

Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi

Aminoguanidine and the Its Significance in Diseases: Review

Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ,^a
Suna ATASAYAR,^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
hilalozgunes@hotmail.com

ÖZET Aminoguanidin, 100 yıldan fazla bir geçmişe sahiptir. Aminoguanidin, pek çok guanidin türeviden biridir, ancak benzer özellikleri nedeni ile hidrazinlere benzetilmiştir ve genellikle hidrazin bileşikleri sınıfına dahil edilmektedir. Geçen yıllarda önemli biyolojik etkileri geçtiğimiz yıllarda keşfedilmiştir. Keşfedilen ilk biyolojik etkisi diamin oksidaz inhibisyonudur. Bu enzim, histamin, putreskin gibi aktif diaminlerin degradasyonunu katalizler. Ayrıca, aminoguanidin nitrik oksit sentazı özellikle de indüklenebilen izoformunu inhibe eder. Yüksek reaktiviteye sahip ileri glikozilasyon son ürünlerinin inhibisyonu, aminoguanidin diğer bir önemli biyolojik etkisidir. Glikozilasyon, bir şeker ile proteinlerin serbest amino grubu arasındaki reaksiyonu ve çapraz bağlanma olarak nitelendirilmektedir. Glikozilasyon ürünlerinin proteinlere çapraz bağlanması hücrenin normal işlevlerini inhibe eden büyük, çapraz bağlı moleküllerin oluşumuyla sonuçlanır. İleri glikozilasyon son ürünleri diyabette artar ve diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli role sahiptir. Bunlara ek olarak, aminoguanidin, hücre ve dokularda reaktif oksijen bileşiklerinin ve lipid peroksidasyonunun oluşumunu önleyerek bir antioksidan gibi hareket eder. Ayrıca, yaşlanmayı önleyici ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, katarakt, ateroskleroz gibi hastalıklardaki koruyucu etkisi rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında aminoguanidin çok düşük toksisitesi olduğu gösterilmiştir. Ancak, bazı çalışmalar, hepatotoksitesine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aminoguanidin; antioksidanlar; yaşlanma

ABSTRACT Aminoguanidine was discovered more than 100 years ago. Aminoguanidine is one of many derivatives of guanidine but it has many properties in common with hydrazines and is therefore often classified as a hydrazine. Important biological effects of aminoguanidine have been discovered in recent years. The first discovered effect was diamine oxidase inhibition. This enzyme catalyzes the degradation of biologically active diamines such as histamine and putrescine. Secondly, aminoguanidine inhibits nitric oxide synthase particularly the inducible nitric oxide synthase isoform. The inhibition of highly reactive advanced glycosylation end products is another important biological effect of aminoguanidine. Glycation is the reaction between a sugar and the free amino group of proteins and it is referred to as cross-linking. The linking of glycosylation byproducts to proteins ends up with the development of large, cross-linked molecules that inhibit the ability of the cell to function normally. Advanced glycosylation end products are increased in diabetes and play an important role in the development of diabetic complications. Furthermore, aminoguanidine was shown to act as an antioxidant, preventing reactive oxygen species formation and lipid peroxidation in cells and tissues. The antiaging and the protective effects of aminoguanidine in conditions such as cardiovascular disease, diabetes, cataract and atherosclerosis have been reported. Animal studies indicate that aminoguanidine has very low toxicity. However, some studies indicate its hepatotoxicity.

Key Words: Aminoguanidine; antioxidants; aging

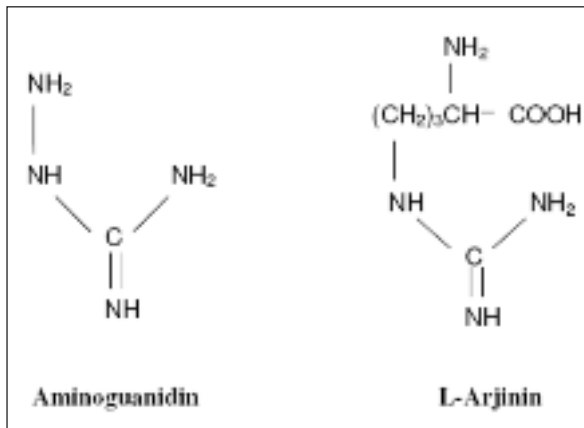
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(4):976-86

KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE TARİHÇESİ

Aminoguanidin, imidamid, guanilhidrazin, pimagedin (AMG), ilk kez 1892 yılında nitroguanidinin redüksiyonu ile elde edilmiştir. Molekül ağırlığı (M_A) 74.09 olup, kimyasal formülü CH_6N_4 şeklindedir. Yapısında %16.21 C, %8.16 H, %75.62 N içermektedir.¹ AMG'nin, ayrıca guanidin benzeri bileşiklerin hidrasyonu veya hidrolizi ile sentezlenebileceği belirtilmiştir.² AMG, pek çok guanidin türevinden biri olmasına rağmen, benzer özellikleri nedeni ile hidrazilere benzetilmiştir ve sık sık hidrazin bileşikleri sınıfına sokulmaktadır.^{1,2} AMG kristal bir yapıya sahip olup, su ve alkolde çözünürken eterde çözünmez.³ Güçlü bazik özellikte olan AMG, açık havada kızarır, ısıtıldığında ise amonyak açığa çıkarır. Klorür ve sülfat tuzları suda çözünmektedir.²

AMG yapısal olarak L-Arjinin aminoasiti ile benzerlik göstermektedir. AMG'nin ve L-Arjininin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. L-Arjinin, nitrik oksit sentaz (NOS)'ın katalitik etkisiyle nitrik oksit (NO)'in oluşumunda önemli bir moleküldür.^{2,3}

Lieber ve Smith, ilk kez 1892 yılında Thiele tarafından sentezlenen AMG ve türevlerinin patlayıcı olarak kullanılabilmesini açıklamışlardır. Ancak bu yayın hazırlandığında AMG'nin biyolojik işlevleri hakkında bilinenler sınırlı olup, hayvan modellerinde kan basıncını, solunum hızı ve hacmini değiştirmesi ve pernisiyöz anemi (B12 vitamini eksikliğine bağlı) benzeri kan tablosu oluşturması şeklindeydi. Biyolojik işlevine ilişkin fark



ŞEKİL 1: Aminoguanidinin ve L-Arjininin kimyasal yapısı.²

edilen ilk bulgu, 1950 yılında biyolojik diaminlerin (histamin, putreskin vs.) oksidatif deaminasyonunu katalizleyen diamin oksidaz (DAO)'ı inhibe ettiğinin gösterilmesi olmuştur.²

AMİNOGUANİDİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

DIAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU

Diamin oksidaz (histaminaz, DAO)'lar bakır içeren diamin oksidazların bir grubuna dahildir ve histamin, putreskin gibi diaminlerin oksidatif deaminasyonunu sağlarlar.^{2,4-8} İnce bağırsak, plasenta, timus ve böbreklerde yüksek DAO aktivitesi bulunmuştur.²

Histamin, arteriyel kan basıncını düşüren, H_1 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon yapan ve kapiler permeabiliteyi artıran bir ajandır.²

