

HASTALIK VE SAĞLIKTA NİTRİK OKSİT

NITRIC OXIDE IN HEALTH AND DISEASE

Hadise KILIÇ, Leyla YILDIZ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Lipofilik bir gaz ve sekonder haberci molekül olan nitrik oksit (NO), memeli hücrelerinde L-arginin-NO metabolik yolu ile sentezlenmektedir. NO'nun endojen üretimi; kan damarı tonusu, immunolojik mekanizmalar ve nörotransmisyon gibi fizyolojik olayların regülasyonunda önemli rol oynar. İnflamatuar cevabın düzenlenmesinde de NO önemli fonksiyona sahiptir. Septik şok, hipertansiyon, hipotansiyon, stroke, nörodejeneratif hastalıklar ve siroz gibi birçok hastalık NO'nun fonksiyon veya sentezindeki bozukluklarla birlikte görülür.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, Hastalık, Sağlık

Summary

Nitric oxide (NO), which is a gaseous and secondary messenger molecule, is synthesized from L-arginine-NO metabolic pathway in mammalian cells. The endogenous production of NO has a role in the regulation of some physiological conditions such as blood vessel tone, immunological mechanism and neurotransmission. It also has an important role in the arrangement of inflammatory response. A variety of diseases such as septic shock, hypertension, hypotension, stroke, neurodegenerative disorders and cirrhosis are associated with impairment in the synthesis or function of NO.

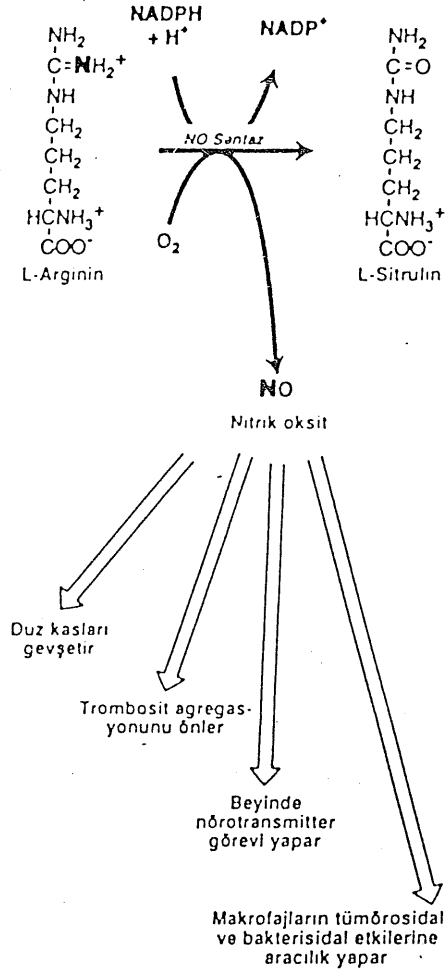
Key words: Nitric oxide, Disease, Health

