapin, bir hastanın risperidon, bir hastanın paliperidon ve bir hastanın da amisülprid kullandığı görülmüştür. Antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozu ortalama  $545 \pm 381$  mg/gün olarak hesaplanmıştır (Gardner ve ark. 2010). L-arjinin ve plasebo grupları arasında hastalık başlangıç yaşı ( $24 \pm 4,2$  L-arjinin,  $17 \pm 2,9$  plasebo grubu, tablo 1) dışında farklılık tespit edilmemiştir.



**Tablo 1.** Sosyodemografik Özellikler.

	Tüm grup	L-A/P	P/L-A	P
n	12	6	6	
Yaş (ort ± ss)	29±5,95	32,5±5,0	25,5±4,8	>0,05
Cinsiyet (K:E)	5:7	2:4	3:3	>0,05
<b>Medeni durum</b>				>0,05
Bekar	12	6	6	
Evli	0	0	0	
Dul	0	0	0	
<b>Eğitim</b>				>0,05
0-8 yıl	6	3	3	
>8 yıl	6	3	3	
<b>Çalışma durumu</b>				>0,05
Çalışıyor	4	2	2	
Çalışmıyor	8	4	4	
<b>Tanı</b>				>0,05
Şizofreni	11	6	5	
Şizoafektif bozukluk	1	0	1	
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b> (ort ± ss)	21±4,80	24±4,2	17±2,9	0,03

ort: ortalama, ss: standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, L-A/P: Tedaviye L-arjinin ile başlayan grup, P/L-A: Tedaviye plasebo ile başlayan grup

### Ekleme Tedavisi Olarak L-Arjinin'in Etkisi

İki tedavi grubunun başlangıç PANSS, CDSS ve CGI puanları arasında fark tespit edilmemiştir. Her bir değerlendirmede tedavi grupları arasında ve tedavi kollarında kendi içinde farklı değerlendirmelerde PANSS toplam, pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2, PANSS puanlarındaki yüzde değişimler Şekil 1'de gösterilmiştir). L-arjinin'in depresif belirtiler üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Benzer bir şekilde L-A/P grubunda CGI puanlarında tüm değerlendirmeler için anlamlı fark olmakla birlikte (p=0,036), P/L-A grubunda farklılık saptanmamış ve L-A/P grubunda post-hoc analizlerde değerlendirmeler arasında fark tespit edilmemiştir (Tablo 2).

### Tedavi Emniyeti

Tüm katılımcılar çalışmayı tamamlamıştır. Ek tedavi gerektiren önemli bir advers olay tespit edilmemiştir. Değerlendirmeler arasında yer alan UKU ve AIMS ölçümleri, ağırlık, EKG ve laboratuvar ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

### Klozapinle Tedavi Edilen Hastaların Analizi

Klozapinle tedavi edilen hastalar tedaviye dirençli olduğu ve bu grubun yeni tedavi yöntemlerine vereceği yanıtlar farklı olabileceği için, analizler bu grup için tekrar yapılmıştır. Altı hasta klozapin kullandığı, dolayısıyla örneklem genişliği küçük olduğu için, L-arjinin ve plasebo için toplanan veriler birleştirilerek plasebo ve L-arjinin'in etkileri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Klozapinle tedavi edilen hasta grubunda psikopatolojiyle ilgili ölçümlerde L-arjinin ile plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

### TARTIŞMA

Bu çalışmada L-arjinin'in mevcut tedaviye ek olarak kullanılmasının etkisi rastgele, plasebo kontrollü, çift kör, çapraz geçişli bir desene incelenmiştir. L-arjinin kullanımının güvenli olduğu ve katılımcılar tarafından iyi tolere edildiği görülmüştür. Günlük ağızdan 6 gram L-arjinin kullanımının şizofreninin pozitif, negatif ve depresif belirtilerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Klozapin kullanan hastalar tedaviye cevap açısından diğerlerinden farklı bir grup oluşturduğu için, bu grup hastalar için ayrı bir analiz uygulandığında bu grupta da L-arjinin'in anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla L-arjinin'in şizofreni belirtileri üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Daha önce glutamaterjik sistemi düzenlemeyi hedefleyen çalışmalar ya doğrudan glisin, serin ve d-sikloserin aracılığıyla ya da dolaylı olarak lamotrijin ve topiramet kullanarak NMDAR'yi hedef almışlardır. Bu çalışmada farklı bir yaklaşım kullanılarak

