

Nitrik Oksit'in Vasküler Hastalıklarındaki Yeri ve Önemi

Bülent Erkek, Zeki Acun, İskender Alaçayır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

İnsanda damar endoteli oldukça büyük ve yaygın bir organ olarak değerlendirilebilir. Endotelin birçok işlevinden biri de vasküler tonusun düzenlenmesine olan katkısıdır. 1980 yılında yapılan bir çalışmada tavşan torasik aortasında asetilkolinin gerçekleştirdiği gevşemenin endotele bağımlı olduğunu göstermişler ve ilk kez endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endothelium Derived Relaxing Factor)'ün varlığını ileri sürmüşlerdir. 1986 yılında bağımsız iki çalışmacı EDRF'nin nitrik oksit (NO) olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Damar hasarında NO'nun koruyucu bir etkisi vardır ve ven greftlerinde NO sentetaz aktivitesi ya yoktur ya da azalmıştır. Sonuç olarak bir NO donörünün lokal uygulanması bilimsel öneme sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, vasküler hastalıklar, ven greftleri.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF NITRIC OXIDE IN VASCULAR DISEASE

Vascular endothelium is a great and a widespread organ in Human. Regulization of vascular tonus is one of the functions of vascular endothelium. In 1980 it was shown that, the relaxation of rabbit aorta by acetylcholine depends on the vascular endothelium and the first time it suggested that, there was an endothelium derived relaxing factor (EDRF). In 1986 two independent investigators suggested that, EDRF could be nitric oxide (NO). NO has a protective effect on the vascular damage. There isn't any NO synthetase or very little amount of NO synthetase in venous grafts. Using a NO donor locally may have a scientific importance.

Key Words: Nitric oxide, vascular disease, venous grafts.

İnsanda 1,5-2,0 kg ve yaklaşık 400 m² olan damar endoteli oldukça büyük ve yaygın bir organ olarak değerlendirilebilir (1). Geniş bir etki yelpazesine sahip olan endotel bu etkisini kana ve damar düz kas hücrelerine gönderdiği mediatörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir (1). Endotelin birçok işlevinden birisi de vasküler tonusun düzenlenmesine olan katkısıdır. 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki, in vitro düzenekte tavşan torasik aortasında asetilkolinin gerçekleştirdiği gevşemenin endotele bağımlı olduğunu göstermişler ve ilk kez endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endothelium Derived Relaxing Factor)'ün varlığını ileri sürmüşlerdir (2). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda endotele bağlı gevşemenin asetilkolin'den başka adenin nükleotidler, trombin, P maddesi, kalsiyum iyonoforu A23187 ve bradikinin gibi maddelerle de gerçekleştiği gösterilmiştir. Buna karşın nitrovazodilatörler, atriyel natriüretik faktör, α -adrenerjik agonistler ve prostasiklinler ise

endotel bağımsız mekanizmalarla gevşeme yapmaktadırlar (3,4). EDRF üzerinde yapılan çalışmalar kullanılan deneysel tekniğe bağlı olarak EDRF yarı-ömrünün birkaç saniye ile 1,5 dakika arasında değiştiğini (4), hemoglobin ve metilen mavisi ile inhibe olduğunu (5) ve etkisini çözünebilir guanilat siklazı uyarak intrasellüler siklik guanidin monofosfat (GMP) düzeyini artırarak gerçekleştirdiğini göstermiştir (6). Nitrik Oksit (NO) süperoksit anyonu ile yıkılmakta ve bu yıkım süperoksit dismutaz enzimi tarafından engellenmektedir (7). Ayrıca EDRF'nin trombosit adezyonu ve agregasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmalardan elde edilen ipuçları ile ilk kez 1986 yılında Furchgott ve ondan bağımsız olarak Ignaro (9). EDRF'nin nitrik oksit (NO) olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı yıl içinde de Palmer ve ark. NO'nun EDRF'nin daha evvel saptanan özelliklerinin hemen tamamını taşıdığını göstermişlerdir (10).

