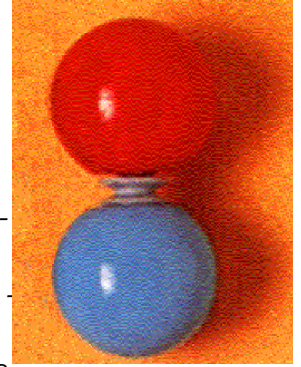


Zehirli Molekülden Haberci Maddelerin Kraliçeliğine Nitrik Oksit



Hiçbir kimyasal maddenin başına kolay kolay konmayacak bir devlet kuşu kondu nitrik oksit (NO; azot monoksit) molekülünün başına. Daha 10 yıl önce -sine değin sigara dumanı gibi çevre kirleticilerinin içindeki yüzlerce zehirli molekülden biriydi. Ozon tabakasını yıkan, kansere yol açabilen, asit yağmuru nun ön maddelerinden biri olmakla suçlanan nitrik oksit "kötü" bir gaz olarak pek de fazla dikkati çekmemişti. Böyleyken temel ve klinik tıp bilimlerinin, hatta tüm biyolojik bilimlerin gözdelelerinden biri oldu. Onu önce, saygın Science dergisi 1992'de yılın molekülü seçti, sonra da onunla ilgilenen üç bilim adamı 1998 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü kazandı. Bir radikal olan nitrik oksitin gerçekten de zararlı etkileri yok değil: Uygunsuz yerlerde ve miktarlarda bulunduğu hücrelerin yaşaması için temel biyokimyasal süreçlerden biri olan mitokondrilerdeki solunumu baskılar. Ayrıca demirsülfür içeren enzimlerle ilişkiye girerek bunların etkinliğini engeller. Öte yandan genetik yapıtaşısı olan DNA'da yıkımlara yol açar; serbest oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek biyolojik yapılar üzerinde son derece olumsuz etkileri olan ürünlerin ortaya çıkmasına ortam hazırlar; kısacası, nitrik oksit pek de masum bir molekül değil.

YAKLAŞIK 10 yıl önce, bazen gerçekten zehir etkisi gösterebilen nitrik oksidin (NO), aslında insan vücudundaki sinyal ileten temel aracı maddelerden (genel mediyatörlerden) biri olabileceği konusunda, birdenbire çok değişik disiplinlerden kaynaklanan kanıtlar ortaya konmaya başladı. 1991'den sonra neredeyse bir patlama oldu bu konuda. Yayımlanan binlerce klinik ve deneysel araştırma ile birlikte, NO'nun, kan basıncının ve sindirim sisteminin düzenlenmesinden, bakterilere karşı özgül olmayan dirence; zehirli radikallerden, karaciğerin korunmasına değin birçok alanda vazgeçilmez işlevlerinin bulunduğu saptandı. NO haberci bir molekül. İlk bakışta dikkati çeken özelliği, memelilerde biyolojik sinyal aktaran aracı bileşikler arasında hem en basit, en küçük ve en hafif molekül, hem de şimdiye kadar bilinen tek gaz olmasıdır. Bu açıdan nitrik oksitin değişik bir grup olan gaz tipi sinyal aktarıcı moleküllerden ilki olma olasılığı yüksek; çünkü kolayca ve hızla birçok hücreye ulaşıyor, sonra birden yok olabiliyor, neredeyse her hücrede sentezleniyor ve her hücrede etkileyeceği sistemler bulunuyor. Bu grupta yer alan gaz tipi araçılara "evrensel" araçılar da denebilir. Burada sözkonusu NO ile tıpta

anestezide, uyutmak ve ağrıyı azaltmak için kullanılan nitroz oksiti (N₂O; azot oksidül) karıştırmamak gerekir.

Nitrik Oksitin Öyküsü

Nitrik oksitin yeni ünvanını almasına yol açan ve bu yıl Nobel ödülü kazandıran ilk gözlemler, sinirsel bir iletişim aracısı olan asetilkolinle ilgili. Asetilkolin, hayvan deneylerinde ve dolaşımı sağlam doku modellerinde damarlarda belirgin bir gevşemeye yol açar. Bu yılki Nobel ödülünü alan Robert Furchgott, 1950'lerde değişik kimyasal maddelerin damar duvarındaki etkilerini değerlendirmek istiyor. Bunun için tavşan aortasından (kalpten çıkan ana atardamarından) bir şerit çıkarıp, denenecek değişik sıvı ortamlarda bu düzeneğin kasılma derecelerini ölçerken, ilginç bir gözlemlerle karşılaşılıyor. O zamana değin damarları gevşettiği bilinen asetilkolinin, tavşan aortasının kasılmasına neden olduğunu gözlemliyor. Nedenini açıklayamamakla birlikte bu gözlemlerini 1953 yılında yayımladı. 25 yıl sonra, 1978'de aynı modeli başka amaçlarla denerken, laboratuvar teknisyeninin bir yanlışlığı sonucunda, şaşırtıcı bir gözlem yaptı: Asetilkolin ve benzerleri bu kez -olması beklediği gibi- damarı gevşetiyordu! Haftalarca süren heye-

