

Nitrik Oksit'in Kardiovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Güllizar ATMACA¹, Selva MERT²

ÖZET

Bu makalede, nitrik oksidin kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri gözden geçirilmiştir.

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi vasitasiyla L-argininden oluşur. Nitrik oksit sentaz enziminin iki ana sınıfı vardır. Yapısal izoformları endotelial hücreler ve nöronlarda, uyarılabilir izoformu ise makrofajlarda bulunur. Nitrik oksit vasküler endotelyum, nöronlar ve immmün hücreler gibi birçok dokuda yapılır.

Endotelial hücreler devamlı az miktarda nitrik oksit salar. Vasküler sisteme, endotelial hücrelerden salınan nitrik oksit vazoreleksasyon oluşturur, trombosit agregasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder. Nitrik oksit direkt damar düz kası hücrelerini gevseterek kan damarlarını dilate eder. Ayrıca, nitrik oksit kalpte negatif bir kronotropik etki ve kalp kası hücrelerinde negatif bir inotropik etki ortaya koyar.

Anahtar Kelimeler: Nitrik Oksit, Nitrik Oksit Sentaz, Kardiovasküler sistem.

SUMMARY

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

In this review, effects of nitric oxide on the cardiovascular system have been reviewed.

Nitric oxide is produced from L-arginine by the enzyme nitric oxide synthase. There are two major classes of nitric oxide synthase enzymes. The constitutive isoforms of its is found in endothelial cells and neurons, where as inducible isoform of its is found in macrophages. Nitric oxide is produced in several tissues, such as the vascular endothelium, neurons and immune cells.

Endothelial cells continuously release small amounts of nitric oxide. In vascular system, nitric oxide released from vascular endothelial cells induces vasorelaxation and inhibits platelet aggregation and neutrophil infiltration. Nitric oxide dilates blood vessels by directly relaxing vascular smooth muscle cells. In addition, nitric oxide exerts a negative chronotropic effect on the heart and a negative inotropic effect on cardiac muscle cells.

Key words: Nitric oxide, Nitric oxide synthase, The cardiovascular system.

GİRİŞ

Önceleri endotelden salınan gevşetici faktör (1,2) olarak tanımlanan nitrik okside ilişkin çalışmalar, 1987 yılından itibaren giderek yoğunlaşmıştır. Bugün nitrik okside ilişkin 4000'in üzerinde makale olmasına karşın henüz nitrik okside dair bilinmeyen pek çok şey vardır. Bu yazında nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve nitrik oksidin kardiovasküler sistem üzerindeki etkilerine değinilmiştir.

Nitrik oksit ve nitrik oksit sentaz

Nitrik oksit (NO), nitrojen ve oksijenin her birinin bir atomundan oluşmuş küçük bir moleküldür. NO eşlenmemiş bir elektronlu, oldukça reaktif, yarılanma ömrü 2-30 sn olan radikal bir molekül olup, sinyal iletildikten sonra spontan olarak nitrite dönüşür. Yüksüz olan NO,

kolayca membranlardan diffüze olabilir. Nitrik oksit L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle oluşur. NO sentezi FAD, FMN, NADPH, tetrahidrobiopterin ve hem dahil çeşitli kofaktörler arasında elektron transferini içerir. Kısaca NO oluşturmak için O₂'den gelen bir atom oksijen argininden gelen terminal guanidin nitrojeni ile bağlanır (3,4).NO'in gerçekte üç formu vardır; NO'in kendisi, nitrosonyum katyonu ve nitroksil anyonu. Bunların biraz farklı özelliklere sahip olması, belki de NO'in çok yönlü etkilerini açıklayabilir (5).

NO'in en iyi karakterize edilen reseptörü, bir hem grubu veya bir demirsülfür kompleksi gibi belirli proteinlerde bulunan demirdir. NO bazı etkilerini demir ihtiva eden enzimlere bağlanıp, enzimleri ya aktive ya da inhibe ederek gösterir.

¹: Yrd. Doç. Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.

²: Arş. Gör. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.

NO guanilat siklazın hem grubundaki demire bağlandığı zaman enzim aktive olur ve hücrede cGMP artışı ile hücresel olaylar aktive edilir. NO'in hedef madde ve moleküllerini etkileme mekanizması şöyle özetlenebilir; 1) Hem demirine bağlanma (guanilat siklaz, hemoglobin, NADPH-ubikinon oksidoredüktaz, gibi), 2) Demirsülfür bağılanma (cis-akotinaz, ribonukleotid reduktaz, gibi), 3) ADP-ribosylation (gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz), 4) Deaminasyon (DNA) (3).

NOS izoformları iki kategoriye ayrılır; 1) Yapısal izoformlar nöronal ve endotelial hücrelerde hemen her zaman bulunur. Yapısal NOS izoformları hücre içi Ca^{++} düzeyi artıp, Ca^{++} bağlayıcı protein olan kalmodülin Ca^{++} 'a bağlanıncaya ve Ca^{++} - kalmodülin kompleksi NOS'a bağlanıp onu aktive edinceye kadar inaktifdir. Aktif NOS izoformları Ca^{++} düzeyi azalıncaya kadar az miktarda NO sentezlerler. NO'in bu az miktardaki aralıklı yapımı sinyal iletişimini sağlar.