NO, Nitrik oksit sentetaz (NOS) ismi verilen

HASTANE PERSONELİNİN SAĞLIĞINA GÜVENCE

YENİ

Fraxiparine®

NADROPARİN KALSİYUM



ENJEKTÖRÜ GÜVENLİK SİSTEMİ
TEK
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLI
HEPARİN

ÜN BİLGİSİ

İçerir: Heparin glikozaminoglikan fraksiyonları 0,3 ml (tek doz) 7.500 AXa İCU (2850 IU AXa) 0,4 ml (tek doz) 10.000 AXa İCU (3800 IU AXa), 0,6 ml (dereceli enjektör) 10.000 AXa İCU (5700 IU AXa) Farmakolojik özellikleri: Fraxiparine, heparin tipi yeni jenerasyon antitrombotik ilaçların ilkidir. Tromboembolik bozuklukların profilaksisi ve tedavisinde kullanılan Fraxiparine, subkütan yolla uygulanır. Fraxiparine, düşük molekül ağırlıklı (4500 dalton) heparindir. Faktör Xa aktivitesini inhibe etmesi güçlüdür, kanın pıhtılaşma aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi ise, fraksiyonlanmamış heparinin aksine çok düşüktür. Anti-Xa ile antitrombin aktiviteleri arasındaki in vitro oranı Fraxiparine 4'ten fazladır, oysa fraksiyonlanmamış heparinde bu oran sadece 1'dir. Farmakokinetik özellikleri: Fraxiparine'in farmakokinetiği anti-Xa aktivitesinin ölçümü ile tayin edilmiştir. Subkütan uygulanan Fraxiparine'in anti-Xa aktivitesi hızla başlar ve yaklaşık 3,5 saatte maksimum düzeye ulaşır. Fraxiparine'in eliminasyonu yavaş olup, anti-Xa aktivitesi uzun süreli ve 18 saat sonunda dahi kaydedilebilir düzeydedir. Endikasyonları: - Genel cerrahi ve ortopedik ameliyatlarda trombo-emboli riskine karşı profilaktik olarak vaterin ven trombozları ile pulmoner embolilerin tedavisinde ve hemodiyaliz sırasında pıhtı oluşmasını önlemede endikedir. İlaça aşırı duyarlılık, akut bakteriyel enfeksiyon, trombositopeni ve Fraxiparine varlığında in vitro agregasyon testinin pozitif olması, kontrol edilemeyen aktif kanama durumları (dissemine intravasküler koagülasyon), aktif gastro-duodenal ülser, bazı serebro-vasküler hemorajik durumları. Yan etkileri: Nadir vakalarda, özellikle konjonktivada oluşan kanamalar, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, enjeksiyon yerinde küçük ve cilt nekrozu bildirilmiştir. Bu durumda tedavi durdurulmalıdır. Uyarıları: Kas içine uygulanmaz, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, arteriyel hipertansiyonda, geçirilmiş sindirim sistemi ülserlerinde ve koryoretininin damar hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır. Fraxiparine plasentaya ve anne sütüne düşük düzeyde geçer, ancak kesinlikle gerekmedikçe gebelerde kullanılmamalıdır. Şırınga ampuller bir kez kullanıma mahsustur. İlaç etkileşimleri: Fraxiparine, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, salisilatlar, oral antikoagülanlar, trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar veya plazma genişleticiler (dekstran gibi) ile birlikte uygulanırken kanama riskini artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Doz aşımı: Protamin hidroklorür veya protamin sülfat intravenöz verildiğinde Fraxiparine'in düşük antikoagülan etkisini nötralize eder. 1 IU protamin HCl, 4 AXa İCU Fraxiparine'i nötralize eder. Orneğin 0,6 ml protamin (625 antiheparin ünitesi: AHU) 0,1 ml, 2500 AXa İCU Fraxiparine'i nötralize eder. Ticari şekli : 0,3 ml, 2 enjektör (3.923.000 TL.) 0,4 ml, 2 enjektör (4.030.000 TL.) 0,6 ml 2 enjektör (7.251.000 TL.) / Nisan 1999 fiyatları ile.

sanofi

Sanofi Doğu İlaç A.Ş.