DAO, vücuttaki histaminin yaklaşık 1/3'ünü metabolize eder. Enzim, oksidatif deaminasyonla histaminin etil grubuna bağlı amino grubunu koparır. Sonuçta meydana gelen metabolit ribozillenir ve ribozil imidazol asetik asit oluşur.²

AMG potent bir DAO inhibitörüdür.^{2,4,6,9,10} Enzimin karbonil gruplarına bağlandığı sanılmaktadır. Ayrıca enzimin substrat bağlama bölgesine bağlanabilir. Araştırmacılar, sıçan barsağında AMG'nin DAO'yu kompetitif olmayan şekilde inhibe ettiğini, ayrıca AMG'nin gerçekleştirdiği inhibisyonun en az iki fazdan oluştuğu ve AMG'nin enzimi yalnız inhibe etmediğini, inaktive de edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, yine de AMG'in DAO'yu inhibisyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir.²

Sıçan bağırsağında gelişen iskemi-reperfüzyona karşı AMG'nin etkisinin incelendiği bir çalışmada, AMG'nin DAO inhibisyonu yapmasının, ortamda histamin düzeyini artırdığı ve bunun sonucu olarak da bağırsak mukozasında gelişen apoptozun zayıfladığı görülmüştür. Ortamda biriken histaminin mukozadaki hasarın tamirinde büyüme faktörü olarak rol oynayabileceği ve apoptozun etkisini önleyebileceği düşünülmüştür.⁷

S-ADENOZİL METİYONİN DEKARBOKSİLİZASYONU

Putreskin, spermin ve spermidin hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol

oynayan poliaminlerdir. S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz enzimi, poliaminlerin biyosentezinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan önemli bir enzim olup, S-adenozilmetiyoninin dekarboksilasyonunu da katalizlemektedir. Lösemi hücre kültürüyle yapılan bir çalışmada, AMG uygulamasının, S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz enzim aktivitesini birkaç kat artırdığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda AMG enzimi bağlamakta ve poliamin üretimini etkileyebilmektedir.^{2,11}

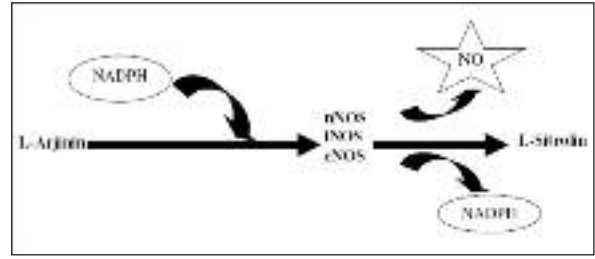
İNDÜKLENEBİLİR NİTRİK OKSİT SENTAZIN AMİNOGUANİDİN TARAFINDAN İNHİBİSYONU

Daha önceleri endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen bileşiğin kimyasal yapısı itibari ile NO ile özdeş olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.¹² NO, damar düz kaslarını gevşeterek vazodilatasyon sağlayan endotel kökenli gevşetici faktördür.^{13,14} Dolayısıyla EDRF, NO olarak da adlandırılmaktadır. NO, şaşırtıcı çeşitlilikteki biyolojik sistemlerde aracı olarak tanınır.^{12,14} NO membran geçebilen bir gazdır ve fizyolojik, patofizyolojik pek çok durumda rol alır.¹⁵⁻¹⁸

Özetle NO:

- Düz kasları gevşetir.
- Trombosit agregasyonunu önler.
- Beyinde nörotransmitter görevi yapar.
- Makrofajların tümör yok edici ve bakteri öldürücü etkilerine aracılık yapar.
- Vazodilatör etkisi nedeni ile damar basıncını düşürür.^{12,14,19-21}
- NO, endotel hücrelerinde, L-Arjininin endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi aracılığı ile sitru-line oksitlenmesi sonucu sentezlenir.^{10,12,14,15,17,19,22,23} L-Arjinin'den NO oluşumu Şekil 2'de gösterilmiştir.

NO oluşumundan sorumlu enzim olan NOS sitozolik bir enzimdir ve bir flavoproteindir. Bu enzimin kofaktörleri NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, Hem ve kalmodülidir. NOS'nin üç izoformu vardır ve bunlar ilk buldukları yere göre adlandırılmışlardır.^{12,14,15,24} Endotel (eNOS), sinir dokusu (nNOS) ve trombositlerde bulunanlar, Ca⁺² ve kalmodüline bağımlı ve indüklenemeyen formlar iken hepatosit, makrofaj ve nötrofillerde



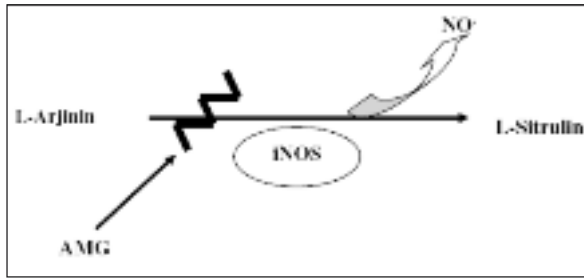
ŞEKİL 2: L-Arjininin L-Sitruiline dönüşümü sırasında NO oluşumu.^{14,22}

yer alan indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS), Ca⁺² ve kalmodülden bağımsız izoform olup, hepatositlerde endotoksinle indüklenebilmektedir. Endoteldeki eNOS ile oluşturulan NO, pmol düzeyindedir ve çabuk salıverilir. Oysa iNOS tarafından sentezlenen NO çok daha yüksek miktardadır (nmol düzeyde) ve yavaş salıverilir.^{12,14,17,18,21,25-30}

L-Arjininden NO oluşumu, N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N^G, N^G-dimetil-L-Arjinin (ADMA) gibi arjinin bileşikler tarafından selektif olarak inhibe edilir. AMG ve bazı aminoalkilzotiyooüre türevleri iNOS'u, N-iminometil-L-ornitin (L-NIO) ve 7-nitroindazol nNOS'u oldukça selektif bir şekilde inhibe ederler. İnhibisyon, ortamdaki L-Arjinin konsantrasyonunu artırarak ortadan kaldırılabilir; D-Arjinin bu bakımdan etkisizdir.¹²

Arjinin analoglarının (N-metil,L-Arjinin, N-nitroarjinin) yanı sıra, hem aksiyal ligandları (CO, NO, imidazol) NOS inhibitörlerinin önemli bir grubunu oluşturmaktadır.²⁵ AMG, L-Arjinine (NOS substratı) yapısal olarak çok benzer olduğundan, dolayı iNOS'u L-kanavanin gibi diğer inhibitörler kadar inhibe edebilir.^{16,31,32} Nitekim, Corbett tarafından, L-Arjinin ve AMG'nin kimyasal yapılarının benzer olduğu (her iki kimyasal yapıda da eşdeğer guanidin azotu bulunur) ve AMG'nin yarışmalı olarak enzimin substratı yerine geçtiği ileri sürülmüştür.^{24,33} AMG'nin NO oluşumunu inhibisyonu Şekil 3'te gösterilmiştir.