canlı denemelerin sonunda gözlemler arasındaki farkın, damarların iç yüzeyini oluşturan endotel denilen hücrelerin olup olmamasına bağlı olduğu anlaşıldı. Eski, orijinal deney modelinde, damar duvarını kesip yayarken iç yüzey ve onunla birlikte endotel hücreleri de sıyrılıp gidiyordu. Damarın kasılıp gevşemesini sağlayan, damar duvarının orta kesimini oluşturan düz kas demetleri olduğu halde, endotelin bu etkiyi yönlendirmesi ancak aradaki bilgi iletişimini sağlayan bir aracı maddeyle olabilirdi. Endotelli ve endotelsiz damarların "sandöviçlendiği" çalışmalarla, gerçekten hem asetilkolinin etkisi, hem de değişik uyarılarla endotelden çok kısa ömürlü bir maddenin salgılandığı ve bu maddeyle damar kaslarının gevşemek üzere uyarıldığı anlaşıldı. Bu bulgular Furchgott ve Zawadzki tarafından ilk kez 1980'de bilim dünyasının öncü dergilerinden *Nature*'da yayımlanan bir yazıda ("The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine") araştırmacılara iletilmiş ve endotele bağımlı damar gevşemesi olgusu kavramı ortaya atıldı.

Öte yandan, bu yıl verilen Nobel ödülünü paylaşan Ferid Murad 1979'da damar duvarından elde edilmiş düz kas hücrelerinin, nitroprusit



Damarlar burada olduğu gibi uyarılar sonucu genişleyip büzülürler.

ya da gliseriltrinitrat gibi nitrodilatörlerce gevşetilmesi sırasında, hücre içindeki siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin arttığını göstermişti. Furchgott, bu bilgilere dayanarak endotelden kaynaklanan aracı madde nin kas hücresindeki etkisini buradaki "guanil siklaz" adlı bir enzim aracılığıyla cGMP düzeyini yükselterek yapabileceği varsayımını ortaya attı. Bu varsayım 1983 yılında Murad ve çalışma arkadaşlarınınca deneysel modellerle doğrulandı.

1983'te endotel kökenli damar gevşetici madde (Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF) adı verilen bu gizemli molekülün kimliği onlarca, belki yüzlerce laboratuvar peşinde koşmasına karşın, daha dört yıl kararlıkta kalacaktı.

İki farmakolog, Ferid Murad ve Nobel ödülünün üçüncü ortağı Louis Ignarro, nitrodilatatörlerle ve nitrik oksitle çalışırken, bu maddelerin cGMP ile ilişkili olarak düz kasları gevşettiği bulgularına rastlayınca EDRF'nin gizemi de çözülecekti. Nitekim 1986'daki bir sempozyumda birbirinden bağımsız olarak hem Furchgott hem de Ignarro ve ekibi, EDRF'nin nitrik oksit olduğunu bildiren birer bildiri sundular. 1987 ve 1988'de, bu gevşemeyi sağlayan aracının nitrik oksit olduğu konusundaki kanıtlara ve senteziyle ilgili ayrıntılara, İngiltere'deki Wellcome araştırma laboratuvarından Palmer ve Moncada

ekibinin önemli katkıları oldu. Nitrik oksiti sentezleyen enzim çeşitleri tanımlandı, bu enzimlerin özgül ya da genel bir şekilde engellenmesiyle kan basıncının yükseltilebileceği anlaşıldı. Buna ek olarak, nitrik oksitin başka dokularda da sentezlendiği ve farklı birçok etkinlikte anahtar rol oynadığı anlaşıldı.

Bugün artık endotel kaynaklı nitrik oksitin, hem hayvanlarda hem de insanlarda, sürekli bir damar gevşetici etki yaparak, damarın duvar gerginliğinin fizyolojik düzenleyicisi olduğu ortaya konmuştur. Yine bugün, birçok hücre tipinin nitrik oksit sentezlediğini ve nitrik oksitin damar direncinin yanı sıra bir aracı madde olarak sinir iletimi, bağışıklık, direnç ve hücreler arası bağın düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda birincil görevi olduğunu da anlamış bulunuyoruz. Nitrik oksitin işbaşında olduğu bazı dokular, damar duvarı, beyin, bağışıklık sistemi, karaciğer, pankreas, uterus, periferik sinirler, akciğerlerdir.