**Tablo 2.** L-arjinin'in Tedavi Üzerine Etkisi.

Vizit	PANSS pozitif		PANSS negatif		PANSS Genel psikopatoloji		PANSS toplam		CGI		CDSS	
	L-A/P	P/L-A	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	P/L-A	L-A/P	P/L-A	L-A/P	L-A/P
0. Hafta	16 (12-26)	16,5 (14-26)	17 (13-19)	16 (11-25)	32 (21-42)	28 (24-47)	64,5 (46-87)	58 (49-98)	4 (4-6)	4 (4-6)	5 (1-11)	3 (1-7)
3. Hafta	16 (11-24)	14 (11-25)	16,5 (10-22)	13,5 (8-25)	30 (19-40)	24 (19-42)	62,5 (40-86)	53 (40-92)	4,5 (4-6)	4 (3-6)	4,5 (0-11)	1,5 (0-6)
4. Hafta	15,5 (11-25)	14,5 (10-27)	17,5 (9-19)	14 (9-25)	30,5 (21-40)	25 (20-45)	61,5 (41-84)	53,5 (39-97)	4 (3-6)	4 (3-6)	6 (0-10)	3,5 (0-7)
7. Hafta	16 (11-24)	15 (11-27)	18 (9-22)	13,5 (12-23)	31 (20-38)	26 (20-43)	65 (40-84)	57,5 (46-93)	4 (3-5)	4 (3-6)	2,5 (0-10)	4,5 (1-8)

CGI: Klinik Genel İzlenim Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği.

NMDAR işlev bozukluğuna bağlı hiperglutamaterjik durumun, glutamat modulatorlerinden biri ve olası yeni nesil farmakolojik hedeflerden biri olan NO'nun öncülü kullanılarak kontrol altına alınması amaçlanmıştır.

Şizofreni için yeni bir etki mekanizmasına yönelik olmasının yanı sıra L-arjinin kendi özellikleri bakımından da önemli avantajlara sahiptir. İlk olarak, L-arjinin bir ilaç olmayıp birçok toplumda günlük beslenmenin öğesi olan bir aminoasittir. İkincisi L-arjinin kullanımının kalp-damar sistemi için yararlı etkileri olabilir. L-arjinin bir antioksidan madde olarak kabul edilmekte ve koroner kalp hastalığında endotel işlev bozukluğunda yararlı olmaktadır (Tousoulis ve ark. 2007). Şizofrenideki yüksek metabolik sendrom hızı ve iskemik kalp rahatsızlığı ile ilişkili ölüm oranları düşünöldüğünde bu noktada özellikle önemli olabilir (Schoepf ve ark. 2014, Yazıcı ve ark. 2011).

L-arjinin'in etkisini ölçmek için birincil sonlanım ölçümü olarak belirlenen PANSS alt ölçek puanlarında anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Bunun yanında, L-arjinin kullanımı ikincil sonlanım ölçümlerinden depresyon puanlarında da bir değişime yol açmamıştır. Bu negatif sonuçlar örneklemin küçük olmasıyla ilişkili olabilir. Çalışmamız L-arjinin destek tedavisinin bu endikasyonda kullanıldığı ilk çalışmadır. Dolayısıyla olası etki gücünü kestirerek güç analizi yapmak mümkün değildir. Bu çalışma bir tez çalışması olduğundan bütçe imkanları ve süre kısıtlılığı örnekleme büyüklüğü ve çalışma süresi için belirleyici olmuştur. Çalışma grubu toplam 12 bireyden oluşmaktadır. Çalışmada kullanılan çapraz geçişli plasebo kontrollü çalışma düzeni ile örnekleme sorununun üstesinden gelinmeye çalışılmıştır. Yine de daha büyük örnekleme L-arjinin'in psikopatolojideki varsayılan etkilerinin görülmesi olasıdır. İkinci yöntemsel kısıtlılık hastalığın şiddeti ve tanı açısından grupların heterojen olmasıdır. Şizofrenideki bozukluğu olan hastanın L-arjinin tedavisine diğer hastalardan farklı yanıt vermesi beklenebilir. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların yarısı klozapin kullanmakta ve bu hastaların 2'si klozapinin yanında başka ilaçlar kullanmakta idi. Yeni bir tedavinin klinik etkisi tedaviye dirençli ve klozapine dirençli vakalarda tedaviye dirençli olmayan vakalardan farklılık gösterebilir. Analizler klozapin kullanan hastalar ve diğer antipsikotik kullanan hastalar arasında sonuçların benzer olduğunu ortaya koymakla birlikte, ikincil analizlerde örnekleme büyüklüğü daha da azaldığı için L-arjinin'in varsayılan olumlu etkileri ortaya çıkmamış olabilir. Ek olarak, glutamaterjik düzenleyicilerin yazında çelişen sonuçlar olmasına rağmen daha çok negatif belirtilerde etki gösterdiği bildirilmiştir (Sommer ve ark. 2012, Umbricht ve ark. 2014, Hashimoto ve ark. 2013). Bu sebeple L-arjinin'in olası etkilerinin negatif veya depresif belirtileri daha belirgin olan hastalarda gösterilebileceği öne sürülebilir.