2) Uyarılabilir NOS izoformu normalde makrofajlarda ve hepatositlerde yoktur, ama bu hücreler spesifik sitokinlerle aktive edildiği zaman uyarılır ve NOS enzimi oluşturulur. Bir kez yapıldıktan sonra hemen her zaman büyük miktarda NO sentezlerler. Büyük miktarda devamlı NO oluşumu patojenleri öldürür veya inhibe eder. Yapısal izoformlar Ca^{++} 'la regule edilmesine rağmen, uyarılabilir izoformunda kalmodüline bağındığı görülür, ama Ca^{++} onların aktivitelerini az oranda etkiler. NOS enzimi izoformları üzerinde kalmodulin, FMN, FAD, NADPH bağılanma yerleri ve cAMP bağımlı protein kinazla fosforilasyon yeri belirlenmiştir (3.6-8).

Ayrıca NO toksik etkiler gösterir; NO makrofajların bazı sitotoksik etkilerine aracılık eden cis-akotinaz, NADH: ubikinon oksidoredüktaz ve NADH: suksinat oksidoredüktaz gibi demirsülfür ihtiiva eden enzimleri inhibe ederek, glikolitik yolda gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz ve DNA sentezindeki ribonukleotid reduktaz enzimini deaktivé ederek ve DNA hasarı yaparak yan etkilerini gösterir (9). NO glikolitik enzim gliseraldehit-3-fosfatdehidrogenazı onun bir

ADP-riboz grubuna tutunarak inaktive eder, bu yüzden glikolizden ATP yapımını bloke eder (3). NO'in prekürsörü L-arginindir. Arginin metabolizmasının in vivo organizasyonu karmaşık olup birçok organ arginin homeostasisinde rol oynamaktadır. Argininin hepatositlere transport hızı, arginin metabolizmasında hız kısıtlayıcıdır. Hepatositlerin Y^+ transport sistemi plazma arginin ve hepatik arginin depoları arasında bariyer görevi yapar. Y^+ sistemi arginin, lizin ve ornitin gibi aminoasitlerin transmembran geçişinden sorumludur. Aminoasit metabolizmasının absorptif fazı esnasında argininin bir kısmı splanknik bölge tarafından alınıp NO'e çevrilir. Splanknik alandan argininin alımı net de novo arginin sentezinin regülasyonu açısından da önemlidir (10). Sağlıklı insanlara argininsiz diyet verilince plazma arginin konsantrasyonunun düşüğü gösterilmiştir. Castillo ve ark. diyetle alınan arginin miktarının değiştirilmesi ile arginin sentezinde adaptif değişiklikler olduğunu, ama argininin diyetten kısa süreli olarak çıkartılmasının bütün vücutta NO sentez hızını değiştirmedigini ifade etmişlerdir (11).

NO'in stabil metabolitleri nitrit ve nitrat olup, termal hasar, yaşlanma, böbrek yetmezliği gibi birçok faktör bu maddelerin plazma konsantrasyonlarını ve üriner atılımları etkilemektedir (12-14). Reckelhoff ve ark. ratlarda hem serum L-arginin düzeylerinde hem de üriner nitrat/nitrit atılımindan yaşla birlikte bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (12). Başka bir çalışmada ise termal hasar sonrası plazma ve idrar NO, nitrit ve nitrat konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. İnhalasyon hasarlı ve sepsisli vakalarda ise daha yüksek değerler elde edilmiştir (13). Blum ve ark. ise kronik böbrek yetmezliğinin NO yapımında ve atılımında bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir ve L-arginin verilmesinin renal yetmezliğin ilerlemesi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu ifade etmişlerdir (14).

Bazı maddeler NO oluşumuna neden olur. Nitropusside gibi bazı nitratlar spontan olarak ayırip NO salınımına neden olur. Nitroglycerin ve isosorbide dinitrate ise hücreler tarafından NO'e metabolize edilir (3).

NİTRİK OKSİT'İN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan (streptozotocin) STZ'den ışık etkisi ile NO yapıldığı gösterilmiştir. NO oluşumu STZ konsantrasyonuna, irradasyon süresine ve örnekle ışık kaynağı arasındaki mesafeye bağlı olup, asidik koşullarda STZ'den NO oluşumu karanlıkta bile mümkündür (9).

Nitrik Oksit'in Kardiovasküler sistemeeki Rolü

NO birçok fizyolojik işlevde rol alan endogen bir molekül olup, GIS düz kası ve safra kesesi düz kasında gevşeme, beyinde nörotransmitter işlevi, makrofajların sitotoksik işlevi gibi birbirinden oldukça farklı işlevlere katılmaktadır (15-21). Ayrıca vasküler tonus, miyokard kontraktilitesi, trombosit agregasyonu ve hücre proliferasyonu üzerine inhibitör etki yapmaktadır (22-24). NO hem'e bağlı bir mekanizma ile guanilat siklazın aktivasyonunu sağlar ve cGMP konsantrasyonunda bir artısha neden olur; bu yolla kardiovasküler etkilerini gösterir (3, 24).

Damar endotelili damar düz kas tonusunun kontrolünde az miktarda ve devamlı NO salınımlı vasıtıyla anahtar bir rol oynar. Vasküler sisteme endotelial hücreden salınan NO; vazorelaksasyon yapar, trombosit agregasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder (3,23-26). Bir damardan kan akım hızı artışı ile ortaya çıkan sürtünme stressi (Shear-Stress) fiziksel bir uyarı olup, endotel hücreleri buna NO üretimini artırarak cevap verir. Basınç değil kan akımındaki artış NO üretiminde ve damarlarda dilatasyona neden olur (3,23,24).