AMG'nin iNOS'a olan seçiciliği bazı çalışmalarda kısıtlı olarak gösterilmiş ve hâlâ tartışılmakta ise de çeşitli modellerde onaylanmıştır.^{4,24,29,34-36} Köpek ve kemiricilerle yapılan çalışmalarla, AMG'nin iNOS'u diğer NOS'lara göre 100 kat daha



ŞEKİL 3: NO oluşumunun AMG tarafından inhibisyon mekanizması.³³

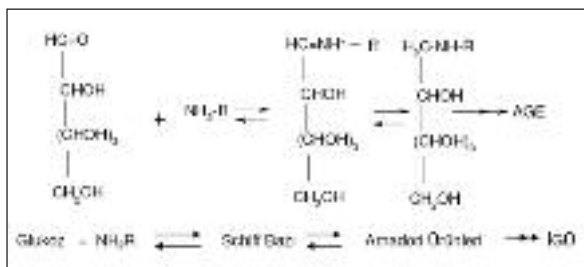
güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir.²² Yine yakın zamanda AMG'nin iNOS enzimini seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.^{18,24,35-43}

İLERİ GLUKOZİLASYON SON ÜRÜNLERİ İNHİBİSYONU

İleri glikozilasyon son ürünleri (İGÜ), karbonhidrat kaynaklı bir karbonil grubu ve bir protein amino grubu arasındaki enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyon (glikoksidasyon) reaksiyonları aracılığıyla oluşan ürünlerdir.^{5,44-50}

Glikozilasyon, bir şeker ile proteinlerin serbest amino grubu arasındaki reaksiyon ve çapraz bağlanma olarak nitelendirilmektedir. Glikozilasyon ürünlerinin makromoleküllere bağlanması, hücrenin normal işlev gösterme yeteneğini bozan büyük, çapraz bağlı moleküllerin oluşumu ile sonuçlanır.⁵¹⁻⁵⁴ Bunlar, glukoz, sorbitol, fruktozun glikasyon reaksiyonları sonucunda fizyolojik sistemlerde oluşan glioksal, metilglioksal ve 3-deoksiglukazon (3-DG) gibi a-oksoaldehitlerdir.^{52,55-57} Bu tür reaktif dikarbonil prekürsörlerin birikimi karbonil stres olarak da adlandırılır.⁵² İGÜ oluşumu Şekil 4'te gösterilmiştir.

İGÜ türevi (İGÜ'den oluşan) bileşiklerin birikmesi, hücre proteinlerinin yapı ve işlevlerinin değişmesi ve hücresel yanıtın uyarılması gibi bir



ŞEKİL 4: İGÜ oluşum şeması.^{46,58}

dizi olay ile hücre hasarına kadar varabilir. Pek çok çalışma, fizyolojik koşullarda glikozillenmiş proteinlerden reaktif oksijen radikallerinin oluştuğunu göstermektedir.^{52,59} Ayrıca İGÜ'ler başta diyabet ve buna bağlı komplikasyonlar olmak üzere pek çok kronik hastalığın oluşumuna neden olabilir veya eşlik edebilirler.^{5,60,61}

Kronik hiperglisemi ile gelişen İGÜ'lere karşı, İGÜ inhibitörlerinin diyabet komplikasyonlarına (nefropati, nöropati, retinopati gibi) karşı koruyucu olabildikleri gösterilmiştir.^{4,15,62-66} Küçük nükleofilik bir bileşik olan AMG'nin de, reaktif karbonil bileşikleri tarafından oluşturulan glukoz aracılıklı doku hasarını ve diyabetin küçük komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir.^{53,54,60,61,64,67}

AMG, 3-DG, glioksal, metilglioksal ve glukozla konjuge olmuş proteinlerin α , β -dikarbonil grupları ile reaksiyona girerek, 3-amino-1,2,4-triazin türevlerini oluşturur,⁵⁵ dolayısıyla İGÜ'lerin oluşumunu önler.^{55,68-72} AMG'nin İGÜ oluşumu inhibe ettiği in vitro ve in vivo olarak gösterilebilir olmasına rağmen bu reaksiyonun kinetiği ile ilgili kısıtlı sayıda veri vardır.^{55,70}

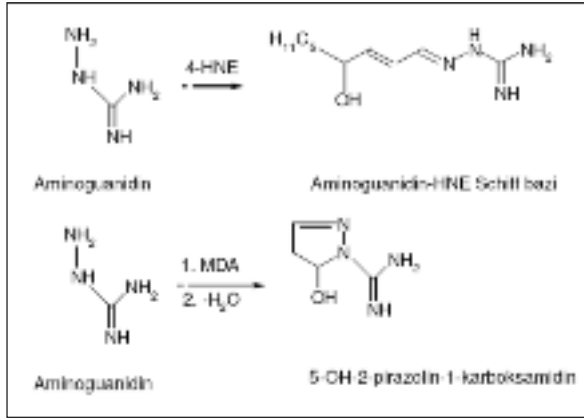
İGÜ'lerin nöronal işlev bozukluğu oluşturarak, Alzheimer hastalığının gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. AMG tarafından İGÜ oluşumunun inhibisyonuyla, beynin İGÜ etkilerinden korunduğu ifade edilmiştir.⁴⁵

AMİNOGUANİDİNİN ANTIOKSİDAN ETKİSİ

AMG'nin, reaktif oksijen bileşikleri (ROB) oluşumunu, hücre ve dokudaki lipid peroksidasyonu (LPO)'nu inhibe ettiği, ayrıca hidrojen peroksit türevi hidroksil radikallerini süpürücü etkisiyle oksidanların indüklediği apoptoza karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.^{34,37,62,63,73-75}

AMG'nin LPO sonucu oluşan reaktif aldehidik yapıli bileşikleri, yarışmalı olarak reaksiyona girerek inaktive ettiği gösterilmiştir.^{70,74} Şekil 5'te AMG'nin LPO sonucu oluşan 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve malondialdehid (MDA) gibi aldehidik bileşiklerle verdiği kararlı ürünler gösterilmiştir.

İmmünomodülatör bir ajan olan azatiyopirin (15 mg/kg) uygulanan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, karaciğer de LPO ve alanin aminotransfer-



ŞEKİL 5: Aminoguanidinin LPO ürünü olan aldehid yapısındaki bileşiklerle oluşturduğu kimyasal kompleksler.⁷⁶

raz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin arttığı gözlenmiş, aynı çalışmada azatiyopirinle birlikte antioksidan olarak uygulanan AMG (100 mg/kg) ve N-asetilsistein (NAC)'in (100 mg/kg) bu artışı önlediği görülmüştür. Çalışmada, AMG'nin güçlü bir süperoksit ve hidroksil radikali süpürücüsü olduğu ve eritrositlerde güçlü bir MDA inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, azatiyopirin ile azalan glutatyon (GSH) depolarının, AMG ve NAC ile korunduğu gösterilmiştir.¹⁶

AMG'nin antioksidan özelliklerinin incelendiği çalışmalarda, glukozla konjuge olmuş proteinlerin oluşturduğu serbest radikallerin LPO'ya neden olduğu ve AMG'nin ileri glukozilasyon son ürünlerini inhibe ederek de LPO'yu önlediği gösterilmiştir.^{62,70,74}

LPO ürünlerinden olan ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere pek çok kronik hastalıkta rolü olan HNE molekülü hücrelere bağlanmaktadır. Hem NAC'nin hem de AMG'nin HNE ile geri dönüşsüz stabil ürünlere dönüştüğü ve biyolojik sistemden uzaklaşmasını sağladıkları gösterilmiştir.⁷⁷

AMİNOGUANİDİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

DİABETES MELLİTUS VE AMİNOGUANİDİN

Diabetes mellitus (DM), pankreastan salgılanan ve kan şekerinin kullanımını düzenleyen insülin hormonu yetersizliği sonucunda karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklarla seyreden

bir metabolizma ve endokrin sistem hastalığıdır.¹⁴ DM, kapiller membranlar, böbrekler gibi pek çok organı etkileyen bir seri komplikasyona neden olmaktadır. Damar çeperlerinin kalınlaşması, endotelial hasar oluşumu, damar geçirgenliğinin bozulması, hipergliseminin derecesine bağlı olarak diyabetik nefropati gibi morfolojik ve işlevsel değişiklikler meydana gelebilmektedir.^{40,67} Diyabette de dahil pek çok hastalığın patogeneğinde prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması rol oynamaktadır.^{47,75} Hiperglukasyon sonucu proteinlerin kimyasal modifikasyonları ile heterojen, toksik ve antijenik İGÜ'ler oluşmakta ve oksidatif stres de artmaktadır. Bunun sonucunda, ROB'un miktarı artmakta, LPO indüklenerek MDA gibi aldehidik bileşikler oluşmaktadır.⁶⁷ Ayrıca diyabetik hastalarda bir serbest geçiş metali olan bakırın plazma konsantrasyonunun da daha yüksek olduğu bulunmuştur. İGÜ oluşumunun ve ROB'un düzeyindeki artışın diyabetik komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir.⁷⁵

Güçlü bir antioksidan olan AMG'nin diyabette olası komplikasyonlarına karşı yararlı etkileri olduğu farklı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Dahası, diyabette AMG'nin kullanımına ilişkin klinik denemeler yürütülmektedir.⁷⁸

Diyabetik sıçanlara tekrarlayan dozlarda AMG uygulanmasıyla, DM'nin başlaması geciktirilmiştir. AMG'nin iNOS inhibisyonuyla vasküler permeabilitenin düzenlenmesini sağladığı ve ayrıca İGÜ oluşumunun da engellendiği görülmüştür.⁴⁰

Yapılan çalışmalarda, AMG'nin, diyabete bağlı olarak gelişen, nefropati, nöropati, retinopati ve vaskülopati gibi komplikasyonları inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik sıçanlarda, AMG verilmesiyle hiperkolesterolemi, hipertrigliserideminin de düzeldiği belirlenmiştir. Bu konuda insanlarla yapılan kısa süreli klinik çalışma bulguları, dislipidemi üzerine AMG'nin etkilerinin araştırıldığı diğer çalışma bulgularıyla tutarlı bulunmuştur.⁹

ATEROSKLEROZ VE AMİNOGUANİDİN

Ateroskleroz, vasküler duvarda lipoproteinlerin tutulmaya başlamasıyla gelişen kronik bir hastalıktır. Hastalığın gelişimi ile lipoproteinlerin yapıları, bü-

yüklükleri gibi özelliklerinde değişimler olmaktadır. Makrovasküler hasarın gelişiminde, hiperlipidemi belirgin bir risk faktörüdür. Aynı zamanda genetik faktörler, yaş, çevresel etkenler, diyabet gibi kronik hastalıkların varlığı da hastalığın gelişimini hızlandırmaktadır.⁷⁷

Proteinlerle bağlanan MDA ve HNE aterosklerotik lezyonlara neden olabilen LPO ürünleridir. Aynı zamanda ileri lipoksidasyon ürünlerinin de proteinlerle reaksiyona girdiği ve İGÜ oluşumunda aracılık ettiği gösterilmiştir.⁹ AMG, LPO ürünlerinin oluşumunu kısıtlayarak oksidatif stresi azaltmakta ve hasara engel olmaktadır.^{9,77}

Yapılan bir çalışmada, AMG'nin antiaterosklerotik etkisinin altında NOS inhibisyonunun yattığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, diyabetik komplikasyonların gelişiminde rolü olan İGÜ oluşumunun AMG tarafından inhibe edilmesiyle bu ürünlere bağlı LPO'nun da azaldığı bildirilmiştir.⁶²

KATARAKT VE AMİNOGUANİDİN

Katarakt, göz içindeki lensin saydamlığını kaybederek opak bir görünüm alması durumudur. Katarakt en sık yaşa bağlı olarak ortaya çıkar. Sebebi tam bilinmemekle birlikte, etiolojisinde, beslenme, ultraviyole (UV) ışınları, diyabet, genetik faktörler, endokrin ve enzimatik dengedeki değişiklikler gibi birçok faktörün bulunduğu ileri sürülmektedir.⁷⁹ Son zamanlarda, UV ışınlar ve güneş ışığının oluşturduğu ROB'un lens homeostazının bozulmasında önemine işaret edilmiştir. Katarakt oluşumu mekanizmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.^{79,80}

Son yıllarda, selektif bir iNOS inhibitörü olan AMG'nin katarakt oluşturulmuş sıçanlarda antikatarakt aktivitesi bildirilmiştir. Bir çalışmada, sıçan lensinde katarakt oluşumu sırasında, nükleer faktör kappa B (NFkB) yoluyla iNOS indüksiyonunun aşırı NO oluşturduğu ve bu aşırı NO'nin sitokrom C oksidaz (SCO)'ın mRNA ekspresyonunda ve SCO aktivitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu sıçanlara oral yolla verilen AMG'nin (300 mg/kg va/gün) SCO-1 mRNA ekspresyonu ve SCO aktivitesindeki azalmayı düzelterek, katarakt oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir.⁷⁹

Diğer bir çalışmada da, iNOS'un katarakt oluşumundaki önemi belirtilmiş ve katarakt oluşturulmuş sıçanlarda iNOS inhibitörü olan AMG'nin lensteki opaklaşmayı önlediği bildirilmiştir.⁸¹

ALZHEİMER, PARKİNSON HASTALIKLARI VE AMİNOGUANİDİN

Alzheimer hastalığı yaşla birlikte gelişen ve radikal oluşumu ve İGÜ düzeylerinde artma gibi değişimlerin söz konusu olduğu bir hastalıktır. İntraselüler İGÜ'ler hücre iskeleti proteinleri ile çapraz bağlanma yapmakta ve bu bileşikler, transport gibi hücresel işlevleri bozmakta ve nöronal işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır. İGÜ bileşiklerinin sitotoksik etkilerinin, antioksidan özelliği olan tiotik asit, N-asetil sistein, AMG gibi bileşiklerle azaldığı gösterilmiştir.^{82,83}

Alzheimer hastalarında, oksidatif strese bağlı olarak karbonil düzeylerinin de arttığı, ayrıca spesifik bir İGÜ ürünü olan metil glioksalin de tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Hücre kültürleri ile yapılan bir çalışmada, metil glioksal süpürücü etkisi olan AMG'nin, tau proteinlerinin defosforilasyonunu önlediği gösterilmiştir.⁸⁴

