

# Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri

K.Esra Atalık, Necdet Doğan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

**Amaç :** Nitrik oksit (NO) ile ilgili son bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır. **Ana bulgular:** Endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF) varlığı ilk defa tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Yakın zamanda da EDRF'nin yapısının NO olduğu bildirilmiştir. Günümüzde, NO'nun endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlendiği ve kardiyovasküler, nörolojik, immünolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan bir mediyatör olduğu bilinmektedir. **Sonuç:** NO, saydığımız fonksiyonlarından dolayı birçok bilim dalını ilgilendiren ve son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan konu olmuştur.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, endotel kaynaklı gevşetici faktör, mediyatör

## Nitric oxide and its physiological effects

**Objective:** It was aimed to summarize the current information about nitric oxide (NO). **Major findings :** The presence of endothelium derived relaxing factor (EDRF) was shown in rabbit aorta by acetylcholine-induced relaxation for the first time. More recently, it was proposed that EDRF is NO. Today it is widely accepted that, in addition to the endothelium, many different cells can synthesize NO as well and NO is a multifunctional mediator with diverse roles in the cardiovascular, neurological, immunological and many other systems. **Conclusion :** Because of these functions, NO is the most studied subject by many branches of the science during the recent years.

Key words : Nitric oxide, endothelium derived relaxing factor, mediator

Genel Tıp Derg 1997;7(3):167-9.

Vasküler tonus nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan EDRF'nin varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından (1) tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Daha sonra Palmer ve ark (2) EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır.

Günümüzde NO'nun vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve böylece vasküler tonusun regülasyonunda önemli rolü olduğu kabul edilmektedir.

NO endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlenmekte olup vasküler tonusun düzenlenmesine ilaveten bir mediyatör olarak nöronal aşırım, immün cevap ve hücrel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda da önemli fonksiyonlara sahiptir.

Oldukça aktif bir molekül olan NO'nun vasküler

endotele ilaveten farklı yapıdaki hücreler tarafından da sentezlenebilmesi, bu maddenin endojen kontrol mekanizmalarında önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle NO, son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan konular arasına girmiştir.

## NO oluşumu

NO düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin amino asidinin guanido nitrojeninin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiopterin) ihtiyaç bulunmaktadır (3).

NO sentezine aracı olan NOS enziminin nöronal, endotelial ve immünolojik olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlardan nöronal ve endotelial izoformlar yapısal NO-sentaz (cNOS) şeklinde isimlendirilmiştir.

Yazışma adresi: Dr.K.Esra Atalık, S.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 42080-Konya

Genel Tıp Derg 1997;7(3)

Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri-Atalık ve Doğan

**1. Yapısal NO-Sentaz (cNOS) :** Hücre içinde sürekli bir şekilde var olan ve vasküler tonus ile nöronal aşırım için aralıklarla ve küçük miktarlarda NO üreten sistemdir. Nöronal yapılar, endotel hücreleri, endokard, miyokard ve trombositlerde bulunur. Kofaktör olarak  $Ca^{+2}$ /kalmoduleline bağımlı olup intraselüler  $Ca^{+2}$  düzeyini yükselten agonistlerle aktive edilir.  $Ca^{+2}$ 'un yükselmesi kalmodulelinin NOS'a bağlanmasını uyarır ve süratli bir şekilde pikomolar düzeylerde NO sentezlenir.  $Ca^{+2}$ 'la şelasyon yapan maddeler ve kalmodulelin inhibitörleri ile bu şekilde oluşan NO sentezi önlenebilir (4).

**2. İndüklenebilen NO-Sentaz (iNOS) :** Endotoksin ve sitokinler (IL-I, TNF, IF- $\gamma$ ) tarafından indüklenen ve indüklendiğinde daha uzun sürede ve büyük miktarlarda NO üreten,  $Ca^{+2}$ 'dan bağımsız bir sistemdir. iNOS, makrofajlarda, epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur (4).

L-arjininden NO oluşumu, N-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (L-NAA) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) gibi ajanlar tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir (5).

Sentezlenen NO hücre membranları arasına difüze olur. Depolanma mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. NO dokularda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda çabuk bir şekilde yıkılır. NO'nun eliminasyon yarılanma süresi dokuya ve türe göre değişmek üzere 10-60 saniye arasında bulunmuştur. Superoksit dismutaz enziminin ortama katılması NO'nun inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini nötralize eder. NO yıkımı yavaşlar ve etkisi potansiyalize edilir (6).

### **Fizyolojik etkileri**

NO lipofilik bir maddedir. Bu nedenle vasküler endotelten düz kas hücrelerine kolaylıkla difüze olarak guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır. Bu enzimi aktif hale getirip düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP miktarının artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna neden olur (7).

İnsanlarda NO bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverilir ve oluşturduğu vazodilatör etki ile damar rezistansının düzenlenmesine katkıda bulunur. L-NMMA verilerek NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan, kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur. Bu olay L-arjinin verilerek tersine çevrilebilir.