Asetilkolin (Ach) veya bradikinin gibi komşu dokuya lokal olarak salınan humoral maddeler bazı damarlarda NO salınımlına neden olur. Ach gibi bir agonist endotelial hücre üzerindeki kendi reseptörüne bağlanır ve hücre içinde geçici bir Ca^{++} artışına neden olur. Ca^{++} , kalmodulin bağlanır ve Ca^{++} -kalmodulin kompleksi, NO'ı oluşturan endotelial NOS (eNOS)'ı aktive eder. eNOS, arginin + O_2^- 'ni sitrullin + NO'ye çevirir. Daha sonra NO, endotelial hücreden komşu düz kas hücresinde diffüze olur ve guanilat siklazın hem grubundaki Fe^{++} 'ye bağlanıp guanilat siklazı active eder. Guanilat siklaz enzimi GTP'den cGMP oluşumunu artırır. Damar düz kas hücrende artan cGMP protein kinaz mekanizması üzerinden düz kas relaksasyonu oluşturur ve böylece vazodilatasyon meydana gelir (3, 5).

Bazal düzeyde NO beyinde, kalpte, akciğerde, gastrointestinal kanalda ve böbreklerde kan akımını regule eder ve bu nedenle NO kan akımının endogen otoregülatörü olarak kabul edilir. Blatter ve ark. vasküler düz kas hücre kültüründe bir NO dönörü olan Na^+ -nitroprussidin, depolarizasyondan sonra artmış olan Ca^{++} hücre içinde azalmasını göstermiştir. Na^+ -nitroprussidin voltaj kapılı Ca^{++} kanallarından Ca^{++} akımını azaltlığı, ama hücre içi depolardan Ca^{++} salınımını etkilemediği gösterilmiştir. Bir NO tutucusu (scavenger) olan hemoglobin ise bu etkiyi tersine çevirdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda vasküler düz kasın endotele bağımlı gevşemesinin sinyal iletim mekanizmasının Ca^{++} girişinin inhibisyonu ile hücre içi Ca^{++} da bir azalmaya ilgili olduğu ve daha sonra da gevşeme ve vazodilatasyonun miyozin hafif zincir defosforilasyonuna iletken miyozin hafif zincir kinaz aktivitesindeki bir azalmaya bağlı olduğu ifade edilmiştir (3, 5, 23, 26, 27).

Damar yatağına NO salınımlı OSS tarafından da kontrol edilir. NOS ihtiya eden parasympatik sinirler serebral ve retinal arterler gibi belirli bazı büyük damarların adventisyasında sonlanır. NO sinirlerden salınır ve vazorelaksasyon oluşan damarın müsküler mediasına diffüze olur. Örneğin ereksiyona aracı olan efferent parasympatikler pelvik sinir (Erigentes) içindedir ve muhtemelen Ach ve VIP ko-transmitterlerini içerir. Erigentes siniri içinde non-adnerjik non-kolinerjik lifler de vardır ve bunlar NOS içerir. NOS, NO oluşumunu katalizleyen enzim olup, pelvik sinir uyarısı ile oluşan ereksiyon NOS inhibisyonu ile önlenir.

Kısaca penis ereksiyon mekanizması hem bir vazodilatator olarak hem de nörotransmitter olarak NO fonksiyonunun iyi bir örneğidir. İmmünohistokimyasal çalışmalar NOS'ın pelvik pleksusta kavernöz sinirlerde ve penis arterlerinin adventisyal tabakalarını innerven eden korpus kavernosaya uzanan dallarda lokalize olduğunu göstermiştir. ereksiyona neden olan sinirsel uyaridan sonra pleksusdan çıkan sinirler NO'ı sentezleyip korpus kavernosum içine salar. Korpus kavernosum düz kas hücreleri cevap olarak gevşer ve korpora kanla dolup bir ereksiyon oluşturacak şekilde şişer. NO eksikliği impotansa, fazlalığı ise priapism'e yol açabilir (3, 5, 22).

Sharma ve ark. tarafından NOS inhibitörü olan L-NAME (n-nitro-arginine methyl ester)'in septik ratsarda testis kan akımını, serum nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre NO'in testis kan akımı regülasyonunda önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir (28).

Merkezi otonomik kontrolü içine alan MSS bölgeleri; hipotalamusun paraventriküler nukleusu ve medulladaki nukleus traktus solitariusda NOS'ın lokalizasyonu, bu otonomik kontrol merkezlerinde bir nöronal aktivite düzenleyicisi olarak NO'in potansiyel rolünü göstermektedir. Horn ve ark. NO vericisi olan Na-nitroprussidin paraventriküler nukleusa direkt injeksiyonla verilmesinin ortalama arteriyel basıncı önemli bir düşmeye neden olduğunu bildirmiştir (29).

Ayrıca, Matsumura ve ark. nukleus traktus solitarius içine NOS inhibitörü olan L-NAME'in unilateral mikroinjeksiyonunun arteriyel basıncı, kalp hızını ve renal sempatik sinir aktivitesini önemli ölçüde azalttığını, tersine NO vericisi NOC 18 ($\text{Et}_2\text{N}(\text{N}(\text{o})\text{NO})\text{Na}$)'in nukleus traktus solitarius mikroinjeksiyonunun arteriyel basıncı, kalp hızını ve renal sempatik sinir aktivitesini artırdığını bildirmiştir (30).