Oluşumu

Paramanyetik serbest bir radikal olan NO, birçok hücrede bir aminoasit olan L-arginin'in nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile terminal guanidin grubunun NO'ya çevirilmesi ile üretilir

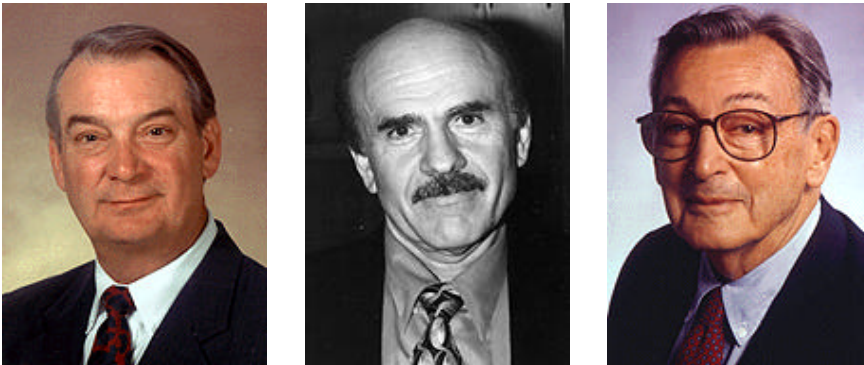


Bu tepkime, moleküler oksijen ve kofaktör olarak NADPH gerektirir.

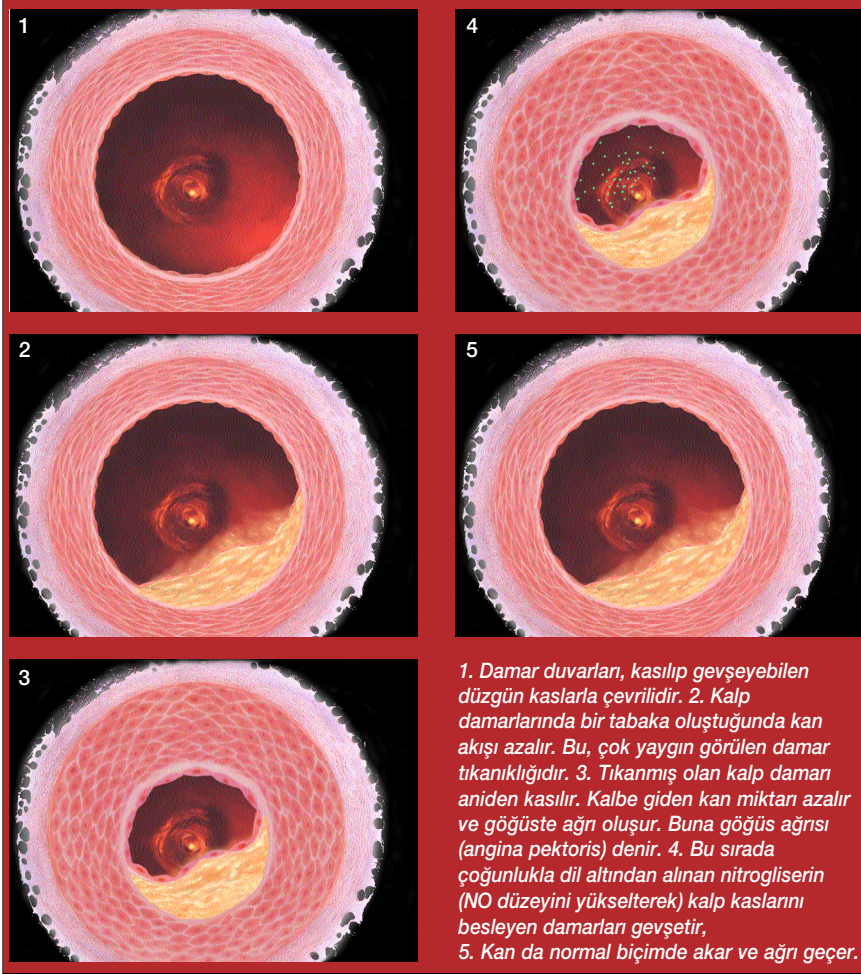
NO'nun ortaya çıktıktan (ve işlevini yerine getirdikten) sonra birkaç saniyelik yarıömrü vardır ve hızla, hemoglobinin, metilen mavisi ve süperoksit anyonu tarafından nötralize edilir; ya da yaklaşık 10 saniye içerisinde nitrat ve nitritlere dönüştürülür. Farklı bazal aktivite düzeyleri ve kofaktör gereksinimleri olan birden çok NOS'ın olduğu bulunmuştur. Bunların içinde iki ana enzim tipi tanımlanmıştır:

1. Temel NO-Sentaz (eNOS): Bu enzim, hücre içinde sürekli var olan ve damar özgeginliği ile sinir iletimi gibi "ince işler" için, aralıklarla ve çok küçük miktarlarda nitrik oksit üretir. Örnek olarak, sinir ve endotel hücreleri, endokard, miyokard ve trombositlerde bulunur; kofaktör olarak kalsiyuma ve kalmoduline bağımlıdır ve hücre içi kalsiyum düzeyini yükselten agonistlere yanıt verir. Kalsiyum yükselmesi kalmodulinin NOS'a bağlanmasını uyarır ve anında pikomol düzeylerinde nitrik oksit sentezlenir; kalsiyum bağlayan maddeler ve kalmodulin inhibitörleriyle, bu yolla sağlanan nitrik oksit sentezi önlenir. Esas olarak hücreler arası ve hücre içi iletişimin fizyolojik aracısıdır; eNOS'un sinir sistemine özgül tipi, nNOS olarak adlandırılır.