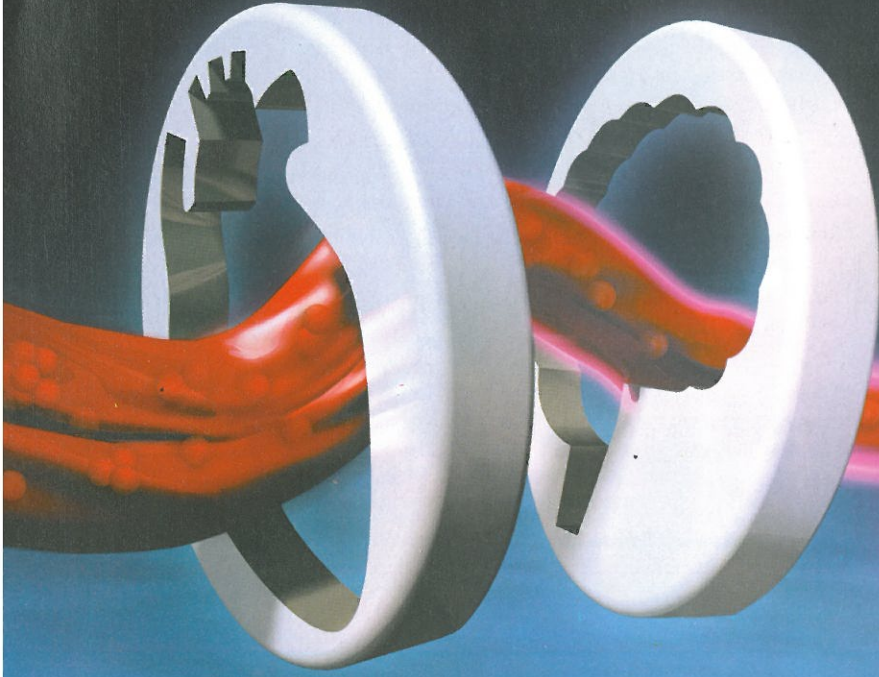
Koreşhitleri Cad. Yzb.Kaya Aldoğan Sk. No:13 Zincirlikuyu 80600 İSTANBUL

Tel: 0212 274 30 52/8 Hattı Fax: 0212 274 30 45

Plavix

klopidogrel 75 mg

Hayatın doğal akışı!



- Plavix, gelişmiş bir ADP reseptör antagonistidir.¹
- Plavix'in etkinliği, geçirilmiş MI, iskemik inme ya da tanısı konulmuş PVH bulunan 19.185 hastada kanıtlanmıştır.²
- Daha fazla hastayı MI, iskemik inme ve vasküler ölümden korur.
- Plavix üstün bir güvenlik profiline sahiptir.²
- Günde tek doz ile kullanımı kolaydır.