Bu çalışma hem psikiyatrik rahatsızlıklar alanında, hem de şizofrenide yapılan ilk L-arjinin çalışması olduğundan ilaç

dozu belirlenirken önceki araştırmalara dayanılmamıştır. Bu sebeple doz, kalp-damar hastalıklarında kullanılan dozlara göre seçilmiştir. Dolayısıyla L-arjinin'in merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini ortaya koyabilmek için seçilen dozun yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Beyin omurilik sıvısında L-arjinin düzeyleri doğrudan veya dolaylı işlevsel yöntemlerle ölçülememiştir. Şizofreni hastalarında etki göstermesi için daha yüksek dozda L-arjinin kullanılması gerekli olabilir.

Son olarak tedavinin uygulama süresi olan 3 hafta, olası etkisinin ortaya çıkması için yeterli olmamış olabilir. Şizofrenide esas olarak etki değerlendiren çalışmalarda, etkisi denenen ilaç hastaların kullanma süresi daha uzun olabilmektedir (O'Donnell ve ark. 2016, Kulkarni ve ark. 2016, Ritsner ve ark. 2014). Bu nedenle L-arjinin'in etkisinin çalışma süresinde ortaya çıkmadığı, daha uzun süre L-arjinin uygulaması ile olası etkilerin görölebileceği tartışılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada L-arjinin'in psikopatoloji üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Bu sonuç örnekleme büyüklüğü, çalışma deseni ya da tedavi dozu ile ilişkili olabilir. Ekleme tedavisi olarak L-arjinin'in bu çalışmada kullanılan dozda emniyetli bulunmuştur. L-arjinin'in olası etkilerini kesin olarak tespit edebilmek için farklı klinik özellikler gösteren, geniş örneklemler ve daha yüksek dozlarda L-arjinin kullanılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Addington D, Addington J, Schissel B (1990) A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 3:247-51.
- Alizadeh M, Safaeian A, Ostadrahimi A ve ark. (2012) Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Meta* 60:157-68.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 2002.
- Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A ve ark. (2000) Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Arch Neuropsychiatry* 37:82-6.
- Beneke M, Rasmus W (1992) Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 25:171-6.
- Bird DC, Bujas-Bobanovic M, Robertson HA ve ark. (2001) Lack of phencyclidine-induced effects in mice with reduced neuronal nitric oxide synthase. *Psychopharmacology* 155:299-309
- Bode-Böger SM, Böger RH, Galland A ve ark. (1998) L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol* 46 489-97
- Boger RH (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr* 137:1650S-1655S.
- Bringas ME, Morales-Medina JC, Flores-Vivaldo Y ve ark. (2012) Clozapine administration reverses behavioral, neuronal, and nitric oxide disturbances in the neonatal ventral hippocampus rat. *Neuropharmacology* 62:1848-57.
- Bujas-Bobanovic M, Robertson HA, Dursun SM (2000a) Effects of nitric oxide synthase inhibitor N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on phencyclidine-induced effects in rats. *Eur J Pharmacol* 409:57-65.