2. Uyarılabilen NOS (iNOS): Başka hücreliler tarafından, daha zaman alıcı bir biçimde (transkripsiyon düzeyinde) ve daha uzun süreli uyarılıp, büyük miktarlarda (diğerinden en az 1000 kat daha fazla) nitrik oksit üreten, kalsiyumdan bağımsız bir sistemdir. Endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, makrofaj (bir savunma hücresi), nötrofil, kalp kası ve endokard hücrelerinde gösterilmiştir. Prototip makrofajlardır. Burada sitokin uyarısı sonucunda, birkaç saat sonra başlayan ve günler süresince nanomol düzeylerinde süren NO sentezi söz konusudur. Sitokinler tarafından aktive edilmiş makrofajların tükettiği L-arginininin 1/3'ü NO üretmek için kulla-



1998 Tıp Ödülü alan araştırmacılar. Soldan sağa Ferid Murad, Louis J. Ignarro ve Robert Furchgott



1. Damar duvarları, kasılıp gevşeyebilen düzgün kaslarla çevrilidir. 2. Kalp damarlarında bir tabaka oluştuğunda kan akışı azalır. Bu, çok yaygın görülen damar tıkanıklığıdır. 3. Tıkanmış olan kalp damarı aniden kasılır. Kalbe giden kan miktarı azalır ve göğüs ağrısı oluşur. Buna göğüs ağrısı (angina pectoris) denir. 4. Bu sırada çoğunlukla dil altından alınan nitrogliserin (NO düzeyini yükselterek) kalp kaslarını besleyen damarları gevşetir, 5. Kan da normal biçimde akar ve ağrı geçer.

nılmaktadır. Sentez uyarısı, esas olarak endotoksin ve sitokinler (IL-1, TNF, IF-) tarafından yapılır; bazı hücrelerde sentez IL-8, IL-10, TGF- gibi maddelerce yavaşlatılabilir; glukokortikoidlerle enzimin uyarılması önlenir.

Bu iki enzimin genleri 1992 yılında klonlanmıştır. Her iki enzimatik sistem L-NG-Monometil-Arginin (L-NMMA), L-NG-Nitro-Arginin-Metilester (L-NAME) ya da L-NG-Nitro-Arginin (L-NNA) gibi, L-Arg analogları tarafından yarışma türünde inhibe edilebilir. Bu enzim izoformları aynı hücrede birlikte bulunabilirler. Örneğin:

1. Endotel hücresi nitrik oksit üretimi açısından TNF- ile uzun süreli uyarılırken bir kalsiyum agonisti olan bradikinin ile de kısa süreli uyarılabilir.

2. Sinir hücreleri ve makrofajlar TNF- ya da LPS ile uyarılırsa, indüklenebilen NOS aktif hale gelirken temel NOS 'ın mesajcı RNA'sı baskılanır. Transkripsiyon denetlemesi sırasında ters işleyen bir kontrol mekanizması gösterilmiştir.

Sentezlenen ya da ortamda bulunan (1) NO miktarı ve (2) NO sentezi süresinin uzunluğu, NO etkisinin fizyolojik ya da patolojik olmasını belirleyebilir. Normal fizyolojik ortamda sürekli, küçük miktarlarda NO guanilat siklazın uyarılması, hücre içindeki cGMP düzeyinin artması, kan damarlarının gevşemesi, trombositlerin yapışmasının engellenmesi, iyon kanallarının açılması ve kapanması gibi etkileri sağlar. Patolojik olarak büyük miktarlarda, sürekli NO üretimi hücre solunumu, enerji üretimi ve hücre çoğalmasıyla ilişkili demire bağımlı enzimlerin edilginleşmesine yol açar.