NO, MSS'de yaygın bir transmitterdir ve bulunduğu bölgeye göre eksitator veya inhibitör etkiler gösterebilir. Beyinde NO merkezi kardiovasküler kontrolde bir nörotransmitter veya nöromodülator olarak işlev görür (31-35). Zanzinger ve ark. endojen NO'in periferik etkilerine ek olarak, kardiovasküler fonksiyonun sınırsız kontrolünde basal sempatik tonusu azaltarak etkili olduğunu (33), Sakima ve ark. ise kan basıncının tuza duyarlılığı ve beyinde NO yapımı arasında yakın ilişki olduğunu, ve ayrıca normotansif ratsara kronik tuz yüklenmesinin hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik nukleuslarında NOS gen ekspresyonunu artırdığını bildirmiştir (34).

NO'in prekürsörü olan argininin metabolize olduğu bir yol NOS'ın katalizlediği NO sentezi olup, digeri ise üre döngüsünün son enzimi olan arginaz tarafından üre ve ornitine hidrolize olduğu yoldur. Arginaz enziminin ana

kaynağı üre döngüsünün de tüm enzimlerini içeren karaciğerdir. Düşük plazma arginin düzeyine yol açan arginaz hepatosellüler hasarı takiben salınır. Prins ve ark. arginaz infüzyonunun hemodinamikler ve plazma nitrate düzeylerine etkisini araştırmış; arginaz infüzyonu yapılan ratsarda ; 1) Plazma ve idrarda kontrollere göre daha yüksek nitrate düzeyleri, 2) Çok düşük bir plazma arginin düzeyi, 3) Daha yüksek ortalama arteriyel basınç ve total periferik direnç, 4) Kalp, böbrek, mide, ince bağırsak ve dalakta daha yüksek kan akımı ve daha düşük vasküler direnç olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre düşük plazma arginin düzeyi varlığında daha yüksek nitrat yapımının paradoksal olduğu, ama bazı organlarda daha yüksek kan akımını açıklayabileceği ifade edilmektedir. Prins ve ark. göre NO yapımının plazma arginin düzeyine bağlılığında bölgesel farklar olabilir (15, 36-38).

NO vasküler yatağın bazı bölgelerinde lokal değişikliklere cevaben kan akımını otomatik olarak regule eder. İskemi ve reperfüzyon sadece etkilenmiş olan dokuda vazodilatasyona neden olur ve bu yanıta NO aracılık eder (3, 25, 38, 39). Yetersiz dolaşım koşullarında endotelial hücrelerden NO salınımının azalması eNOS aktivitesinin azalmasına bağlıdır. Diğer bir neden de düşük kan akımı koşullarında L-arginin düzeyinin düşmesi olabilir. Yetersiz dolaşım koşullarından sonra L-arginin verilmesinin miyokardial iskemi ve reperfüzyon sonrası nekrotik hasarı azaltabilecegi ve travmatik hastalarda kardiovasküler sistem fonksiyonunun düzeltilmesi bakımından L-argininin sıvı resüsitasyonuna faydalı bir yardımcı olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (25). Kardiak iskemiden sonra reperfüzyon koroner arter endotelyumda hasar yapabilir, vazospazm ve trombozis yol açabilir. O_2 'den oluşan radikaller bu olayın mediatörleri olarak kabul edilir. Serbest O_2 radikalleri lipid peroksidasyonu, protein sulfidril gruplarının oksidasyonu, DNA ipliklerinin kopması vasıtasyyla doku hasarı yapar. Seccombe ve ark. O_2 radikallerinin koroner endotelyum vasıtasyyla reseptöre bağlı NO oluşumunu selektif olarak bozduğunu göstermişlerdir (30-41).

NİTRİK OKSİT'İN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Volatile anesthetics damar kas tonusunu direkt olarak azaltır. Fujita ve ark. lokal anesteziklerin koroner kan akımı ve NO'yu etkisini araştırdı; NO üretiminin, NO salınınının ve cNOS-cGMP yolu ile oluşan vazodilatator etkilerinin anesteziklerle önemli ölçüde etkilenmediğini göstermişlerdir (42).

Akiyama ve ark. tarafından akut miyokardial infarktüslü hastalarda nitrit ve nitrattın miyokardial yapımının artışı gösterilmiştir. NO metabolitlerinin semptomların başlangıcından 2-3 gün sonra en yüksek derece ulaşlığı bildirilmiş, ve bu artışın miyokardial iskeminin inflamatuvar fazı esnasında infarktüslü kalpten salınımlarının artmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (43).

Kardiopulmoner bypass bazal NO salınımı ve NO - cGMP yolu üzerine artırmayı etkisi yapmaktadır. Kardiopulmoner bypass esnasında salınan vazoaktif maddelerden birisi olan bradikinin endotel hücrelerinde NO salımını stimüle eder. Kardiyak cerrahi uygulanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar insan miyokardının NO üretiminin göstermektedir. Tünerir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kardiopulmoner bypass altında koroner arter bypass grefi operasyonu ugulanan olgulara preoperatif verilen nitro vazodilatatorların NO - cGMP yolu üzerine etkisi araştırılmış, nitrat verilen ve verilmeyen her iki grupta da kardiopulmoner bypass sonrası ortalama plazma cGMP seviyelerinin artışı ama nitrat grubunda artışın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (24). Koroner arter bypass operasyonunda kullanılan grefin arter veya ven olmasına bağlı olarak NO salımında ve grefin Ach'e yanıtında farklılıklar olduğu Nishioka ve ark. tarafından gösterilmiştir. Arteryal greflerde Ach ile uyarıldıktan sonra elde edilen plazma nitrit konsantrasyonlarının venöz greflerde bulunan değerlerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca düşük doz Ach'nin arteryal grefle donatılmış koroner arterleri genişlettiği olsa venöz gref takılmış koroner arterlerde çapı azaltıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre koroner bypass grefi uygulamasında safen veni greflerine göre internal torasik arter greflerinin daha cıktılı olacağı düşünülmektedir (44).