75 mg
günde tek doz



PROSPEKTÜS BİLGİSİ [çerçesi: Her bir tablette klopidogrel hidroklorür 75 mg (75 mg klopidogrel baza eşdeğeri), boyar maddeler (titan dioksit, kırmızı demir oksit). Far. özellikleri: Klopidogrel, trombosit agregasyonunun spesifik ve potens bir inhibitörüdür. Semptomatik aterosklerotik hastalığı olan hastalarda iskemik vasküler olayların önlenmesi için kullanılan Plavix, oral yoldan uygulanmaktadır. Adenozin difosfatı (ADP) trombosit üzerindeki reseptörüne bağlanmasını irreversibl olarak inhibe eden Plavix, bu yolla trombosit glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımı aktivasyonunu ve bunun sonucu olarak trombosit agregasyonunu inhibe eder. Farmakokinetik özellikleri: Oral yoldan uygulandıktan sonra hızla absorbe olur ve 1 saat içinde plazma düzeyine ulaşır. Dolayısıyla plazma metabolizması enzimasyon yoluyla etkiler ve etkilerinin uygulanmalarından sonra 8 saatte, Enst. Semptomatik aterosklerotik hastalıklı kişilerin olan hastalarda vasküler iskemik olayların önlenmesi. Kullanım şekli ve dozu: Yaşlı hastalar için günde 75 mg'lık tek bir doz, 18 yaş altı hastalarda güvenliliği ve etkinliği tespit edilememiştir. Kontraindikasyonları: İlaçın bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık, peptik ülser ve intrakraniyal hemorajik aktif patolojik kanamalar. Yan etkileri: Nadiren gastrointestinal hemorajik, intrakraniyal hemorajik, düşük oranda gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, dispepsi, gastrit, konstipasyon). Nötropeni ve trombositopeni insidansında artış ile ilişkili bulunmamıştır, hafif ve geçici nitelikte döküntüler görülmüştür. Uyarılar: Travma, cerrahi ya da diğer gırtlak yaraları nedeniyle kanama eğilimi artmış olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Elektif cerrahi operasyondan 7 gün önce kesilmelidir (antiagregan etki istenmiyorsa). Kanama olasılığı ciddi karaciğer hasarlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. İlaç Etkileşimleri: Aspirinin kolajen uyarımlı trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini potansiyalize eder. Nitrogliserin, fenobarbital, simetidin, digoksin, teofilin, diüretikler, beta blokörler, ACE inhibitörleri, kalp yavaşlatıcıları, kolesterol düşürücü ilaçlar, koroner vazodilatörler, antiplateletler ile birlikte uygulandığında önemli bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Hapsetin ve warfarin ile kullanımı konusunda dikkat olunmalıdır. NSAİİ ile gastrik kanama riski artabilir. Doz ayarı: Sağlıklı deneklerde 600 mg (8 tablete eşdeğer) Plavix tek doz oral yolla verildiğinde herhangi bir advers etki bildirilmemiştir. 17 oranında ıstıyıcı süresi, günde 75 mg ile tedavide tipik olarak gözlenen kanama süresi ile aynıdır. Ticari takdim şekli: Blister ambalajında 28 film tablet, Perakende Satış Fiyatı: 38.479.000 TL (2000). Üretim Yeri: Sanofi Winthrop Industrie 1, Rue De La Vierge B.P. 599 33440 Ambares-Franks. Plavix® Tablet Sanofi ve Bristol-Myers Squibb tarafından birlikte geliştirilmiştir. Reçete ile satılır.

Kaynaklar:

1. Herbert JM et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. Cardiovasc Drug Rev 1993; 11(2):180-198
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348: 1601-1609.

ve iki farklı tipi bulunan bir enzim tarafından sentezlenmektedir (11). Bunlardan birincisi yapısal ve fizyolojik olaylarda NO salınımından sorumludur. Diğer NOS ise Sitokinler tarafından indüklenmekte ve immünolojik cevabın bir parçası olarak NO salınımını sağlamaktadır (11).

Yapısal Nitrik Oksit Sentetaz :

1- Vasküler Yatak:

Vasküler yatakta NO oluşumu için devamlı bir L-arjinin kullanımı olmakta ve bu kan akımının ve basıncının regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (12). Diğer faktörlerin yanı sıra NO salınımı, damarlardaki atımsal akma ve yırtılma gerilimine bağlıdır ve diğer endotele bağımlı damar gevşeticiler ile artmaktadır (13). Ayrıca NO sentezinin inhibisyonundan sonra sağlanan kan basıncındaki kayda değer artış, NO salınımının endojen bir nitrodamar-gevşetici sistem olduğu yolundaki görüşü desteklemektedir ve sodyum nitroprussid (SNP) ve gliseril trinitrat (GTN) gibi maddeler uzun yıllardır klinik kullanımdadırlar ve onlarda bu etkiyi taklit etmektedirler.12

2- Trombositler :

Trombositler de NO oluşturabilirler ve bu trombosit agregasyonunun ayarlanmasında negatif geri-itelem (feedback) görevi görür (14). Kollojen tarafından oluşturulan agregasyon, intraplatelet siklik GMP düzeyindeki artışla birlikte görülürken, siklik AMP düzeyinde artış görülmez (12). Trombosit sitozolünde L-arjinin'den NO oluşumu, serbest Ca^{+2} konsantrasyonuna bağımlıdır. Burdan da anlaşılacağı gibi trombositlerdeki NO sentetaz da vasküler endoteldeki gibi Ca^{+2} bağımlıdır (12).