Giriş

Nitrik oksit (NO) önceleri otomobillerin egzozu ile sigara dumanından çevreye yayılarak asit yağmuruna neden olan ve ozon tabakasını tahrip eden hava kirletici bir gaz olarak bilinirdi. Günümüzde ise, endotel hücrelerinde oluşan, damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona ve besleyici kan akımına sebep olan sinyal molekül olarak tanımlanmaktadır (1). Endoteliumdan türeyen relakse edici faktör olarak da bilinen NO, birçok memeli hücre ve dokusunun fonksiyonlarını düzenlemede rol alır. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından "L-arjinin-NO Metabolik Yolu" ile L-arjinin aminoasidinden sentezlenir (2). NO, bir azot ve bir oksijen atomu ihtiva eden küçük bir molekül olup, herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymadan biyolojik membranlardan kolayca diffüze olabilir. Lipofil olan NO, oksijen yokluğunda suda da çözünür (2,3). Bu özellikleri sebebiyle NO ideal bir habercidir. NO, diğer mediatörlerden farklı olarak etkilediği moleküle kova lent olarak bağlanır ve diffüze olduktan sonra depo lanmaz (3). NO, oksijenin yokluğunda suda çözünmüş renksiz bir gazdır ve bu durumda oldukça stabildir. NO havada oksijenle reaksiyona girerek kahve renkli bir gaz olan ve doku hasarını indükleyen NO₂'i (nitrit) oluşturur. Düşük konsantrasyondaki NO, oksijenin varlığında bile oldukça stabildir. NO, hemoglobine karşı oksijenin afinitesinden 3000 kat daha fazla bir afiniteye sahiptir. Bu nedenle NO, Hb'e oksijenden önce bağlanır ve bu özellik NO'nin tedavi amacıyla inhalasyonla verilmesine olanak sağlar (3). NO, redoks çiftlerinin oluşumuyla serbest radikal aktivitesi gösterir. NO, O₂ ile etkileşerek NO₂ ve ONOO⁻ (Peroksinitrit), O₂⁻ (süperoksit anyonu) ile de etkileşerek ONOO⁻ ve konjuge asidi olan ONOOH (peroksinitroz asit) oluşturur. Bu reaksiyonlarla oluşan NO₂, ONOO⁻ ve ONOOH, NO'den daha toksik bileşiklerdir. ONOO⁻ ve ONOOH; karbohidrat, sülfhidril, lipid ve DNA bazlarını okside ederken, bakterilerin ölmesine ve endotelial hücre toksisitesine de neden olur. Buna rağmen son çalışmalar NO'nin O₂ bağımlı demir (yada hemoprotein) ile katalizlenen lipid peroksidasyonunu in vitro inhibe ettiğini de göstermiştir. NO, potansiyel zararlı O₂ türevli reaktif oksijen metabolitlerinin detoksifikasyonu üzerinden de antioksidan etki gösterir. Bu suretle de, hücre ve dokuları reaktif oksijen metabolitleriyle oluşturulan oksidatif hasara karşı korumaktadır (4). NO, 2-30 sn'lik yarı ömrü olan, kararsız bir moleküldür. Bir sinyali spontan olarak ilettikten sonra oksijenin varlığında hızla nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃)'a dönüşür. Plazmadaki NO, birkaç saat stabil olan NO₂'e oksitlenir. Total kanda ise NO₂, hızla NO₃'a çevrilir. Bu

nedenle de kandaki bazal nitrit konsantrasyonu düşüktür ve nitrat konsantrasyonu nitritten 100 kat fazladır (30 µmol/lit) (2). NO'nin en önemli biyolojik reaksiyonları; O₂, geçiş metal iyonları ve serbest tiyoller ile olan reaksiyonlarıdır. Hemoglobin, NO'nin güçlü bir inhibitörüdür (5). Oksihemoglobine bağlandığında NO'nin biyolojik aktivitesi sonlanır (2). Düşük miktarda oluşturulan NO, çözünür Guanilat Siklaz (sGC) gibi hem içeren enzimlerin hem grubuna bağlanarak mediatör olarak fonksiyon yapar. Fazla miktarda oluşturulan NO, tiyollere bağlanarak ya da diğer nitrozasyon reaksiyonlarında harcanır (3). NO, daha okside azot oksitlere ve sülfhidril içeren nitrozat moleküllerine hızlı bir şekilde okside olur. Sülfhidril grubu içeren moleküller; glutatyon, sistein ve albumindir. Bu moleküllerin NO'le birleşip ayrılmaları NO'nin biyolojik yıkımı veya taşınmasına aracılık eder. NO, miyoglobin, Fe-S merkezi içeren enzimler ve çözünür guanilat siklazın prostetik grubu gibi hem içeren proteinlerle etkileşir (2). Nitrozosistein gibi nitrozotiyoller NO kadar aktiftir ve NO salgılayarak etkili olurlar. NO, memeli plazmasında albuminin -SH grubuna bağlanarak dolaşıma katılır. İntrasellüler tiyoller uzun dönemde salgılanacak NO'nin deposu olarak fonksiyon yaparlar (3). NO, hem grubuna asosiyel olmuş demirle reaksiyon verir. NO ile O₂ arasındaki etkileşme esnasında hem grubundaki demir, Fe⁺² den Fe⁺³'e okside olur ve methemoglobin oluşur. NO ile demir arasındaki doğrudan etkileşme sonucunda da sitokrom P₄₅₀ dönüşümlü olarak inhibe olur. NO, nonhem demire de yüksek afinite gösterir. NO, mitokondriyal solunum zincirinin kompleks-I ve II bileşenleriyle, akonitazın demir-sülfür merkezine bağlanarak oksidatif fosforilasyonu inhibe eder. Oluşan stabil demir-nitrosil kompleksi de sitotoksistide rol alır (3). NO, aerobik koşullarda serbest tiyollerle reaksiyona girerek, yarı ömrü iki saatten daha fazla olan S-nitrozoglutatyon ve S-nitroalbumin gibi S-nitrozotiyol bileşiklerini oluşturur. NO'nin plazmadaki en baskın redoks formu S-nitrozotiyoller olup, bunların en fazla bulunan çeşidi de S-nitroalbumindir. Normal durumlarda S-nitrozotiyoller mikromolar seviyededir. NO, özellikle glutatyon olmak üzere hücre içi tiyollerle de reaksiyona girerek oksidan üretimi ve glukoz metabolizmasını etkileyen, stabil biyoaktif ara ürünler oluşturur. Oluşan S-nitrosotiyoller, NO'den farklı olarak süperoksit anyonu ve diğer aktif oksijen türevleriyle kolayca etkileşemezler. Bu durum, toksik serbest radikallerin oluşumunu sınırladığı gibi NO toksisitesine karşı da koruyucu rol oynar (3).

