

NİTRİK OKSİT, DONÖRLERİ VE İNHİBİTÖRLERİ

Dr. A. Gökhan AKKAN

1976 Moncada

1980 Furchgott ve Zawadzki (1998
Nobel Tıp Ödülü)

EDRF = Endothelium- derived relaxing
factor

1987 EDRF = NO

Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) İzoformları

1. NOS I (cNOS) Kalsiyum bağımlı
2. NOS III (eNOS) Kalsiyum bağımlı
3. NOS II (iNOS) İndüklenebilir

NO'nun İnaktivasyonu

- **NO**; Hem, serbest radikaller ve süperoksit tarafından hızla yıkılır.
- $t_{1/2} = 6- 50$ san. (yer ve türe göre)
- Süperoksit Dizmutaz (SOD) gibi süperoksit anyon süpürücüler NO'nun yıkımını yavaşlatıp etkisini potansiyalize ederler

NO Salivericiler

- Asetilkolin
- Histamin
- Serotonin
- Vazopresin
- ATP, ADP
- Bradikinin
- Prostaglandin
- İnsülin
- Klonidin
- α_2 - uyarıcılar

NO'nun vasküler etkileri

- NO, damar düz kasında "**Guanilat Siklazi**" aktive ederek **cGMP** düzeyini arttırır >>>>>>> **Gevşeme**
- Ayrıca intraselüler **C++** düzeyini ve miyozin hafif zincirin defosforilasyonunu azaltarak gevşemeye katkıda bulunur.
- Endotel yüzeyindeki adezyon (yapışma) moleküllerinin ekspresyonunu **inhibe** ederek endoteli korur.

NO'nun aterosklerozdaki rolü

- Hiperkolestroleminde vasküler plak oluşumu, endotel hasarına dolayısıyla NO oluşumunda azalmaya yol açar,
- NO “antiproliferatif” etki ile ateroskleroz gelişmesini önleyebilir,
- NO, antioksidan etkiyle LDL oksidasyonunu bloke eder, damar duvarında plak oluşumunu önleyebilir

NO'nun trombositler üzerine etkisi

- NO, cGMP aracılığıyla trombositlerin hem agregasyonunu hem de adezyonunu inhibe ederek trombus oluşumunu engeller,
- Trombus oluşmuş ise, vazodilatasyonla lokal homeostaza katkıda bulunur
- Plazminojene etki yapıp fibrinolizi arttırır,
- Bu etkilerinde prostasiklin ile sinerjistik etki yapar

NO'nun hamilelik hipertansiyonundaki rolü

- **Preeklamsi**, maternal ve perinatal mortalite ile morbiditenin en önemli nedenidir,
Preeklamside : genel vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı, azalmış plazma hacmi, DİK (dissemine=yaygın intravasküler koagülasyon), organ perfüzyonunda azalma, proteinüri, intrauterin büyüme, KC disfonksiyonu...
- Kombine NO + Prostasiklin yetmezliği belirtileri,
- "Düşük doz aspirin + L- arjinin " denenmekte

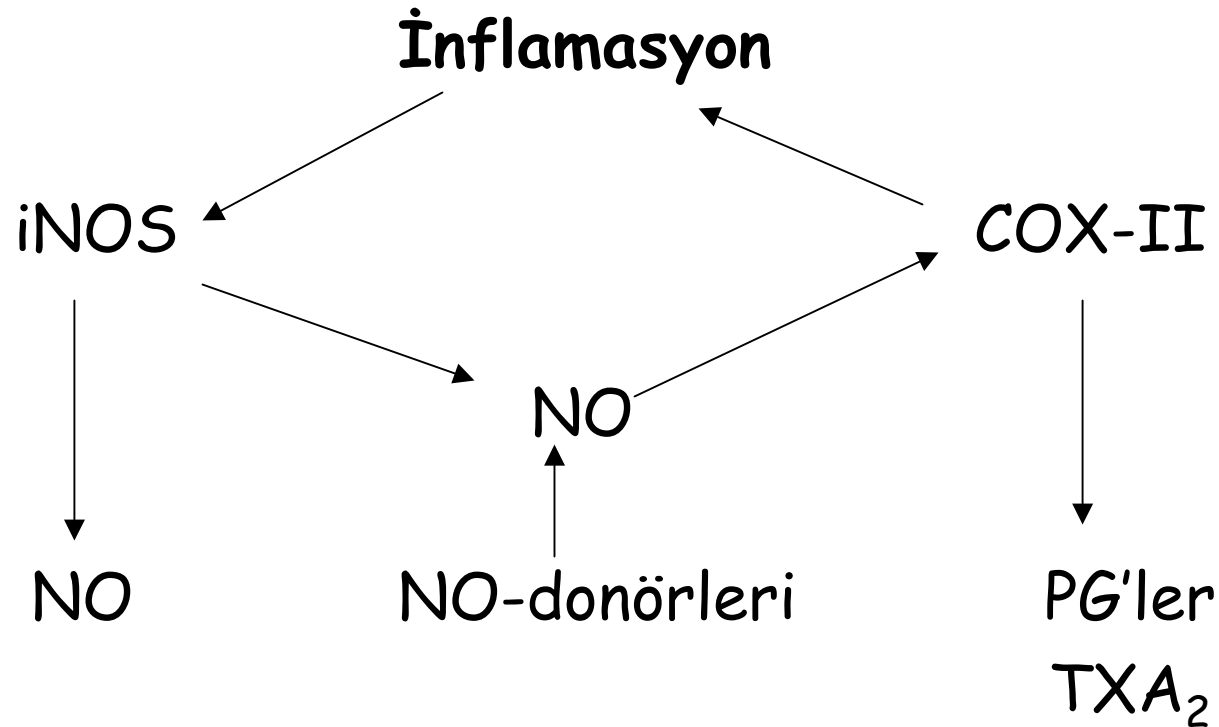
NO'nun solunum sistemi hastalıklarındaki rolü