Parkinson hastalığı, dopamin içeren nöronların dejenerasyonu ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Nigral doku homojenatları ile yapılan post-mortem çalışmalarda, oksidatif streste artış ve mitokondriyal işlevlerde bozulmanın yanı sıra bir reaktif dikarbonil ürünü ve İGÜ prekürsörü olan metil glioksalin intraselüler düzeylerinde artış olduğu da bildirilmiştir. AMG gibi güçlü karbonil süpürücülerin, reaktif karbonil bileşiklerinin nörotoksitesini azaltarak yaşla ilişkili nörodejenratif hastalıklarda yararlı olabileceği bildirilmiştir.^{85,86}

YAŞLANMA VE AMİNOGUANİDİN

Biyolojik işlevlerin düzenli işleyişi yaşamın devamını sağlamaktadır. Yaşlanma, bir görüşe göre, bu işleyişin, sistemde meydana gelen kimyasal reaksiyonlarla bozulmasıyla meydana gelmektedir. Kimyasal reaksiyonların yavaş yavaş yaşamsal işlevleri durduracak seviyeye gelmesiyle de ölüm

gerçekleşmektedir.⁹ Yaşlılıkta gelişebilen kardiyovasküler ve renal işlev bozukluğu gibi durumların, ROB'un indüklediği bir takım ürünlerin oluşumundan ve LPO'dan da kaynaklanabildiği bildirilmiştir.⁸⁷⁻⁸⁹ Yaşlanmayla ilişkili hastalıkların, spesifik organ sistemlerindeki proteinlerde kimyasal hasarın artışı ile karakterize olduğu ve bunun özellikle ateroskleroz ve diyabet gibi kronik hastalıklarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Proteinlerdeki çapraz bağlanmanın yaşlanma olgusunda rolü olduğu ve yaşlılıkta karşılaşılan birçok hastalıktan bu çapraz bağlanmaların da sorumlu olabileceği düşünülmektedir.⁹ Ayrıca, yaşlanma ile birlikte vücudun antioksidan mekanizması da zayıflamakta, maruz kalınan bir takım ürünlere karşı reaksiyon gösterme kabiliyeti giderek ortadan kalmakta, bu da yaşlılık olayının oluşumuna hız kazandırmaktadır.⁵¹

Son dönemlerde, AMG yaşlanmayı geciktirici yeni ve umut vadeden bir bileşik olarak görülmektedir. AMG'nin yaşlanma ile ilişkilendirilen İGÜ üretimini azaltarak ve ayrıca proteinlerdeki çapraz bağlanmayı önleyerek etkili olduğu bildirilmektedir. Milan Üniversitesi'nde 1992 yılında yapılan bir çalışmada, 11 periferel damar hastalığı olan hastaya AMG verilmiş ve kan damarları tıkalı, 500 m'den fazla yürüyemeyen bu hastaların kan akımında ortalama %30 oranında düzelme, egzersiz kabiliyetlerinde ise %50'den %105'e kadar artış gözlenmiştir.⁵¹

Yaşlı sıçanlarla yapılan bir çalışmada, yaşla artan oksidatif stres nedeni ile oluşan damar sertliğinin AMG uygulanmasıyla azaldığı tespit edilmiştir. Damar sertliğinde, damar duvarındaki proteinlerde çapraz bağlanmalar olduğu, bunun sonucunda İGÜ'lerin oluştuğu görülmüştür.⁹⁰

AMG, vücuttaki İGÜ gibi bazı ürünleri bağlayarak, onların makromoleküllere çapraz bağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla da yaşlılığın işareti sayılabilecek pek çok hastalığa (senil katarakt, damar kalınlaşması, böbrek hasarı, kemik incelmesi, osteoartrit, cilt kırılganlığı gibi) karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. Ayrıca AMG, glukoz metabolizmasını dengelemekte, yetişkin diyabetine karşı koruyucu etki göstermektedir.

AMG'nin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kolesterolü redüklediği, kan akımını kolaylaştırdığı, aterosklerotik plak oluşumunu önlediği, yani yaşlılığın belirtisi olan pek çok duruma karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.^{51,91}

AMİNOGUANDİNİN TOKSİSİTESİ

AMG'nin toksisitesi konusunda oldukça az bilgi bulunmaktadır ve toksisitesi kullanımını kısıtlayabilmektedir.⁹² AMG'nin LD50 değerinin kemiriciler için 1800 mg/kg olduğu belirlenmiştir ve çok düşük toksisiteye sahip olduğu kabul edilmiştir.^{4,92} Yapılan çalışmalarda, subakut veya kronik toksisite göstermemesine rağmen AMG'nin etkilerinin araştırılmasına devam edilmesi gerektiği düşünülmüştür.⁴

Bu düşünceye paralel olarak, asetaminofene bağlı hepatotoksisite üzerine iNOS inhibitörlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, asetaminofen karaciğerde yalnız başına LPO'yu indüklemeyen, aminoguanidinle birlikte verildiğinde MDA düzeyini belirgin derecede artırmıştır.^{92,93}

Diğer bir çalışmada, 3 ay boyunca sıçanlara 50, 100, 300 mg/kg dozlarda AMG hemisülfat uygulanmıştır. 300 mg/kg doz uygulanan sıçanların (3. grup) enjeksiyona, hareket ve sesle daha çok tepki verdiği, daha az motor aktivite gösterdikleri ve kafes açıldığında dışarı çıkmadıkları gözlenmiştir. Ancak, hiçbir grupta, spesifik nörolojik anormallikler görülmemiştir. Üçüncü grupta yer alan bazı hayvanların karın duvarında, deri ülserasyonuna rastlanmış, ancak bunun enjeksiyonun olası lokal etkisi olduğu düşünülmüştür. Nitekim, ülserasyonların son 7 günde iyileştiği gözlenmiştir. Ayrıca, 3. gruptaki sıçanlarda, kontrol grubuna göre daha az ağırlık artışı olduğu görülmüştür.⁹²

Patolojik incelemeler sonucunda, 3. gruptaki (300 mg/kg doz uygulanan grup) dört, 2. gruptaki (100 mg/kg doz uygulanan grup) bir ve kontrol grubundaki bir hayvana ait karaciğer örneklerinde fokal hematolara veya küçük abselere rastlanmıştır. Ayrıca, kontrol grubundan 2 ve 2. gruptan bir hayvanın mide duvarlarında da hematolar görülmüş ve bunun enjeksiyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Karaciğer, böbrek ve dalak ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranları açısından