- Bujas-Bobanovic M, Bird DC, Robertson HA ve ark. (2000b) Blockade of phencyclidine induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol* 130:1005-12.
- Busner J, Targum SD (2007) The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 4:28-37.
- Conley RR, Buchanan RW (1997) Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:663-74.
- 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* 316:247-9.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H ve ark. (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167:686-93.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P ve ark. (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321:1371-6.
- Hashimoto K, Malchow B, Falkai P ve ark. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263:367-77.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R ve ark. (2005) D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57:577-85.
- Issy AC, Lazzarini M, Szawka RE ve ark. (2011) Nitric oxide synthase inhibitors improve prepulse inhibition responses of Wistar rats. *Behav Brain Res* 217:416-23.
- Jorgensen A, Knorr U, Soendergaard MG ve ark. (2015) Asymmetric dimethylarginine in somatically healthy schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics: a case-control study. *BMC Psychiatry* 3:15:67.
- Kajitani K, Thorne M, Samson M ve ark. (2010) Nitric oxide synthase mediates the ability of darbepoetin alpha to improve the cognitive performance of STOP null mice. *Neuropsychopharmacol* 35:1718-28.
- Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia (1990) *Schizophr Bull* 16:537-45.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-75.
- Klamer D, Engel JA, Svensson L (2005) Effects of phencyclidine on acoustic startle and prepulse inhibition in neuronal nitric oxide synthase deficient mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:587-90.
- Klamer D, Engel JA, Svensson L (2004) The neuronal selective nitric oxide synthase inhibitor, N-omega-propyl-L-arginine, blocks the effects of phencyclidine on prepulse inhibition and locomotor activity in mice. *Eur J Pharmacol* 503:103-7.
- Kostaçoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 14:23-32.
- Kremer I, Vass A, Gorelik I ve ark. (2004) Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56:441-6.
- Kulkarni J, Gavrilidis E, Gwini SM ve ark. (2016) Effect of Adjunctive Raloxifene Therapy on Severity of Refractory Schizophrenia in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 73:947-54.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional, study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 334:1-100.
- Liu P, Jing Y, Collie ND ve ark. (2016) Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 7:871.
- Maia-de-Oliveira JP, Trzesniak C, Oliveira IR ve ark. (2012) Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr* 34:S149-55.
- Meltzer HY (2013) Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 64:393-406.
- Misiak B, Wiśniewski J, Fleszar MG ve ark. (2016) Alterations in L-arginine metabolism in first-episode schizophrenia patients: Further evidence for early metabolic dysregulation. *Schizophr Res* 178:56-7.
- Negrete-Diaz JV, Baltazar-Gaytan E, Bringas ME ve ark. (2010) Neonatal ventral hippocampus lesion induces increase in nitric oxide [NO] levels which is attenuated by subchronic haloperidol treatment. *Synapse* 64:941-7.
- Nonaka-Hashida S, Sekine M, Ozeki Y ve ark. (2016) Plasma concentrations of three methylated arginines, endogenous nitric oxide synthase inhibitors, in schizophrenic patients undergoing antipsychotic drug treatment. *Psychiatry Res* 238:203-10.
- O'Donnell CP, Allott KA, Murphy BP ve ark. (2016). Adjunctive Taurine in First-Episode Psychosis: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 77:e1610-e7.
- Ribeiro BM, do Carmo MR, Freire RS ve ark. (2013) Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. *Schizophr Res* 151:12-9.
- Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A (2014) Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 68:432-40.
- Schoepf D, Uppal H, Potluri R ve ark. (2014) Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 264:3-28.
- Shioda K, Nisijima K, Kasai M ve ark. (2012) Risperidone attenuates the increase of extracellular nitric oxide and glutamate levels in serotonin syndrome animal models. *Neurosci Lett* 528:22-6.
- Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A ve ark. (2012) Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 38:1003-11.
- Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV (1999) The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 46:365-73.
- Tomiya M, Fukushima T, Watanabe H ve ark. (2007) Alterations in serum amino acid concentrations in male and female schizophrenic patients. *Clin Chim Acta* 2007;380:186-90.
- Tousoulis D, Boger RH, Antoniadis C ve ark. (2007) Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:274-83.
- Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M ve ark. (2014) Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of concept study. *JAMA Psychiatry* 71:637-46.
- Uzbay T, Goktalay G, Kayir H ve ark. (2013) Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 47:1054-60.
- Vayisoglu S, Anil Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S ve ark. (2013) Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 143:207-14.
- Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ ve ark. (2014) Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry* 47:185-94.
- Walker HA, McGing E, Fisher I ve ark. (2001) Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol* 38:499-505.
- Yazıcı MK, Anil Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A ve ark. (2011) The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261:69-78.
- Zincir S, Zincir SB, Doruk A ve ark. (2014) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and treatment response relationship in male patients with first-episode schizophrenia: a controlled Study. *Psychiatry Res* 220:76-80.