- Pulmoner hipertansiyonu ve akut respiratuvar distres sendromlu (ARDS) yenidoğanlara inhalasyonla verilen NO, pulmoner arter basıncını azaltır ve kan oksijenasyonunu arttırır,
- Havayolu düz kaslarını gevşeterek hem yeni doğan hem de erişkin akut respiratuvar distres sendromunda yararlı olur (denenmekte)

NO'nun septik şoktaki rolü

- Gram(-) bakteriyel infeksiyonlarda, bakteri hücre duvarının polisakkarit komponentleri iNOS'u uyararak aşırı NO yapımına bağlı şiddetli hipotansiyon, şok ve ölüme neden olabilir,
- NOS inhibitörleri hipotansiyonu geri döndürebilir,
- Metilen mavisi nitrik oksidin etkisini engelleyebilir,
- Halen kesin bulgu ve korelasyon bulunamamıştır.

NO'nun inflamasyondaki rolü-1



NO'nun inflamasyondaki rolü-2

- NOS inhibitörleri doza- bağı olarak inflamasyondaki ödem ve vasküler permeabilite artışını önler,
- L- arjinin (NO) artriti kötüleştirirken, NOS inhibitörleri bunu önleyebilir. Artritli hastaların sinoviyal sıvılarında peroksinitrit artışı bildirilmiştir,
- NO, COX-II enzimini de aktive ederek inflamatuvar prostaglandinlerin sentezini artırarak olaya katkıda bulunur.

NO'nun organ transplantasyonundaki rolü

- Organ naklinin takiben, hızlanmış greft ateroskleroza ölüme veya retransplantasyona yol açar,
- L- arjinin (NO) ateroskleroza azaltarak, ve trombosit ile nötrofil adezyon önleyerek de sitoprotektif etki yapar,
- Öte yandan aşırı NO, iNOS'un ekspresyonunu arttırarak organ rejeksiyonuna neden olabilir

NO'nun SSS'deki rolü

- Beyinde Nitroerjik sistem ortaya konulmuştur,
- NO, beyinde nörotransmitter olarak görev yapabilir, SSS'de hedef hücreleri pre ve postsinaptik sinir terminalleridir.
- Postsinaptik sentez edilip salınan NO presinaptik uçtan girerek GC'yi aktive eder, cGMP artar, bu da transmitter salınımını arttırır,
- Yüksek NO, retinada fotoreseptör hasarı yapar,
- cGMP'nin epileptik nöbetlerde rolü vardır.

NO'nun Periferik SS'deki rolü

- NANK yolaklarda NO salındığı ve mediyatör olarak rol oynadığı gösterilmiştir,
- Penil ereksiyonun NANK'tan salınan NO aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. NO, Corpus Cavernosum'daki düz kasları gevşetir,
- Viagra (sildenafil), cGMP'yi parçalayan "fosfodiesteraz-5" inhibitörüdür,
- Empotansta nitrogliserin krem ve paç'leri denenmekte

NO donörleri / İnhibitörleri

NO donörleri	NOS İnhibitörleri	Guanilat siklaz İnhibi.
<ul style="list-style-type: none">•L- arjinin•Nitrogliserin•Sildenafil•Na- nitroprusid	<ul style="list-style-type: none">•L- NAME•L- NMMA	<ul style="list-style-type: none">•Metilen mavisi