Şekil 1. L- Arjininde NO Biyosentezi



NO, ADP-ribozilasyonunda da rol oynar. ADP ribozilasyonu, hücresel proteinlerin önemli bir posttranslasyonel modifikasyonudur. NO trombosit ve diğer hücrelerde bulunan Gliseraldehit-3-fosfat Dehidrogenaz (GAPDH)'in ADP ribozilasyonunu stimüle etmektedir. GAPDH'in ADP ribozilasyonu, enzimin aktivasyonunu inhibe eder ve hücre içi enerji depoları azalır. NO, insan nötrofillerindeki GAPDH ve G-aktin'in ADP ribozilasyonunu ilerletir. Sitozolik aktinin bu ADP ribozilasyonu bir plazma membran kofaktörüne ihtiyaç duyarken, aktin polimerizasyonunun inhibisyonu ve aktin lif oluşumuyla da ilişkilidir. NO, plazma membranının iç kısmındaki aktin polimerizasyonuna etki ederek hücre adezyonu, hücre göçü ve fagositoz gibi sitoplazmik iskelet fonksiyonlarını da düzenlemiştir (5). Kan dolaşımına salgılanan NO, hızlı bir şekilde hemoglobine bağlanır, 5-8 saatlik yarı ömrü olan ve idrara verilerek dışarı atılan NO₃'a dönüşür. Makrofajik NOS'ın indük

siyonu ile immün sistemin aktivasyonu üriner NO₃'ün on kat artmasına neden olur. Havadan NO inhalasyonu ve gıda maddelerine koruyucu olarak nitrit katılımı sebebiyle idrar NO₃ miktarı endojen NO oluşumunun bir ölçüsü olarak kullanılamaz. İnsanda absorbe edilen NO₃, tükrükte yoğunlaştırılır ve dil üzerindeki bakterilerle NO₂'e çevrilir. Tükrükle yutulan NO₂, mide asidinde NO'e çevrilir. NO'in bu tarz oluşumu yutulan mikroorganizmalara karşı koruyucu olabilir (3). NO'in endojen üretimi; kan damarı tonusu, nörotransmisyon, immünolojik ve savunma mekanizmaları gibi fizyolojik olayların regülasyonunda önemli rol oynar. İnflamatuar cevabın düzenlenmesinde de NO hayati görev yapar. NO ayrıca septik şok, siroz ve inflamasyon gibi birçok olayın patogeneğinde de rol alır (5). NO L arjininden "L-Arjinin-Nitrik Oksit Metabolik Yolu" ile sentezlenir (Şekil 1). Bu yol NO sentazlar tarafından katalizlenir.

Biyosentezin İlk Basamağı;