Etkileri

1. Kalp Damar Sistemi

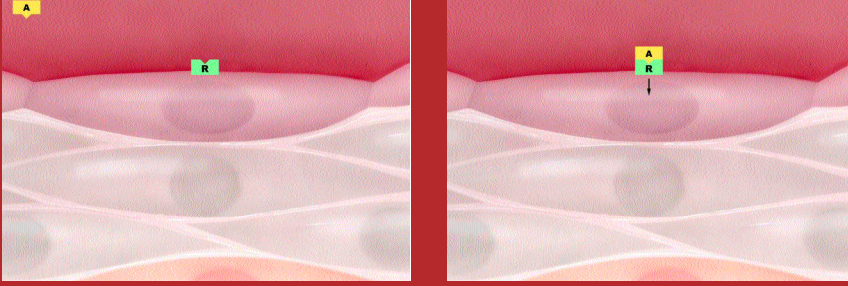
Asetilkolin ve bradikinin, histamin, adenin nükleotidleri gibi maddeler, endotel hücresindeki bir reseptörü etkileyerek, NO salımına neden olur. Bu da düz kas hücresindeki cGMP düzeyini artırarak hücrenin gevşemesini ve sonuçta damarın genişlemesini sağlar. Endotel hücrelerinden NO salımı-

na, GTP-ilişkili proteinler (G proteinleri) tarafından reseptör-NOS ilişkisi kurularak aracılık yapılır. Nitratların kalp ağrısı (angina pectoris) ve yüksek tansiyonun tedavisi için kullanımları 1856'ya değin uzanmaktadır. Bugün dışarıdan verilen nitratların da yukarıdaki yöntemle, cGMP düzeyini yükselterek, etki gösterdiklerini biliyoruz. Normal damar gerginliği, endotel kökenli gevşeticilerin (NO, prostasiklin gibi) ve damar daraltıcı etmenlerin (örneğin endotelin) ortak etkisiyle oluşur. Fizyolojik ortamda esas belirleyici olan, NO etkisindeki gevşemedir. Yüksek tansiyon, vazospazm, hatta damar sertliği oluşumunda NO ile ilişkili mekanizmalar suçlanmaktadır. Tansiyon ve kolesterol yüksekliğinde ortaya çıkan ateroskleroz hastalığında arter duvarına salınan nitrik oksit düzeyi, sentez azlığından ya da yıkım fazlalığından dolayı azalmıştır. Bu durumda, kalbi besleyen damarlardaki daralma ya da egzersiz ve stres karşısında genişleyememe, koroner kalp hastalığı ve miyokard infarktüsüne yol açabilmektedir.

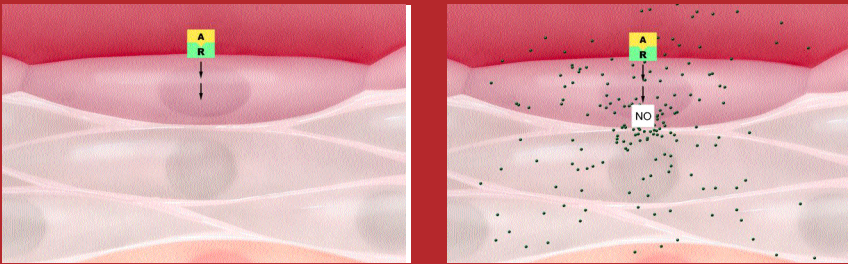
Ağır enfeksiyonlarda, "bakterilerin kana karıştığı" sepsis dediğimiz hastalık tablosunda, kalp-damar sisteminde gözlenen küçük damarlardaki geçirgenliğin artması, sistemik damar direncinin düşmesi, katekolamin denilen, damar duvarlarını kasan maddelere yanıtızlık, ve sonuçta düzeltilemeyen, yaşamı tehdit eden kan basıncı düşüklüğü şeklindeki değişikliklerin önemli bir kısmı, aşırı nitrik oksit sentezine bağlanabilmektedir. Sepsisteki hastalar idrarlarıyla daha fazla NO₃⁻ atarlar. 1991 yılında, sistemik damar direnci düşük olan septik hastalarda hem endotoksin hem de serum NO₃⁻ düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

1992 yılında Kilbourn, deney hayvanlarına L-arginin'in NG türevlerini vermekle, sepsiste artıkları bilinen LPS, TNF ya da IL-2 maddelerinin dışarıdan verilmesiyle oluşturulan kan basıncı düşüklüğünün azaltılabildiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada, farelerde LPS ile oluşturulan şok tablosunda L-arginin benzerlerinin verilmesinin, aynı zamanda damar kasıcı ilaçlara cevapsızlığı da düzelttiği bulunmuştur. Hücre kültüründeki endotel, düz kas hücreleri, ya da izole atar