HİPERTANSİYON VE VAZOSPASMDA NO'IN ROLÜ

NOS'u inhibe eden çeşitli arginin türevleri deney hayvanlarında kan basıncını ani olarak yükseltir, bu durum normal kan basıncının korunması için NO'in tonik salınınının gerçek olduğunu düşündürmektedir. NO salımına neden olan IV- nitroprusside hem hipertansif hem de sağlıklı kişilerde eşit miktarda vazodilatasyona neden olur. Ach hipertansif kişilerde sağlıklı kişilerden daha az vazodilatasyona neden olur ve hipertansif kişilerde Ach'e defektif yanıt nedeni anormal eNOS olabilir, ama hipertansif kişilerin arterlerinde yapılan direkt NOS ölçümünün normal düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Hipertansif kişilerde daha az NO oluşumu belki eNOS'in anormal yapıda olmasına veya regülasyonunda bir anomalilik olmasına bağlıdır (3, 5, 45, 46). Hu ve ark. tarafından devamlı intravenöz L-NAME infüzyonunun arteryal basınç ve plazma renin aktivitesini artırdığı, ama Ach ve bradikininc vazodepressör ve vazodilatator yanıtlarının değişmediği gösterilmiştir. Devamlı intravenöz L-NAME infüzyonunun ratalarda Na^+ ve su tutulumu olmaksızın arteryal basınçta devamlı artışa sebep olduğu ve intravenöz L-arginin tedavisi ile hipertansyonun önlenmesi bildirilmiştir (45). Aksulu ve ark. ise yaptığı bir çalışmada bir NOS inhibitörü olan L-NNA (n^{w} -nitro-L-arginine)'nın piliçlerde kan basıncını sadece yüksek dozlarda artırdığı, orta ve düşük dozlarda etkilemediğini bildirmiştir. Ayrıca plazma renin ve ACE etkinliği ve plazma NA düzeyinin L-NNA'nın tüm dozlarında düştüğü, plazma A düzeyinin ise hiçbir L-NNA dozundan etkilenmediği bildirilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre piliçlerde renin-anjiotensin sistemi ve noradrenerjik sistemler üzerinde bir nitrerjik yolağın modulatör etkinliği olduğuna dikkat çekilmektedir (47).

Normotansif ve hipertansif STZ diabetik ratalarda L-NAME'in arteryal kan basıncına etkisi Costa ve ark. tarafından araştırılmış olup, ortalama arteryal basınç artışının kontrollere kıyasla diabetiklerde daha az olduğu bildirilmiştir. Ayrıca diabetik grupta L-arginine cevaben oluşan hipotansiyon derecesinin, normotansiflere kıyasla hipertansiflerde daha az olduğu ve bu modelde hipertansyon gelişiminin NO yapımında bir bozulmayı kapsadığı ileri sürülmektedir (48).

Uzun süreli hipobarik hipoksi hematokritten bağımsız arteriel hipertansiyona yol açabilir. Ni ve ark. yaptığı bir çalışmada hipoksik ratlardaki kan basıncı artışına plazma endotelin düzeyinde belirgin, ama geçici bir artış eşlik ettiği ve hipoksinin endoteliyal kültür hücreleri tarafından NO yapımını azalttığı gösterilmiş ve hipoksiyle oluşan hipertansiyonun azalmış NO yapımıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (49).

Endoteliyal disfonksiyon diabet ve atheroskleroz için karakteristiktir. Atheroskleroz çocukluk çağında başlayan ve yaşla ilerleyen primer olarak büyük arterlerin yaygın bir hastalığıdır. Birçok risk faktörü atherosklerozu etkiler, ama yüksek LDL - kolesterol en önemli risk faktörüdür. Endotelden salınan NO aterogenezde tehlikeli olan birçok olayı inhibe eder. Hipercolesterolemisi endoteliyal NO aktivitesini azaltır ve NO'in ön maddesi olan L-arginin verilmesiyle NO aktivitesindeki bu azalma normale çevrilebilir (3, 50, 51). Tütün yanma ürünleri sistemik dolaşma emilir ve arteriel endotelyumu hasarlayarak aterogenezin ilerlemesine neden olur. Ayrıca sigara içenlerde LDL'lerin artmış oksidasyonu monosit adezyonunu ve subintimal boşluğa monosit göçünü arttıracı sinerjistik etkilere sahiptir. Ek olarak serbest radikaller ve aromatik bileşikler NO'in endoteliyal sentezini azaltır. Sonuç olarak sigara içimi endoteliyal disfonksiyon gelişimini artırır (52). Vazodilatatör Ach infüzyonundan sonra bazı atherosklerotik arterlerde paradosal bir şekilde vazospazm görülür. NO sadece sistemik kan basıncını değil aynı zamanda beyin, böbrek, akciğer, kalp ve gastrointestinal kanal gibi özel vasküler yataklarda lokal kan akımını da regule eder. NO üretimindeki bir defekt özel organlarda vazospazma neden olabilir. Belki de NO hepatorenal sendrom, prinzmetal angina, Raynoud hastlığı veya preeklampsi ile ilgilidir. Ama NO tek vazodilatatör değildir ve diğer relaksasyon yollarındaki defektler de endoteliyal distonksiyona ve kontraktil anormalliklere neden olabilir (3).