L-arjininin guanido grubundaki azotun hidroksilasyonudur. Bu reaksiyon NOS tarafından katalizlenir. NOS, L-arjininin guanido grubunu 5e⁻ 'u tüketerek okside eder (6). Arjininin NO'e çevrilmesi iki bağımsız basamakta gerçekleşir. İlk basamak, arjininin N^ω-OH-arjinine (NHA) 2e⁻ lu oksidasyonudur. Bu hidroksillenmiş ara bileşik NOS'a sıkıca bağlı olmasına rağmen belli şartlar altında ara ürün olarak izole edilebilir. Bu hidroksilasyon basamağı 1 eşdeğer NADPH ve 1 eşdeğer O₂ kullanan, klasik P₄₅₀ tip monooksijenasyon reaksiyonuna benzer. Hidroksilasyon reaksiyonu H₄B (tetrahidrobiopterin) tarafından hızlandırılır, aktivatör olarak Ca ve kalmodulin gerektirir ve CO tarafından bloke edilir. İkinci basamak, yani NHA'den NO ve sitrulin oluşumu tam anlaşılammıştır. Fakat bu oksidasyon 1/2 eşdeğer NADPH kullanır, O₂, Ca/Kalmodulin gerektirir, H₄B ile hızlandırılır ve L-N^ω-arjinin benzeri maddelerle inhibe edilir (6). L-arjinin oksidasyonunda moleküler oksijen NO ve sitrulinin yapısına girer. Bu reaksiyonda piridin nükleotidleri, indirgenmiş biyopterinler ve kalmodulin gereklidir (3,6). Normalde L-arjinin seviyesi sürekli salınan NO biyosentezi için yeterlidir. Bu reaksiyonun yan ürünü olan L-sit bir azotla birleşerek tekrar L-arj'e dönüşür ve bu suretle de L-arj sağlanır. Bu siklusun NO biyosentezi için L-arj'i rejenera edici (sekretuar) etkisi ve hücresel metabolizma sonucu oluşan fazla azotu uzaklaştırıcı (ekskretuar) etkisi vardır (3). NOS'ın yapısal (cNOS) ve indüklebilir (iNOS) izoformları vardır. Bu izoformların özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir (3,5,7,8). Yapısal izoformlar endotel hücreleri (eNOS) ve nöral dokuda (bNOS),

Tablo 1. Yapısal ve İndüklenebilir NOS İzofomlarının Özellikleri

özellik	cNOS	iNOS
• hücreyel kaynak	endotel hücreleri merkezi nöronlar NANC nöronlar periferel nöronlar	makrofajlar kupfer hücreleri vasküler düz kas hücreleri ndotel hücreleri drositler hepatositler akciğer epiteli glial hücreler
• aktivatörler	trombin ADP asetilkolin glutamat Ca iyonoforları basınç shear stres	
• indükleyiciler	fiziksel egzersizler	LPS IFN- γ IL-1 LPS+TNF okside LDL
• salınan miktar	az (pikomal)	çok (nanomol)
• Ca ⁺² bağımlılığı	evet	hayır
• moleküler hedef	hem proteinleri sGC	Fe-S proteinleri tiyoller
• fizyolojik hedef	fizyolojik düzenleme anti-inflamasyon (?)	host defens, sitotoksitate, inflamasyon

cNOS: Yapısal NOS, iNOS: İndüklenebilir NOS, NANC: Nonadrenerjik nonkolinerjik, LPS: Lipopolisakaritler, IFN: İnterferon, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekrosiz faktör

iNOS'lar ise değişik hücrelerde sentezlenir. Yapısal izoformlar ihtiyaç duyulan NO'ü düşük miktarlarda sentezler. cNOS'lar hücre içi Ca⁺² düzeyi normalden düşük olursa aktivitelerini kaybederler. Ca⁺² seviyesi normal veya normale yakınsa Ca-kalmodulin kompleksi oluşur ve NOS'ı aktive eder. Aktive olan NOS, Ca⁺² seviyesi düşüncüye kadar az miktarda fakat sürekli NO sentezler. Bu seviyedeki NO üretimi fizyolojik sinyalleri iletir (2,3,9). Uyarılabilir izoformlar (iNOS); makrofaj, hepatosit, kondrosit, vasküler düz kas, akciğer epiteli ve kupfer hücrelerinde bulunur (9,10). Birçok hastalık NO'in fonksiyon yada sentezindeki bozukluklarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. NO; septik şok, hipertansiyon, hipotansiyon, strok, nörodegeneratif hastalıklar ve siroz gibi patolojik olaylarda etkili olmaktadır (1,3,11,12).