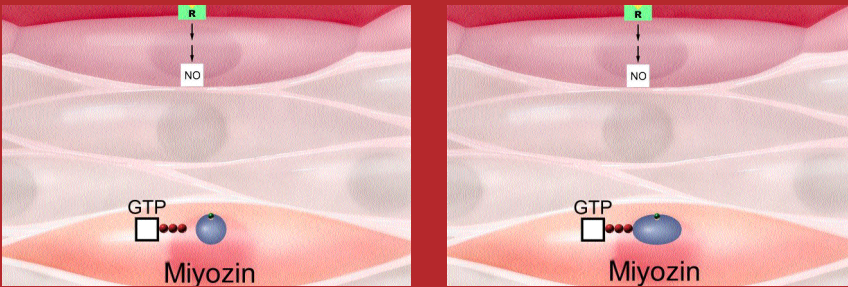
1998 Nobel Tıp ödülü alan araştırmacılar, nitrogliserinin nasıl etki ettiğini açıkladılar. Nitrogliserin damar kaslarına gevşemesi için bir sinyal yollar. Sinyali kaslara ileten aracı molekül ise nitrik oksittir. Normalde kan hücreleri nitrik oksiti kan akışını ve basıncını kontrol etmek için üretirler. Nitrik oksit ayrıca beyinde ve bağışıklık sisteminde de bir aracı molekül olarak işlev görür. Nitrik oksit gibi bir gazın hücreler arası iletişimde aracılık edebileceği olgusu çok yeni bir kavramdır.



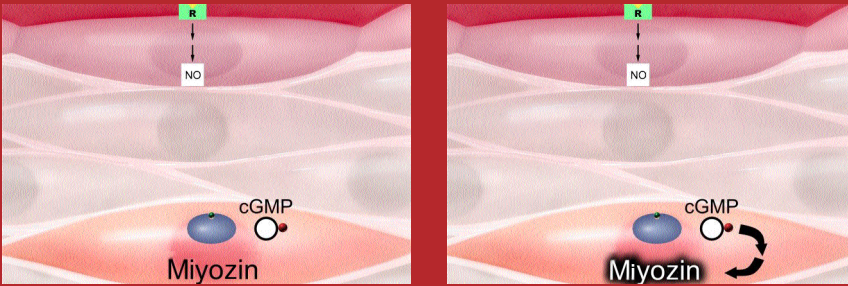
Sinir iletilicileri ve hormonlar gibi sinyal oluşturan moleküller kanda bulunur ve endotele etki eder. Şekilde A'nın simgelediği sinyal oluşturan molekül, endotelin yüzeyinde R reseptörüne bağlanıyor.



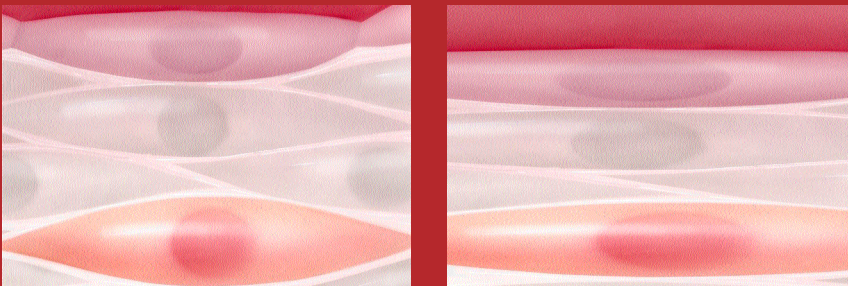
A ile R etkileşimi endotel hareketine geçiriyor. Endotel buna yanıt olarak nitrik oksit üretiyor. Noktalarla simgelenen bu gaz, hücre çeperlerinden kana ve damar çeperine ulaşıyor.



Nitrik oksit moleküllerinden bazıları endotelden damar düz kas hücrelerine geliyor. Hücreye girerek guanidil siklaz (GTP) adlı enzime bağlanır. Böylece enzim etkin hale geçer.



Guanidil siklaz etkinleşince cGMP üretmeye başlar. cGMP bir dizi tepkimeyle miyozini etkinleştirir. Miyozin kas hücrelerinin kasılıp gevşemesi için önemli bir bileşendir.



Miyozin etkinleştiğinde kas hücreleri gevşer. Şekilde bir daralma biçiminde görülüyor.

ve toplar damarlarda, endotoksin, IL-1 ve TNF, uyarılabilir NO sentaz ortaya çıkışını artırmaktadır. Bu ön bilgilerin ışığında, septik şoktaki tedaviye yanıt vermeyen derin hipotansiyonun kontrolsüz nitrik oksit fazlalığına bağlı olabileceği düşünülmüş ve gerçekten de, birbirinden bağımsız iki ayrı merkezde, 1991 yılında ümitsiz durumdaki iki ayrı hastada bir NO inhibitörü (L-NMMA) kullanılıp, kan basıncındaki düşüklüğün düzeltilebildiği, kan basıncının katekolaminlere yanıt verebilir hale gelebildiği, ve bu yolla sepsisin tedavisinde zaman kazanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu inhibisyon yöntemi özgül olmadığından yan etkileri bulunmaktadır ve bu nedenle de bugüne dek klinik tedavide henüz yer almamaktadır. Nitrik oksitin şokta gözlenen başka bir etkisi, antioksidan etkinliği sayesinde, enflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan süperoksitle karşı karaciğeri korumasıdır.