Endotoksik şok esnasında görülen sistemik hipotansiyon aşırı NO oluşumuna bağlanmıştır. Bunun dışında aşırı miktarda NO üretiminin

olduğu hiçbir hastalık tarif edilmemiştir, ama idiopatik ortostatik hipotansiyon gibi anormal derecede düşük kan basıncının olduğu nadir vakalar NO'in aşırı yapımı ile ilgili olabilir (3).

Endotelinin (ET) her biri 21 aminoasitten oluşan üç farklı tipi vardır. ET'nin sistemik verilmesi, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile birlikte şiddetli sistemik koroner ve renal vazokonstriksiyona neden olur. NO preproendotelin sentezini inhibe ederek ET-1 salınımını baskılardır. Diğer taraftan ET-1 endotelial ET_B reseptör aktivasyonu yoluyla NO oluşumunu uyarır. ET-1 ve NO arasında en azından basal durumda vasküler tonusu regule etmek için reziprok olarak etki eden bir feedback mekanizma vardır (5, 22, 38, 53, 54).

Nitrik Oksit'in Kardiak İnotrop Ve Kronotrop İşlev Üzerine Etkisi

NO'in kalp üzerinde (-) kronotrop etkisi ve düz kas hücrelerini gevsetmesine benzer şekilde kalp kası hücresi üzerinde (-) inotropik etkisi olduğu bildirilmiştir. İzole papiller kas preparatlarında substans-P'ye yanıt olarak NO'in endokard endotelinden salınıp şu etkilere yol açtığı ifade edilmektedir; İzometrik gerim fazını kısaltır, miyokard gevşemesini hızlandırır, pik izometrik gücünü azaltır, ama güç gelişim hızını etkilemez. Aynı etkiler eksogen NO vericisi olan Na⁺ - nitroprusside ve cGMP analogları ile de gösterilmiştir. Ayrıca miyositteki Tip I NOS'in Ach'e cevabı oluşturduğu, Tip II NOS'in ise miyokard depresyonuna neden olduğu savunulmaktadır. Sonuçta NO'in hem izole miyositerde hem de multisellüler preparatlarda miyokardial cGMP'yi artırarak relaksan etkiler gösterdiği ifade edilmektedir (3,55). Son kanıtlara göre NO'in izole kardiomyositlerin kasılma gücünü doza bağlı olarak bifazik bir tarzda düzenlediği bildirilmiştir. NO'in düşük konsantrasyonlarının bir cAMP bağımlı mekanizma ile (+) inotrop etki oluşturduğu, bunun aksine NO'in yüksek konsantrasyonlarının rai kardiak miyositlerinin kontraktilitesini depresse ettiği ve bunun altında yatan en uygun mekanizmanın cGMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu olduğu ifade edilmektedir (56).

NİTRİK OKSİT'İN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Adenozin endojen bir nukleotid olup bir çok fizyolojik olayda rol alır ve kalpte (-) inotrop, kronotrop ve dromotrop etkiye neden olur. Adenozin etkisini pürijenik A₁, A₂ ve A₃ reseptörü üzerinden gösterir. Adenozin A₁-Res aktivasyonu (-) inotropik, kronotropik ve dromotropik etkiyle sonuçlanır. Adenozin A₂-Res aktivasyonu koroner ve periferik vazodilatasyon ile sonuçlanır. Adenozinin düz kaslarda A₂-Res üzerinden oluşturduğu vazodilatasyon etkide NO'in rolü olduğu bildirilmiş olup, adenozinin NO düzeyinde artış oluşturduğu ve bu artışın NOS inhibitörü L-NMA ile önlendiği gösterilmiştir. Kalkan ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada da izole sıçan atriyumunda adenozinin (-) kronotrop etkisinin NOS inhibitörü L-NAME ile anlamlı derecede azalığı saptanmış ve adenozinin oluşturduğu (-) kronotrop etkide NO'in rolü olduğu sonucuna varılmıştır (57).

Tomita ve ark. yaptığı bir çalışmada ise NO sentezinin L-NAME ile kronik inhibisyonunun ratlarda kardiyak doku ACE ekspresyonunu artırdığı ve kardiyak fibrozise

neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca spesifik bir angiotensin II tip-1 reseptör antagonisti ile tedavinin kardiyak fibrozis oluşumunu önlediği bildirilmiş ve angiotensin II tip1 reseptör yolu ile TGF- beta 1'in erken induksiyonunun bu modelde kardiyak fibrozis gelişiminde majör bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (58).

Bernstein ve ark. yaptığı bir çalışmada kalp yetmezliği esnasında plazma NO metabolitlerindeki artışın arkasındaki mekanizma araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda plazma NO metabolitlerinin (Nitrate) sol ventrikül dp/dt veya sistolik damar gerimi ile korele olmadığı, ama sol ventrikül end diastolik basıncı veya diastolik duvar gerimi ile direkt olarak korele olduğu, ayrıca kalp işi ile de tersine korele olduğu tespit edilmiştir. Plazma NO metabolitlerinin plazma kreatinin düzeyi ile direkt ilişkili olarak arttığı görülmüş ve kalp yetmezliği esnasında plazma NO metabolitlerindeki bu artışın, artmış NO yapımına değil azalan renal fonksiyona bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (59).