Kardiyovasküler Sistemde Nitrik Oksit

Kardiyovasküler sistemde endotel hücreleri tarafından sentezlenen NO, vasküler tonusu ve kan basıncını düzenler, sirküle olan trombosit ve

lökositlerle damar duvarları arasındaki etkileşmeyi azaltır. NO sentezinin inhibisyonu vasküler tonusu, kan basıncını artırır ve ateroskleroza hızlandırır. İnsanda kardiyovasküler sistemde L-arjinin-NO yolundaki anormallığe bağlı olarak hipertansiyon, diabet, septik şok ve hiperkolesterolemi gibi patofizyolojik olaylar gelişir. NO ayrıca kalp kasılması, renal fonksiyon ve hormonlar gibi kardiyovasküler fizyolojiyi etkileyen olaylara da karışır (2,3,7,13,14). Kan damarlarında endotelium bağımlı vazodilatasyon gerçekleşir. NOS inhibitörleri invivo olarak asetilkolin, bradikinin gibi agonistlerle endotelium bağımlı vazodilatasyonu azaltır. NOS inhibitörlerinin intravenöz verilmesini takiben bazal vasküler tonus artar ve bu da akut olarak kan basıncını yükseltir. NOS inhibitörlerinin sürekli verilmesiyle hipertansiyon devam eder. Bu etkiler bazal NO sentezinin kan basıncında belirleyici faktör olduğunu gösterir (7,15). Hayvan ve insanda periferel nitreerjik sinirlerden NO salınımı da vasküler tonusu değiştirir (7). Sağlıklı kan damarlarının fizyolojik vazodilatasyonu eNOS ve bNOS'la düzenlenir.

Hayvanlarda vasküler düz kas ve endotelyumdaki iNOS'ın indüksiyonu fazla miktarda NO üretimine neden olur. NO'nun fazla üretimi sepsis ve doku hasarında görülen patolojik vazodilatasyonun sebebidir (7). NO, trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe ederek endotelyumun antiagregator özelliklerine katkıda bulunur. NOS inhibitörleri invivo agregasyonu artırır ve endotel hasarı olan bölgelerde trombosit aktivasyonunu ilerletirler. NO, antitrombotik etkilerine ilaveten lökosit adezyonunu da inhibe eder. Trombosit ve lökosit adezyonu ateroskleroz gelişimine katkılarından hiperkolesterolemik tavşanlarda NOS'ın kronik inhibisyonu ateroskleroz gelişimini hızlandırır (7,16,17). L-arjinin-NO yolu renal vasküler yatak ve renal tübül fonksiyonun kontrolüne iştirak ederek de genel kardiyovasküler sistemi etkiler. NO'nun diğer vasküler yataklarda olduğu gibi renal vasküler yatakta da oldukça benzer etkileri vardır. Sağlıklı yada hasta kişilerde protein alımı ve L-arjinin infüzyonu renal kan akımını ve glomerular filtrasyon oranını artırır. Renal tübüllerde lokal NO sentezi natriüresize neden olur. NO renin sekresyonunu hem inhibe, hem de stimüle ettiğinden sonuç açık değildir. İn vitro çalışmaların farklı sonuçlar vermesine rağmen NO, insülin sekresyonunda da etkilidir (7). NOS Langerhans adacıklarında β -hücrelerinde yer alır (18). İnsanda yüksek dozlarda L-arjininin sistemik infüzyonu insülin, büyüme hormonu ve glukagonun plazma konsantrasyonunu yükseltmek için kullanılır. Fakat L-arjininin bu etkileri nonspesiftir ve NO ile düzenlenmeden farklıdır. Endotelyum tarafından bazal NO sentezi vasküler tonusu düzenler ve endotelyum ile sirküle olan hücreler arasındaki etkileşmeyi azaltır. Bu nedenle L-arjinin-NO yolundaki artmış yada azalmış aktivite çeşitli kardiyovasküler hastalıklara neden olur. Esansiyel hipertansiyon, sekonder hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, insülin bağımlı diabet, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, akut ve kronik renal yetersizlik de aktivite azalırken bakteriyel sepsis kardiyomiopati ve glomerulonefritte ise aktivite artar (7).