2. Sinir Sistemi

Nitrik oksitin nörokimyasal sisteminin önemli bir parçası olduğu kesindir. Beyinde, öğrenme ve anımsama konusunda belki de uzun süredir aranan maddenin NO olduğu düşünülmektedir. Öğrenmenin ve belleğin hücresel temellerini açıklayan kuramlardan birisi, bu gelişme için, uyarıcı ve uyarılan sinir hücrelerinin, yani presinaptik ve postsinaptik hücrelerin arasındaki bağlantının güçlendirilmesinin sağlanması biçimindedir. Bunu yerine getirmenin bir yolu, uzun süreli güçlendirme (Long-term potentiation, LTP) denilen süreçtir. Bu kurama göre, yineleyen uyarılar halinde postsinaptik hücreler ikinci ve üçüncü kez aynı uyarıyı aldıklarında, her defasında daha güçlü olarak yanıt vermektedirler. Bu mekanizmanın çalışması için kuramsal olarak bir geribeslemeli aracının işin içinde olması, ve sinir birleşiminden geriye doğru yönelerek, birinci hücreden nörotransmitter salınımını kolaylaştırması ve güçlendirmesi gerekmektedir. Böyle bir aracı maddenin hücreden hücreye, ne bir salgı sistemine ne de reseptör mekanizmasına bağımlı olmadan, kolayca geçip etki göstermesi gerekiyordu. Yani neredeyse NO tarif ediliyordu. Bu da, hem farelerin beyinlerindeki hipokampus bölgesindeki sinir hücrelerinde nitrik oksit sentezi inhibe edilerek

LTP'nin önlenemediği, hem de canlı sıçanlarda beyin içine nitrik oksit inhibitörleri verilerek öğrenme işlevinin önlenemediği gösterilerek kanıtlandı.

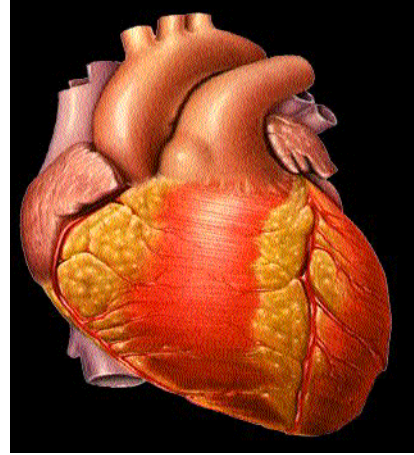
Bir felç (inme) halinde, NOS içeren hücreler, büyük olasılıkla bir aşırı uyarılma sonucu zehirli etkiye yol açabilecek miktarda nitrik oksit salıp komşu hücreleri öldürmektedirler; bununla birlikte kendilerine birşey olmamaktadır. Deney hayvanlarında ve doku kültürlerinde nitrik oksit inhibitörleri bu hasarı önemli oranda azaltabilmektedirler. Nitrik oksit, bugüne kadar bilinenlerden çok farklı bir sinirsel aracıdır. Normalde, bir sinir hücresinin aktif hale gelmesiyle özel depo kabarcıklarından bir aracı madde sinir hücrelerinin arasındaki aralığa dökülür ve bu da alıcı hücrede bir uyarıya neden olur. Nitrik oksitin ise bu anlamda ne özel depolanma olanakları ne de özel salım mekanizmaları gösterilebilmiştir; gerektiği yerde ve gerektiği zamanda sentezlenip, üretildiği hücreden basitçe dışarıya çıkabilir. Diğer bir farkı şudur: Aracı maddelerden çoğu, aminoasitler ya da birtakım peptitlerden oluşmuştur. Bunlar da alıcı hücre yüzeyindeki özel reseptörler (bağlantı noktaları) ile ilişkilidir. Nitrik oksitin ise özel reseptörleri yoktur. Görünmez bir hayalet gibi hücre zarlarından geçer ve çevrede bulunan, ulaşabileceği her türlü hücreye girerek sitoplazmanın derinliklerindeki enzimleri uyarak mesajını iletir.

Bu sinirsel aracı mekanizmaların somut, kanıtlanmış bir örneği, erkekte, cinsel uyarının penis ereksiyonunu sağlaması arasındaki ilişkidir. Bu işlevde rolü olan kasık bölgesindeki sinir-

ler, beyinden aldıkları uyarının sonucunda, buna yanıt olarak nitrik oksit sentezlerler. NO da gerekli bölgelerde damar gevşemesini sağlayarak ereksiyona neden olur. NO sentezinin bloke edilmesiyle de ereksiyon önlenir. Bu bilginin klinik uygulamalara ve ilaçlara yansımaya tanık olmaktadır.

NO akciğerler ve bağırsaklarda da nörotransmitter olarak görev yapar. Mide-bağırsak kanalının dalga şeklindeki kasılması ve gevşemesi işlevinin gevşeme aşamasında nitrik oksitin rol aldığı gösterilmiştir. Bebeklerde görülen, infantil hipertrofik pilor stenozu denilen, mide boşalmasını engelleyen ve kusmalara yol açan kas kasılmasının da NO yoksunluğu sonucunda da olduğu gösterilmiştir.