gruplar arasında belirgin bir fark olmadığı görülmüş, ancak, 3. grupta ortalama adrenal bezi ağırlığında kontrole göre önemli bir artış bulunmuştur. Ayrıca, 3. grupta granülosit-lökositlerin sayısının kontrolden belirgin olarak fazla olduğu görülmüştür. Üçüncü grubun ALT ve AST düzeylerinde artma, total protein ve total kalsiyum konsantrasyonunda azalma olmuştur. Ancak, iyonize kalsiyum konsantrasyonunda, hiçbir grupta değişme olmamıştır. Yüksek dozda üç ay süreyle verilen AMG'nin spesifik klinik ve nöropatolojik anormalliklere neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Yüksek doz alan 3. grupta görülen etkiler; akut ve kronik davranışsal değişimler, daha yavaş kilo alma, karaciğerde hafif işlev kaybı, sural sinirde morfolojik değişimler şeklindedir. Enjeksiyona verilen tepkinin, ilacın enjeksiyonuna bağlı lokal irritasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Motor aktivitedeki azalmanın, toksik metabolik bir etkiden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Davranışsal değişikliklerin, enjeksiyon nedeni ile hergün maruz kalınan ağrı ile oluşan kronik strese verilen fizyolojik bir cevap olduğu ve adrenal bezde gözlenen hipertrofinin de bununla açıklanabileceği bildirilmektedir. Üçüncü grupta gözlenen vücut ağırlığındaki azalmanın, kaşeksiye veya AMG'nin doğrudan anorektik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ağırlık artışıdaki azalmaya, bu grupta oluşan hematoma ve abselerin de katkısının olabileceği ifade edilmektedir. AMG'nin kuvvetli bir DAO inhibitörü olması nedeni ile, beyinde anorektik bir ajan olan histamin birikmesine yol açarak vücut ağırlığındaki artışı önleyebileceği belirtilmişse de, AMG'nin kan, beyin engelini kolayca geçemeyeceği ve sıçan beyininde DAO miktarının çok düşük olması nedeni ile bu mekanizmanın mümkün olamayacağı düşünülmüştür. Üçüncü grupta gözlenen karaciğer enzimlerindeki artış, AMG'nin doğrudan toksik etkisine bağlanmıştır. Plazma protein konsantrasyonundaki azalmanın, karaciğer işlev bozukluğuna veya malnutrisyona bağlı olabileceği bildirilmiştir. 3. grupta görülen sural sinirdeki nöropatolojik değişikliklerin yüksek doz alan bu gruptaki gelişme geriliğiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Sonuçta, yüksek dozlarda AMG'nin sıçanlarda polinöropatiye yol

açmaması ve özellikle İĞÜ inhibisyonunun ise daha düşük dozlarda gerçekleşiyor olması ümit verici olarak değerlendirilmiştir.⁹²

Bir AMG türevi olan AMG karboksilat (AMGK)'ın, insüline dirençli maymunlarda ve obez, diyabetik farelerde hiperglisemiyi ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bileşiğin yüksek dozlarda hepatotoksik olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda tekrarlanan dozlarla yapılan 2 haftalık çalışmada 0, 10, 32, 100, 320, 1000 mg/kg/gün dozlarında AMGK verilmiş sıçanlardan 320 ve 1000 mg/kg/gün dozda verilen sıçanların hepsi, 100 mg/kg/gün dozda verilenlerin de %50'si 5-14. günler arasında ölmüştür. Ölümler yaygın hemorajik nekroz ile karakterize hepatotoksiteden kaynaklanmıştır. 2.5, 10, 50 mg/kg/gün AMGK verilen sıçanlarda vücut ağırlığı kaybının, 50 mg/kg/gün dozda AMGK verilenlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca, yine doz artışına uyumlu olarak, kontrole göre klinik veriler çok değişmemekle birlikte, ALT, AST, glukoz, kolesterol, trigliserid düzeylerinde azalma, bilirübin düzeyinde kısmi artış görülmüştür. Ancak, 50, 320 ve 1000 mg/kg/gün dozda AMGK uygulanan sıçanlardan, 50 mg/kg doz alanlardan 2'sinin 320 mg/kg alan grubun tamamının karaciğeri soluk kahverengi renkte görülmüştür. 1000 mg/kg doz uygulananlarda ise bej renkli olup, çıkıntılı lobulasyona rastlanmış ve yüksek doz alan iki grupta, karaciğer yağlanması gözlenmiştir.⁹⁴

Döllenmiş tavuk yumurtalarına AMG sülfatin enjekte edildiği bir çalışmada, vücut ve karaciğerde gelişim geriliği ve dalak genişlemesi görülmüş, safra kesesinin oluşmadığı tespit edilmiştir.⁹⁵⁻⁹⁷ Genç fare ve sıçanlara intraperitoneal olarak sırasıyla 750 mg/kg ve 500 mg/kg dozda AMG sülfat uygulandığında ölümcül etkinin düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, tavuk embriolarında ortaya çıkan eksternal anomaliler, kemirici fetuslarında ortaya çıkmamıştır. Bu da kemiricilerde AMG'nin metabolize edilmeksizin vücutlarından hızla dışarı atılmasına bağlanmıştır.⁹⁵

İlginç olarak bazı çalışmalarda, AMG'nin katalazı inhibe ettiği ve H₂O₂ düzeylerini artırabileceği, bu durumun da AMG'nin kronik toksisitesiyle ilişkilendirilebileceği, fakat ileri araştırmalara gerek olduğu ifade edilmiştir.⁴