Akciğer ve İnhalasyon Nitrik Oksit

NO, akciğerde fizyolojik bir haberci olabilir. NOS akciğer epiteli ve diğer pulmoner hücrelerde mevcut olup, sinirsel bronkodilatasyonun aracısındadır (3,19). Azalmış NO salınımı, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, anjin (3,7) ve pulmoner hipertansiyonda (3,20) önemlidir. NOS inhibitörlerinin kullanılması pulmoner vasküler rezistansı yükseltir, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu artırır ve

spontan solunum esnasında hipoksiye neden olarak NO'nun akciğerde önemli rollerinin olduğunu gösterir. NO, pulmoner sirkülasyonda iyi bir regülatördür (3,21). Astmalı bireylerde dışarı verilen havada NO fazladır (3,22). Ekspiryum havasındaki NO miktarı kandan ekstrakte edilenden çok NO'nun akciğerdeki lokal sentezinden kaynaklanır. Bu nedenle de ekspiryum havasındaki NO miktarı pulmoner NO sentezinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (3). NO'nun inhalasyonla ilaç olarak kullanılması önemli bir gelişmedir (3,23). 80 ppm den daha düşük konsantrasyonlarda inhale edilen NO, akciğer kapillerlerine alınarak methe moglobin seviyesini ve nitratların ekskresyonunu artırır. Akciğerde hava yolları pulmoner arterlerle yakın olduğundan inhale NO kolayca diffüze olmaktadır. Akciğerin iyi havalanmış kısımlarında NO arteriolar vasküler düz kasın lümeninden uzak kısımlarını etkileyerek spesifik vazodilatasyon oluşturur. Kana diffüze olan NO hemoglobine bağlanarak hızla inaktive edilir ve bu nedenle herhangi bir genel vasküler etki olmaz. Bu durum pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner hipertansiyonda NO ile oluşturulan seçici vazodilatasyonun esasını oluşturur (3,20,21,23). 50-80 ppm'lik düşük konsantrasyonda NO gazının inhalasyonu seçici pulmoner vazodilatasyon oluşturur ve arteriyel oksijenlenmeyi düzeltir. NO, sistemik vazodilatasyon oluşturmaksızın insanda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu seçici olarak düzeltmektedir (3). Bazı kronik ve şiddetli pulmoner hipertansiyon durumları yapısal değişikliklerle birlikte ki, bu şartlarda NO inhalasyonuna rezistans mevcuttur ve verilen NO oksijenle birleşerek nitrik asit ve serbest radikalleri oluşturur (3).

Sinir Sisteminde Nitrik Oksit

NOS, insan ve hayvan beyninin bütün bölgelerinde değişen miktarlarda mevcuttur. Yetişkin rat beyninin olfaktory bulb'unda ve serebellum nöronlarında NOS fazla miktarda sentezlenir (2). NO, sinir sisteminde ikinci haberci molekül olup, nörotransmitter maddelerin salınımını artırır. NOS inhibitörleri ise nörotransmitter salınımını inhibe eder. Glutamat, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini etkileyerek NO oluşumunu stimüle eder. Oluşan NO, periferik sinir sonlarına diffüze olur ve nörotransmitter maddelerin salınımını hızlandırır (6). Omurgalı ve omurgasız hayvanlarda NO sentezinin invivo engellenmesi öğrenme yeteneğini azaltmanın yanısıra NO'nun görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada da rol aldığını göstermiştir (24). NO beyin gelişiminde ve yetişkin beyin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde etkili olmaktadır

(5). Düşük miktarlardaki NO, beyinde düzenleyici ve nöronal aktiviteyi koruyucu etki yaparken, yüksek miktarlardaki NO beyin hücrelerini öldürmektedir (2,3). NMDA reseptörlerine etki eden fazla salınmış glutamat vasküler strokta nöron toksisitesine neden olmaktadır. Glutamattan kaynaklanan nörotoksosite, Alzheimer ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda uzuvların görev yapmamasına sebep olur (6). NO, periferik sinirlerde de saptanmış olup, duyuşal iletide, NANC (non adrenerjik non kolinerjik) sinir liflerinde iletici veya düzenleyici olarak fonksiyon yapar (2). NO, serebral arterlerin gevşemesinde rol alan sinirlerde (25) ve bronşları gevşeten sinirlerde (19) endojen bir nörotransmitterdir. NOS, gastrointestinal ve ürogenital yollarda NANC sinirlerde lokalize olmuştur. Gastrointestinal sistemde NOS miyenterik sinir demeti, mide ve bağırsaklarda yer almıştır. Hipertrofik pilorik stenosisli bebekler ve akalazyalı yetişkinlerden alınan biyopsi örneklerinin histokimyasal olarak incelenmesiyle bu gibi durumlarda pilorik ve gastroözofagal dokularda NOS'ın eksik olduğu saptanmıştır (2). Bu sebeple kardiyovasküler sistemde olduğu gibi gastrointestinal sistemde de fizyolojik fonksiyonların sürekliliği için NO'e bağımlı gevşetici tonusa ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır (6). NO ayrıca idrar kesesi normal aktivitesinin devamında ve mesane kapasitesinin düzenlenmesinde de nörotransmitter olarak fonksiyon yapmaktadır (2).