KAYNAKLAR

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor: *Nature* 1987 Jun 11; 327(6122):524-526.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987 Dec; 84(24):9265-9269.
3. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH: Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994; 120:227-237
4. White KA, Marletta MA: Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein: *Biochemistry*. 1992 Jul 28; 31(29): 6627-6631.
5. Ganong WF: *Tıbbi Fizyoloji*. 17. Baskı. Barış Kitabevi/ Ankara 1996: 591,724.
6. Busse R, Mulsch A: Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin: *Febs. Lett.* 1990 Jun 4 : 265 (1-2): 133-136.
7. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase: *Nature*. 1991 Jun 27 : 351 (6329): 714-718
8. Bredt DS, Ferris CD, Synder SH: Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C, and calcium/calmodulin protein kinase: identification of flavin and calmodulin binding sites: *J. Biol. Chem.* 1992 Jun 5:267(16):10976-10981
9. Kwon SN, Lee SH, Choi CS, Kho T and Lee HS: Nitric oxide generation from Streptozotocin: *Faseb J.* 1994;8: 529-533
10. Castillo L, Chapman TE, Yu YM, Ajami A., Burke JF and Young VR: Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans: *Am. J. Physiol* 1993;265 : E 532-E539.
11. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, Chapman TE: Plasma arginine, citrulline and ornithine

- kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis: Am.J Physiol 1995;268:E360-E367
- 12 Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ, Bacon EE: Changes in nitric oxide precursor L-arginine and metabolites, nitrate and nitrite with aging: Life-Sci 1994;55(24):1895-1902
 - 13 Do Rosario Caneria da Silva M., Mota Filipe H, Pinto RM, Salaverria Timotede C, et al: Nitric oxide and human thermal injury short term outcome: Burns 1998 May; 24 (3):207-212
 - 14 Blum M, Yachin T, Wollman Y, Chernihousky T, Peer G, Grosskopf I, et al: Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure: Nephron 1998; 79(3):265-268
 - 15 Hausken T, and Berstad A: Effect of glyceryl trinitrate on antral motility and symptoms in patients with functional dyspepsia: Scand J Gastroenterol 1994; 29: 23-28.
 - 16 Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M: The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor function in humans: Gastroenterology 1995 ;109: 1241-1248.
 - 17 Fiorucci S, Distrutti E, Quintieri A, Sarpi L, Spirchez Z : L- arginine/nitric oxide pathway modulates gastric motility and gallbladder emptying induced by erythromycin and liquid meal in humans: Dig. Dis. Sci. 1995 Jun;40 (6):1365-71
 - 18 Rodriguez- Membrilla A, Martinez V, Jimenez M: Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex cycle ?: Am. J. Physiol. 1995 Feb ;268 (2pt1):G207-14.
 - 19 Maczka M, Thor P, Bilski J, Konturek SJ: Nitric oxide and the interrelation between intestinal motility and pancreatic secretion in fasted and fed dogs: J. of Physiol. And Pharma. 1994 ;45(2):285-298
 - 20 Luman W, Ardill JE, Armstrong E, Smith GD, Brett L, et al: Nitric oxide and gall-bladder motor function: Aliment. Pharmacol. Ther. 1998 May;12(5):425-32.
 - 21 Ocakçioğlu B, Yavuzer S:Learning and nitric oxide: J.of Ankara Med.Sch.:1997 ;17(2):69-72.
 - 22 Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology. ninth edition. W.B.Saunders Company. 1996. Printed in the United States of America. Pennsylvania (203-204,573-74)
 - 23 Baynes J and Dominiczak MH: Medical Biochemistry : 1999 (London: 57-58.
 - 24 Tunerir B, Beşoglu Y, Yavuz T, Al-Eqaidat A: Nitrovazodilatatorların kardio pulmoner Bypass sırasında nitrik oksit-cGMP yoluna etkisi:Türk Kardio.Der.Arş.1998; 26: (9):534-537
 - 25 Angele MK, Smail N, Wang P, Cioffi WG, Bland KI,et al:L-Arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma-hemorrhage:Surgery 1998;124:394-402
 - 26 Blatter LA, Wier WG: Nitric oxide decreases $[Ca^{2+}]_i$ in vascular smooth muscle by inhibition of the calcium current: Cell-Calcium. 1994 Feb; 15(2): 122-131
 - 27 Benyo Z, Kiss G, Szabo C, Csaki C, Kovach AG: Importance of basal nitric oxide synthesis in regulation of myocardial blood flow: Cardiovasc. Res. 1991 Aug; 25 (8): 700-703.
 - 28 Sharma AC, Sam AD, Lee LY, Hales DB: Effect of NG- nitro -L-arginine methyl ester on testicular blood flow and serum steroid hormones during sepsis: Shock 1998 Jun; (6):416-421
 - 29 Horn T, Smith PM, Mc Laughlin BE, Bauce L: Nitric oxide actions in paraventricular nucleus: cardiovascular and neurochemical implications: Am. J. Physiol. 1994; 226 :R306-R313.
 - 30 Matsumura K, Tsuchihashi T, Kagiyama S, Abe I, Fujishima M: Role of nitric oxide in the nucleus of the solitary tract of rats: Brain Res. 1998 jul 6: 798 (1-2): 232-238.
 - 31 Bredt DS, Hwang PM, Synder SH: Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide: Nature 1990 Oct 25: 347(6295):768-70.
 - 32 Harada S, Tokunaga S, Momohara M, Masaki H, Tagawa T,et al: Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits: Circ.Res.1993 Mar 72(3):511-6.
 - 33 Zanzinger J, Czachurski J, and Seller H: Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide: Am. J. Physiol. 1995; 268:R958-R962.
 - 34 Sakima A, Teruya H, Yamazato M, Matayoshi R: Prolonged NOS inhibition in the brain elevates blood pressure in