KAYNAKLAR

- Lieber E, Smith GBL. The chemistry of aminoguanidine and related substances. *Chem. Rev.*, 1939;25(2): p 213-71.
- Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res* 1999;48(10): 509-15.
- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. In: Stecher PG. *The Merck Index*. 8th ed. Rahway; Merck & Co Inc: 1989. p.56.
- Ou P, Wolff SP. Aminoguanidine: a drug proposed for prophylaxis in diabetes inhibits catalase and generates hydrogen peroxide in vitro. *Biochem Pharmacol* 1993;46(7):1139-44.
- Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 1992; 41(1):26-9.
- Nilsson BO, Kockum I, Rosengren E. Inhibition of serum diamine oxidase discloses a constitutive putrescine release from cultured vascular smooth muscle cells. *Inflamm Res* 1999;48(4):176-80.
- Yoshida T, Iwakiri R, Noda T, Okamoto K, Kojima M, Fukuyama K et al. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia reperfusion. *Diges Dis Sci* 2000;45(6):1138-44.
- MacPherson IS, Murphy ME. Type-2 copper-containing enzymes. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(22):2887-99.
- Baynes JW, Thorpe SR. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;28(12):1708-16.
- Mansour M, Daba MH, Gado A, Al-Rikabi A, Al-Majed A. Protective effect of L-arginine against nephrotoxicity induced by cyclosporine in normal rats. *Pharmacol Res* 2002;45(6):441-6.
- Stjernborg L, Persson L. Stabilization of S-adenosylmethionine decarboxylase by aminoguanidine. *Biochem Pharmacol* 1993;45(5): 1174-6.
- Türker K, Kayaalp SO. Eikazonoidler ve diğer otokoidler. Kayaalp SO, editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı. Ankara; Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şirketi, 1998. s.1513-48.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219(1):1-14.
- Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 1):E829-39.
- Elkhatib A, Moustafa AM, Abdel-Aziz H, Al-Shabanah OA. Effects of aminoguanidine and desferroxamine on some vascular and biochemical changes associated with streptozosin induced hyperglycaemia in rats. *Pharmacol Res* 2001;43(3):233-40.
- Raza M, Ahmad M, Gado A, Al-Shabanah OA. A comparison of hepatoprotective activities of aminoguanidine and N-acetylcysteine in rat against the toxic damage induced by azathioprine. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;134(4):451-6.
- Morisue A, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanabe M, Mukai M, Matsumoto K, et al. The role of nitric oxide after a short period of liver ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2003;109(2):101-9.
- Wei CL, Hon WM, Lee KH, Khoo HE. Chronic administration of aminoguanidine reduces vascular nitric oxide production and attenuates liver damage in bile duct-ligated rats. *Liver Int* 2005;25(3):647-56.
- Moody EJ, Simon BA, Johns RA. Therapeutic gases: Oxygen, carbon dioxide, nitric oxide and helium. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York; McGraw-Hill Companies Inc. Medical Publishing Division. 2001, p.385-428.
- Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991;91(3C):2S-13S.
- Hayashi Y, Abe M, Murai A, Shimizu N, Okamoto I, Katsuragi T, et al. Comparison of effects of nitric oxide synthase (NOS) inhibitors on plasma nitrite/nitrate levels and tissue NOS activity in septic organs. *Microbiol Immunol* 2005;49(2):139-47.
- Chen XL, Huang SS, Li WB, Wang DH, Wang XL. Inhibitory effect of aminoguanidine on bleomycin-induced pulmonary toxicity in rat. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(8):711-5.
- Rao CV, Indranie C, Simi B, Manning PT, Connor JR, Reddy BS. Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2002;62(1):165-70.
- Jianmongkol S, Vuletic JL, Bender AT, Demady DR, Osawa Y. Aminoguanidine-mediated inactivation and alteration of neuronal nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2000;275(18):13370-6.
- Katsumoto S, Smith SM, Martasek P, Salerno JC. Competition and binding of arginine, imidazole, and aminoguanidine to endothelial nitric oxide synthase: aminoguanidine is a poor model for substrate, intermediate, and arginine analog inhibitor binding. *Nitric Oxide* 2003;8(3):149-54.
- Crane BR, Arvai AS, Gachhui R, Wu C, Ghosh DK, Getzoff ED, et al. The structure of nitric oxide synthase oxygenase domain and inhibitor complexes. *Science* 1997;278(5337): 425-31.
- Sugimoto H, Shikata K, Wada J, Horiuchi S, Makino H. Advanced glycation end products-cytokine-nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: aminoguanidine ameliorates the overexpression of tumour necrosis factor-alpha and inducible nitric oxide synthase in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* 1999;42(7):878-86.
- Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 1):E829-39.
- Samel S, Keese M, Lanig S, Kleczka M, Gretz N, Hafner M, et al. Supplementation and inhibition of nitric oxide synthesis influences bacterial transit time during bacterial translocation in rats. *Shock* 2003;19(4):378-82.
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357(Pt 3):593-615
- Mustafa A, Gado AM, Al-Shabanah OA, Al-Bekairi AM. Protective effect of aminoguanidine against paraquat-induced oxidative stress in the lung of mice. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002;132(3): 391-7.
- Nabekura T, Koizumi Y, Nakao M, Tomohiro M, Inomata M, Ito Y. Delay of cataract development in hereditary cataract UPL rats by disulfiram and aminoguanidine. *Exp Eye Res* 2003;76(2):169-74.
- Corbett JA, Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Ido Y, Wang JL, et al. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes* 1992;41(4):552-6.
- Wolffenbuttel BH, Huijberts MS. Aminoguanidine, a potential drug for the treatment of diabetic complications. *Neth J Med* 1993;42(5-6): 205-8.
- Sahna E, Parlakpinar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006;24(2):137-41.
- Abd El-Gawad HM, El-Sawalhi MM. Nitric oxide and oxidative stress in brain and heart of normal rats treated with doxorubicin: role of aminoguanidine. *J Biochem Mol Toxicol* 2004;18(2):69-77.
- Al-Shabanah OA, Alam K, Nagi MN, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM. Protective effect of aminoguanidine, a nitric oxide synthase inhibitor, against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Life Sci* 2000;66(3): 265-70.
- Sakaguchi S, Furusawa S, Yokota K, Sasaki K, Takayanagi M, Takayanagi Y. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on lipid peroxide formation in liver caused by endotoxin challenge. *Pharmacol Toxicol* 2000;86(4):162-8.

39. Alam K, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Bekairi AM. Beneficial effect of nitric oxide synthase inhibitor on hepatotoxicity induced by allyl alcohol. *J Biochem Mol Toxicol* 2001;15(6):317-21.
40. Mayhan WG, Sharpe GM. Aminoguanidine suppresses basal macromolecular extravasation during diabetes mellitus. *Microvasc Res* 2000;59(1):52-60.
41. Yildirim Z, Turkoz Y, Kotuk M, Armutcu F, Gurel A, Iraz M, et al. Effects of aminoguanidine and antioxidant erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Nitric Oxide* 2004;11(2):156-65.
42. Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62(6):455-9.
43. Wang GY, Ji B, Wang X, Gu JH. Anti-cancer effect of iNOS inhibitor and its correlation with angiogenesis in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(25):3830-3.
44. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Lachmanová J. Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purif* 2002;20(6):531-6.
45. Dukic-Stefanovic S, Schinzel R, Riederer P, Münch G. AGES in brain ageing: AGE-inhibitors as neuroprotective and anti-dementia drugs? *Biogerontology* 2001;2(1):19-34.
46. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004;53(2):131-42.
47. Unlüçerçi Y, Bekpınar S, Koçak H. Testis glutathione peroxidase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activities in aminoguanidine-treated diabetic rats. *Arch Biochem Biophys* 2000;379(2):217-20.
48. Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, Cartwright K, Friedman E, Rodby R, et al. Hemoglobin-AGE: a circulating marker of advanced glycosylation. *Science* 1992;258(5082):651-3.
49. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens* 2001;14(5 Pt 1):475-86.
50. Voziyan PA, Metz TO, Baynes JW, Hudson BG. A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. *J Biol Chem* 2002;277(5):3397-403.
51. Micans P. The need for anti-aging medicine: the challenges faced to incorporate preventative medicine into the clinic and into society. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:545-62.
52. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129-46.
53. Imanaga Y, Sakata N, Takebayashi S, Matsunaga A, Sasaki J, Arakawa K, et al. In vivo and in vitro evidence for the glycooxidation of low density lipoprotein in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2000;150(2):343-55.
54. Lunceford N, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia* 2005;76(5):419-27.
55. Thornalley PJ, Yurek-George A, Argirov OK. Kinetics and mechanism of the reaction of aminoguanidine with the alpha-oxoaldehydes glyoxal, methylglyoxal, and 3-deoxyglucosone under physiological conditions. *Biochem Pharmacol* 2000;60(1):55-65.
56. Yamada H, Miyata S, Igaki N, Yatabe H, Miyauchi Y, Ohara T, et al. Increase in 3-deoxyglucosone levels in diabetic rat plasma. Specific in vivo determination of intermediate in advanced Maillard reaction. *J Biol Chem* 1994;269(32):20275-80.
57. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of macromolecules. Prospects of pharmacologic modulation. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:57-60.
58. Hanssen KF. Making sense of advanced glycation endproducts (AGE). *Int Diabet Mon* 1998;10(4):1-5.
59. Agardh CD, Stenram U, Torffvit O, Agardh E. Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of diabetic nephropathy in rats. *J Diabetes Complications* 2002;16(6):395-400.
60. Picard S, Parthasarathy S, Fruebis J, Witztum JL. Aminoguanidine inhibits oxidative modification of low density lipoprotein protein and the subsequent increase in uptake by macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(15):6876-80.
61. Liptáková A, Cársky J, Uličná O, Vancová O, Bozek P, Duracková Z. Influence of beta-resorcylic acid aminoguanidine on selected metabolic parameters and antioxidant status of rats with diabetes mellitus. *Physiol Res* 2002;51(3):277-84.
62. Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Bucala R, Cooper ME, Jerums G. Aminoguanidine has an anti-atherogenic effect in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1998;136(1):125-31.
63. Agardh E, Hultberg B, Agardh C. Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of cataract and retinal vessel abnormalities in diabetic rats. *Curr Eye Res* 2000;21(1):543-9.
64. Yamauchi A, Takei I, Makita Z, Nakamoto S, Ohashi N, Kiguchi H, et al. Effects of aminoguanidine on serum advanced glycation endproducts, urinary albumin excretion, mesangial expansion, and glomerular basement membrane thickening in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;34(3):127-33.
65. Waczulikova I, Sikurova L, Cársky J, Strbová L, Krahulec B. Decreased fluidity of isolated erythrocyte membranes in type 1 and type 2 diabetes. The effect of resorcylic acid aminoguanidine. *Gen Physiol Biophys* 2000;19(4):381-92.
66. Chen AS, Taguchi T, Aoyama S, Sugiura M, Haruna M, Wang MW, et al. Antioxidant activity of a Schiff base of pyridoxal and aminoguanidine. *Free Radic Biol Med* 2003;35(11):1392-403.
67. Unlüçerçi Y, Koçak H, Seferoğlu G, Bekpınar S. The effect of aminoguanidine on diabetes-induced inactivation of kidney Na(+),K(+) ATPase in rats. *Pharmacol Res* 2001;44(2):95-8.
68. Al-Abed Y, Bucala R. Efficient scavenging of fatty acid oxidation products by aminoguanidine. *Chem Res Toxicol* 1997;10(8):875-9.
69. Miyoshi H, Taguchi T, Sugiura M, Takeuchi M, Yanagisawa K, Watanabe Y, et al. Aminoguanidine pyridoxal adduct is superior to aminoguanidine for preventing diabetic nephropathy in mice. *Horm Metab Res* 2002;34(7):371-7.
70. Scaccini C, Chiesa G, Jialal IA. A critical assessment of the effects of aminoguanidine and ascorbate on the oxidative modification of LDL: evidence for interference with some assays of lipoprotein oxidation by aminoguanidine. *J Lipid Res* 1994;35(6):1085-92.
71. Kumari K, Umar S, Bansal V, Sahib MK. Inhibition of diabetes-associated complications by nucleophilic compounds. *Diabetes* 1991;40(8):1079-84.
72. Miller AG, Gerrard JA. Assessment of protein function following cross-linking by alpha-dicarbonyls. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:195-200.
73. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 1998;47(7):1114-20.
74. Jedidi I, Théron P, Zarev S, Cosson C, Couturier M, Massot C, et al. Paradoxical protective effect of aminoguanidine toward low-density lipoprotein oxidation: inhibition of apolipoprotein B fragmentation without preventing its carbonylation. *Mechanism of action of aminoguanidine. Biochemistry* 2003;42(38):11356-65.
75. Mayuser CC, Dalloz F, Maupoil V, Rochette L. Antioxidant properties of aminoguanidine. *Fundam-Clin-Pharmacol* 1999;13(5):535-40.
76. Burcham PC, Kaminskas LM, Fontaine FR, Petersen DR, Pyke SM. Aldehyde-sequestering drugs: tools for studying protein damage by lipid peroxidation products. *Toxicology* 2002;181-182:229-36.