Venlerin arterlere göre genellikle daha düşük miktarlarda NO salıverdikleri bulunmuştur. Nitekim, koroner bypass ameliyatlarında yerleştirilen a. mammaria interna greflerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin venlere nazaran daha yüksek olması ile açıklanmıştır (8).

NO bazal vasküler tonusun sağlanmasına ilaveten, trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında ve miyokard kontraktilesinin regülasyonunda önemli role sahiptir. Bu nedenle NO yetersizliğinde deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların daha hızlı geliştiği gösterilmiştir (9). NO'nun fibroblastlarda ve kültürü yapılan düz kas hücrelerinde mitozu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki NO'nun ateroskleroz gelişimini önleyici etkisine katkıda bulunabilir.

NO oldukça selektif ve etkin bir şekilde pulmoner vazodilatasyon sağlar. Bu nedenle, pulmoner hipertansiyonlu yeni doğanlarda, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, konjenital alveolar ve bronkopulmoner displazide inhalasyon yoluyla kullanımı gündeme gelmiştir (10).

Beinde belirli nöronlarda NO sentezlenmesi, bu maddenin nörotransmitter işlevi yapabileceğini de düşündürmektedir (11). Deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar NO sentezinin engellenmesi ile öğrenme yeteneğinin azaldığını ortaya koymaktadır. NO'nun görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada da rolü olabileceği bildirilmiştir (7). Otonom sinir sistemi ile ilişkili bir periferik "nitroerjik" sistemin varlığını ortaya koyan kanıtlar da elde edilmiştir.

NO bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklıdır, gerektiği yerde, zamanda ve miktarlarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya difüze olur, özel reseptörleri yoktur.

Penil ereksiyonun sağlanmasında NO'nun rolünün vazoaaktif intestinal peptit ve P maddesine göre daha önemli olduğu ortaya konulmuştur. Nitekim, korpus kavernozumda vasküler yataкта NO sentez ve salıverilmesindeki azalmanın impotansa eşlik ettiğinin belirlenmesi ve penise lokal olarak gliseril tirinitrat uygulanması ile ereksiyonun gerçekleştirilebilmesi, penil ereksiyonda NO'nun önemli role sahip olduğunu göstermektedir (12).

Gastrointestinal sistemde nöronal yapılarda ve pleksuslarda NOS-enziminin varlığının gösterilmesi NO'nun bu sistemde gevşetici tonusa katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim, pılör stenozunda ve akalazia olgularında adı geçen enzimin kaybolduğu ve dolayısıyla NO sentez ve salıverilmesinin gerçekleşmediği saptanmıştır (12).

Pankreasta  $\beta$ - hücrelerinde cNOS bulunduğu ve fizyolojik şartlarda NO'nun insülin salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir. Rodentlerde streptozosin verilerek oluşturulan diyabette  $Ca^{+2}$ 'a bağımlı NOS inhibitörleri verilmesi durumunda pankreasta makrofaj infiltrasyonunun azaldığı ve hipergliseminin önlendiği saptanmıştır (13).

İnsanda uterus arterlerinde internal kalınlığın oluşumunda NO üretim ve salıverilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkiye ilaveten NO'nun uterusu kasılma ve gevşemede de rolü olduğu öne sürülmüştür (14).

NO, yukarıda belirtilen organ sistemleriyle ilgili önemli etkilerine ilaveten, immün sistemde de bazı fonksiyonların kontrolüne katkıda bulunur. Nitekim makrofajların kanser hücrelerini öldürme yeteneklerini de kapsayan sitotoksik etkileri için NO'nun gerekli olduğu gösterilmiştir. Akut ve kronik iltihap olaylarında da NO'nun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim, NO'nun iltihap dokusunda makrofajlar tarafından fazla miktarlarda sentezlenip salıverildiği bulunmuş ve böylece makrofajların infeksiyon etkeni mikroorganizma ve parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir (15).

Sonuç olarak; bir otakoid özelliğine sahip olan NO'nun güçlü bir vazodilatör olduğunu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiğini söylemek mümkündür.

## Kaynaklar

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373.
2. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:644-66.
3. Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266:829-39.
4. Thiemmermann C. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol* 1994; 28:45-79.
5. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 109-42.
6. Kiechle FL, Malinsky T. Nitric oxide: Biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Path* 1993; 100:567-75.
7. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Eng Med* 1993; 329:2002-12.
8. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 3. Ankara: Feryal Matbaası; 1990.
9. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996;33:181-94.
10. Kinsella JP, Abman SH. Methaemoglobin during nitric oxide therapy with high frequency ventilation. *Lancet* 1993; 342:615.
11. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 8:3-11.
12. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.
13. Corbett JA, Mikhael A, Shimizu J, Frederick K, Misko TP, McDaniel ML, et al. Nitric oxide production in islets from monobese diabetic mice: Aminoguanidine-sensitive and resistant stages in the immunological diabetic process. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:8992-5.
14. Azuma H, Obayashi S, Hamasaki H, Koyama T, Aso T. Role of endothelium in the human uterine arteries during normal menstrual cycle. *Br J Pharm* 1995;114:902-8.
15. Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1995;72:127-30.