- normotensive rats: Am. J. Physiol. 1998; 275: R410-R417.
- 35 Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H: NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? Circ. Res. 1992 Mar; 70(3):607-611.
- 36 Prins HA, Hovdijk AP, van Lambalgen AA, Teerlink T: Paradoxical changes in organ blood flow after arginase infusion in the non-stressed rat: Shock 1998 Jun; 9(6): 422-427
- 37 Metin S: Steptozotosin ile diyabet oluşturulmuş ratlarda arginaz aktivitesi ve ornitin düzeyindeki değişiklikler: Yüksek Lisans Tezi /Trakya Ü.Sağlık Bil. Ens. Edirne-2000 : 12-13
- 38 Luscher TF: Endogenous and exogenous nitrates and their role in myocardial ischaemia: Br. J. Clin. Pharmacol. 1992; 34 Suppl 1: 29S-35S.
- 39 Seccombe JF, Pearson PJ and Schaff HV: Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries: J. Thorac. Cardiovasc. Surg.. 1994; 107: 505-509
- 40 Ünal D: Serbest radikaller: Sendrom 1999 Mart; 11(3):68-80.
- 41 Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ: Serbest radikaller: Sendrom 1998 Mart; 10(3):85-95
- 42 Fujita S, Roerig DL, Chung WW, Bosnjak ZJ, Stowe DF: Volatile anesthetics do not alter bradykinin induced release of nitric oxide or L-citrulline in crystalloid perfused guinea pig hearts: Anesthesiology 1998 Aug; 89 (2):421-433
- 43 Akiyama K, Kimura A, Suzuki H, Takeyama Y: Production of oxidative products of nitric oxide in infarcted human heart: J. Am. Coll. Cardiol. 1998 Aug; 32 (2): 373-379
- 44 Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S: Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of atrial and venous grafts in patients after coronary bypass operations: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998 Sep.; 116 (3): 454-459
- 45 Hu L, Manning RD, Brands MV: Long-term cardiovascular role of nitric oxide in conscious rats: Hypertension 1994 Feb; 23 (2): 185-194
- 46 Matsuoka H, Nishida H, Nomura G, Van - Vliet BN: Hypertension induced by nitric oxide synthesis inhibition is renal nerve dependent: Hypertension 1994 Jun;23(6pt2):971-5.
- 47 Aksulu He, Bingöl İ, Sağmanlıgil-Özdemir H, Üstündağ B, Karataş F: Piliçlerde N^ω-nitro-L-Arginin kan basıncını etkilemeksiz plazma renin ve anjiotensin dönüştürücü (ADE) enzim etkinliğini ve noradrenalin düzeyini düşürüyor: Fizyoloji Kongre Kitabı 1999: 209
- 48 Costa MA, Balaszczuk AM, Dominguez A, Catanzaro O, Arranz C: Effects of L-NAME and L- Arg on arterial blood pressure in normotensive and hypertensive streptozotocin diabetic rats: Acta. Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam 1998; 48 (2):59-63
- 49 Ni Z, Bemanian S, Kivlighn SD, Vaziri ND: Role of endothelin and nitric oxide imbalance in the pathogenesis of hypoxia-induced arterial hypertension: Kidney. Int 1998 Jul; 54 (1): 188-92
- 50 Basavaraju SR, Jones TU: Atherosclerotic risks from chemicals: part I Toxicological observations and mechanisms of atherosclerosis. Toxicol 1998 Jul; 35 (1): 152-64
- 51 Wang BY, Singer AH, Tsao PS, Drexler H: Dietary arginine prevents atherogenesis in the coronary artery of the hypercholesterolemic rabbit: J. Am. Coll. Cardiol 1994 Feb; 23 (2): 452-8
- 52 Powell JT: Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall:
- 53 Vasc. Med. 1998; 3(1): 21-8 Ahlborg G and Lundberg JM: Nitric oxide endotelin-1 interaction in humans: J. Appl. Physiol 1997; 82(5) 1593-1600
- 54 Bolu E, Özata M, Azal Ö, Corakçı A, Gündoğan MA: Endotelin :UED 1993;3 (4): 415- 423
- 55 Grocott-Mason R, Fort S, Lewis MJ and Shah AM: Myocardial relaxant effects of exogenous nitric oxide in isolated ejecting hearts: Am. J. Physiol. 1994; 266: H 1699-H 1705
- 56 Kojda G, Kottenberg K, Stasch JP, Schröder K: Positive inotropic effect of exogenous and endogenous NO in hypertrophic rat hearts: Brit. J. of pharmacol. 1997; 122:813-820
- 57 Kalkan Ş, Tunçok Y: İzole sıçan atriyumunda adenozinin oluşturduğu negatif

- kronotrop etkide nitrik oksidin rolü:
Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Der. 1998; 12(3)
243-248
- 58 Tomita H, Egashira K, Ohara Y, Takemoto
M, Kayanagi M: Early induction of
transforming growth factor-beta via
angiotensin II type I receptors contributes to
cardiac fibrosis induced by long-term
- blockade of nitric oxide synthesis in rats:
Hypertension 1998 Aug; 32 (2): 273-279
- 59 Bernstein RD, Zhang X, Zhao G, Forfia P:
Mechanisms of nitrate accumulation in
plasma during pacing-induced heart failure
in conscious dogs: Nitric -oxide 1997 Oct;
1(5):386-396