77. Neely MD, Zimmerman L, Picklo MJ, Ou JJ, Morales CR, Montine KS, et al. Congeners of N(alpha)-acetyl-L-cysteine but not aminoguanidine act as neuroprotectants from the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radic Biol Med* 2000;29(10):1028-36.
78. Okamoto T, Okabe S. Inhibition of anti-Fas antibody-induced hepatitis by aminoguanidine in mice. *Eur J Pharmacol* 2000;403(3):277-80.
79. Nagai N, Ito Y. Adverse effects of excessive nitric oxide on cytochrome c oxidase in lenses of hereditary cataract UPL rats. *Toxicology* 2007;242(1-3):7-15.
80. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 5:1229-34.
81. Inomata M, Hayashi M, Shumiya S, Kawashima S, Ito Y. Involvement of inducible nitric oxide synthase in cataract formation in Shumiya cataract rat (SCR). *Curr Eye Res* 2001;23(4):307-11.
82. Rahbar S, Kumar Yernini K, Scott S, Gonzales N, Lalezari I. Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(3):651-6.
83. Dukic-Stefanovic S, Schinzel R, Riederer P, Münch G. AGEs in brain ageing: AGE-inhibitors as neuroprotective and anti-dementia drugs? *Biogerontology* 2001;2(1):19-34.
84. Kuhla B, Lüth HJ, Haferburg D, Weick M, Reichenbach A, Arendt T, et al. Pathological effects of glyoxalase I inhibition in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 2006;83(8):1591-600.
85. Webster J, Urban C, Berbaum K, Loske C, Alpar A, Gärtner U, et al. The carbonyl scavengers aminoguanidine and tenilsetam protect against the neurotoxic effects of methylglyoxal. *Neurotox Res* 2005;7(1-2):95-101.
86. McNaught KS, Jenner P. Altered glial function causes neuronal death and increases neuronal susceptibility to 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 6-hydroxydopamine-induced toxicity in astrocytic/ventral mesencephalic co-cultures. *J Neurochem* 1999;73(6):2469-76.
87. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:1-21.
88. Corman B, Duriez M, Poitevin P, Heudes D, Bruneval P, Tedgui A, et al. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(3):1301-6.
89. Reckelhoff JF, Hennington BS, Kanji V, Racusen LC, Schmidt AM, Yan SD, et al. Chronic aminoguanidine attenuates renal dysfunction and injury in aging rats. *Am J Hypertens* 1999;12(5):492-8.
90. Cantini C, Kieffer P, Corman B, Limiñana P, Atkinson J, Lartaud-Ijdouadiene I. Aminoguanidine and aortic wall mechanics, structure, and composition in aged rats. *Hypertension* 2001;38(4):943-8.
91. Yu PH, Zuo DM. Aminoguanidine inhibits semicarbazide-sensitive amine oxidase activity: implications for advanced glycation and diabetic complications. *Diabetologia* 1997;40(11):1243-50.
92. Arruda WO, Engelstad J, Dyck PJ. Neuropathologic and morphometric effects of aminoguanidine on rat nerves. *J Neurol Sci* 1992;113(1):80-4.
93. Hinson JA, Buccì TJ, Irwin LK, Michael SL, Mayeux PR. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Nitric Oxide* 2002;6(2):160-7.
94. Schuppe-Koistinen I, Frisk AL, Janzon L. Molecular profiling of hepatotoxicity induced by an aminoguanidine carboxylate in the rat: gene expression profiling. *Toxicology* 2002;179(3):197-219.
95. Sugiyama T, Miyamoto K, Katagiri S. Fetal toxicity of aminoguanidine in mice and rats. *J Toxicol Sci* 1986;11(3):189-95.
96. Sugiyama T, Miyamoto K, Katagiri S. Developmental stage dependent toxicity of aminoguanidine on chick embryos. *J Toxicol Sci* 1986;11(3):179-87.
97. Sugiyama T, Miyamoto K, Katagiri S. Histological studies on developing chick embryos treated with aminoguanidine sulfate. *J Toxicol Sci* 1985;10(2):143-53.