Bağışıklık ve İnflamasyonda Nitrik Oksit

Önceleri bakteriyel ürünlerin kansere karşı direnci artırdığı ve bunun da makrofajların aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmesine rağmen son çalışmalar nonspesifik immünitenin NOS faaliyetiyle ilgili olduğunu göstermiştir (2,6,23). NO'e bağımlı bu bağışıklık retiküloendotelial sistem yanında vasküler düz kas ve vasküler endotelial hücreleri de kapsamaktadır (2,5,14,15). Vücutta immünolojik filtreler olarak görev yapan akciğerler ve karaciğerin de NO'e bağımlı nonspesifik bağışıklıkta çok önemli bir konumu bulunmaktadır (2,5). NO hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. İnflamasyon esnasında bazı proinflamatuvar maddelerin (eikonosoidler) üretimini uyarmakta ve siklooksijenazın etkilerini artırmaktadır (5). NO aynı zamanda lökosit ve trombositlerin endotele adezyonlarını, lenfosit gelişimini ve fagositlerce antioksidan üretimini inhibe ederek de antiinflamatuvar özellik göstermektedir (4,5,7,17). Sepsis, ülseratif kolitis, psoriasis, romatoid artrit ve osteoartrit gibi iltihabik olaylarda NO seviyesi artmaktadır (5,11).

Deneyisel olarak artırılmış ileum iltihabı NOS inhibitörleriyle düzeltilmektedir (2). İltihabik olaylarda rol alan NO'in, iNOS'a sahip olan vasküler endotel ve düz kas hücreleri, hepatositler, makrofajlar, nötrofiller ve kondrositler tarafından sentezlendiği düşünülmektedir (2,5,8).

Kaynaklar

- Galanti LM. Specificity of salivary thiocyanate as a marker of cigarette smoking is not affected by alimentary sources. *Clin Chem* 1997; 43:184-185
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329:2002-2012
- Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206
- Miles AM, Bohle DS, Glassbrenner PA, Hansert B, Wink DA, Grisham MB. Modulation of superoxide-dependent oxidation and hydroxylation reactions by nitric oxide. *J Biol Chem* 1996; 271:40-47
- Clancy RM, Abramson SB. Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. *Society for Experimental Biology and Medicine* 1995;35:93-101
- Bredt DS, Synder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 1994;63:175-195
- MacAllister RJ, Vallance P. The L-arginine: Nitric oxide pathway in the human cardiovascular system. *JIFCC* 1996;8:152-158
- Koide M, Kawahara Y, Nakayama I, et al. Cyclic AMP elevating agents induce an inducible type of nitric oxide synthase in cultured vascular smooth muscle cells. *Synergism. J Biol Chnem* 1993; 268:24959-24966
- Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87(V):18-25
- Lomas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: Molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:6348-6352
- Evans T, Carpenter A, Silva A, Cohen J. Inhibition of nitric oxide synthase in experimental gram-negative sepsis. *J Infec Dis* 1994;169:343-349
- Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-803
- Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. *Circulation* 1994;89:2070-2078
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4651-4655
- Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-2040
- Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333:251-253
- Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993;88:2451-2454
- Zaren B, Lindmark G, Gebre-Medhin M. Maternal smoking. *Acta Paediatr* 1996;85:213
- Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol* 1992;210:221-222
- Frostell C, Fratacci M, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-2047
- Liu S, Crawley DE, Barnes PJ, Evans TW. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:32-37
- Artlich A. Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Ped* 1996;155:658
- Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. Nitrik oksitin fizyolojisi ve klinik etkisi. *Yeni Tip dergisi* 1996; 13:258-260
- Toda N. Mediation by nitric oxide of neurally-induced human cerebral artery relaxation. *Experientia* 1993; 49:51-53

Yazışma Adresi:
Doç.Dr.Leyla YILDIZ

Atatürk Üniversitesi
Biyokimya Anabilim Dalı
25240- Erzurum