3. Tümör ve Yabancı Hücrelere Karşı Savunma Sistemleri



DNA sentezleyenler dahil bazı enzimlerdeki duyarlı demir gruplarını bağlayarak büyümeyi sağlayan anahtar metabolik yolların blokajını ve oksijen ile birleşip güçlü hücrel toksinler olan hidroksil radikali ve azotdioksit ortaya çıkararak, hücrelerin doğrudan öldürülmesini sağlaması nedeniyle, NO doğrudan bir birincil savunma sistemi olarak kabul edilebilir.

4. Özgül Olmayan Bağışık Yanıt ve Mikroplara Karşı Etkiler

Enfeksiyonlarda vücutta üretimleri artan sitokinlerce etkinleştirilmesi hücrelerden L-argininden nitrik oksit üretilmesi ve mikroplara karşı etkinlik arasında yakın ilişki vardır. Farelerde karın içine bazı mikropların verilmesinden sonra NO₃⁻ idrarla çok fazla atılır; en yüksek değere de 8 ila 10. günler arasında ulaşır. Bu da bu bakterilerin yaptığı bilinen makrofaj uyarısı ile aynı döneme rastlar. Bu uyarılmış fare-

lerin karın zarı makrofajları, L-arginin olamayan ortamlarda ya da L-NMMA varlığında üretilirse, hem nitrik oksit sentezleme özelliklerini, hem de bakteriyel hücreyi öldürme yeteneklerini yitirirler. Eğer uyarılmış farelere L-NMMA verilirse, bu durumda da idrardaki NO₃⁻ atılımı azalır. Sıtma dahil birçok parazit enfeksiyonunda da nitrik oksitin hem koruyucu hem de bazı durumlarda zararlı etkileri üzerine yayınlar yapılmıştır. Uyarılabilir nitrik oksit yolunun sitokinlerle aktivasyonu, birçok bakterinin yaşaması ve çoğalması üzerinde önemli inhibitör etki gösterir.

NO, bağışıklık sisteminin vücuda zarar verdiği değişik otoimmün hastalıklarda da gündeme gelmektedir. Lupus, romatoid artrit, osteoartrit gibi vaskülit ve romatizmal hastalıklarda nitrik oksitin vücutta aşırı miktarda üretildiği saptanmıştır. Hastaların hem idrarlarında hem de eklem sıvılarında yüksek nitrit düzeyleri bulunmaktadır. Bunların makrofaj, eklem yüzeyi ve kırık hücrelerinden kaynaklandığı bulunmuştur. Bu bulgulara yönelik yeni ilaç tedavileri geliştirilmektedir.

Görüldüğü gibi nitrik oksit, genel bir aracı molekül olarak, sağlıklı organizmanın değişik işlevlerinde ve birçok hastalık durumunda şu ya da bu şekilde karşımıza çıkmaktadır. Nitrik oksitle bu karşılaşmalarımızın gittikçe artacağını söylemek kehanet değildir. Bundan sonra önemli olan, bu bilgi birikiminin sağlıklı ve daha az hastaliksız yaşamaya yansıtılması olacaktır.

Metin Çakmakçı

Prof. Dr., HÜ Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Seçilmiş Kaynaklar

- Anggard E: Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199.
- Cannon RO: Role of nitric oxide in cardiovascular disease. *Clinical Chem* 1998; 44: 1809.
- Clancy RM, Amin AR, Abramson SB: The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1141.
- Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373.
- Furchgott RF: The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J Amer Med Assoc* 1996; 276: 1186.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265.
- Koshland DE: Nitric oxide: the molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
- Murad F, Arnold WP, Mittal CK, Braughler JM: Properties and regulation of guanylate cyclase and some proposed functions of cyclic GMP. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1979; 11: 175.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524.
- Quyyumi AA: Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32S.
- Schilling J, Çakmakçı M, Battig U, Geroulanos S: A new approach in the treatment of hypotension in human septic shock by NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of the nitric oxide synthetase. *Intensive Care Med* 1993; 19: 227.

Nitrik Oksitin Bazı Özellikleri

Biyolojik olarak aktif olan metabolitlerin en küçüklerinden biridir.

Her yerde ve her zaman var olabilen, birkaç saniye yarı ömürlü, gaz yapısında bir moleküldür.

Bir eşsiz elektronun olması nedeniyle başka moleküllerle güçlü reaksiyonlara girebilen serbest bir radikaldir.

Düşük molekül ağırlığı ve lipofilik yapısı nedeniyle kolay ve hızlı bir şekilde ökaryotik hücre zarlarından ve prokaryotik hücre duvarlarından geçebilir.

Hemen her hücre tarafından üretilebilir, her hücre üzerinde fizyolojik ve/veya patolojik etkinlik gösterir.