Damar duvarında NO oluşumundaki herhangi bir bozukluk sadece damar kasılmasına yolaçmaz, aynı zamanda trombosit adezyonunu ve agregasyonunu artırır ve sonuç olarak salgılanan damar kasıcı maddeler vazospazma olan yatkınlığı daha da artırır. In-vitro olarak agregasyon sırasında salgılanan trombosit ürünleri, de-endotelize edilmiş köpek koroner arter halkalarında kasılmaya neden olurken, endoteli olan düzenekte gevşemeye yol açmaktadır. 12 Ayrıca, ateroskleroz ve diabet' te görüldüğü gibi NO üretimindeki azalma trombositlerin artmış adezyonuna sebep olmakta ve anjioplasti girişimlerinden sonra bazen görülebilen restenozlarda NO' daki eksiklik rol oynamaktadır (12).

3- Sinir Sistemi :

İlk kez 1977'de, fare serebral korteksinde

NO'nin çözünebilir guanilat siklazı stimüle ettiği gösterilmiştir (12). Aynı yıl içinde, fare beyininde çözünebilir fraksiyonunun, çözünebilir guanilat siklazı aktive eden ve hemoglobin ile inhibe olan düşük moleküler ağırlıklı bir madde içerdiği bulunmuştur (12). 1982 yılında ise beyinde çözünebilir guanilat siklazın endojen aktivatörünün L-arjinin olduğu saptanmıştır (12).

Farelerde, NADPH varlığında sinaptozomal sitozola L-arjinin eklenmesi, NO ve sitrülline oluşumuna yol açmakta ve çözünebilir guanilat siklazı indüklemektedir. Bütün bu çalışmalar fare beyininde de NO sentetaz enzimi bulunduğunu göstermiştir. Bu enzim de serbest Ca^{+2} konsantrasyonuna bağımlıdır. Vasküler endotel ve trombositlerde olduğu gibi intrasellüler Ca^{+2} düzeyindeki artış NO sentezinin stimülasyonunda fizyolojik bir mekanizma olarak görev yapmaktadır (12).

İNDÜKLENEBİLİR NİTRİK OKSİT SENTETAZ :

1. Makrofajlar:

Memeli hücrelerinde NO'nin L-arjinin'den sentezlendiğinin gösterilmesinden sonra üç grup makrofajlarda oluşan NO_2^- ve NO_3^- 'ün prekürsörünün L-arjinin' den oluşan NO olduğunu göstermiştir.

Makrofajlardaki NO sentetaz, endotel hücrelerindeki, trombositlerdeki ve beyindeki NO sentetazdan farklıdır. Çünkü ne makrofaj hücre kültürlerinde ne de taze izole edilmiş makrofajlarda, NO sentetaz bulunamamıştır. Bu enzimin ekspresyonu için protein sentezine ihtiyaç duyulmaktadır (11,12).

Bu enzim L-arjinine ve NADPH'a gerek duyarırken, Ca^{+2} enzim aktivitesi için gerekli değildir, enzim aktivitesi Mg^{+2} ile artarken bu kation NO oluşumu için vazgeçilmez değildir.

2. Nötrofil:

1988'de fare periton nötrofil hücrelerinin vasküler düz kas hücrelerini gevşeten ve bu dokuda siklik GMP seviyesini arttıran bir faktör salgıladığı bulundu (15). Daha sonra insan nötrofillerinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve bu etkinin trombositlerdeki siklik GMP seviyesindeki artış ile sağlandığı gösterildi (11,12). Uyarılmış insan nötrofillerinden salgılanan bu EDRF benzeri faktörün kimliği NO olarak aydınlatıldı (16).

3. Diğer hücreler ve dokular :

Kuppfer hücrelerinde de, makrofajlardaki gibi indüklenabilir NO sentetaz olduğu ve bu hücre-

lerin, hepatositlerle birlikte kültür edildiğinde ve ortamda L-arjinin varlığında, hepatositlerin total protein sentezinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğu bulundu (17). İndüksiyonu için birkaç saatte gerek duyulan bu etki sonunda, hem Kupffer hücrelerinde ve hem de hepatositlerde NO_2^- ve NO_3^- ve sitrülline oluşumu görülmektedir (12). Bu gözlemin hemen ardından aktive Kupffer hücrelerinden hazırlanan preparatın hepatositlerde NO oluşumunu uyardığı bulundu. Bütün bu çalışmalar gösterdi ki herhangi bir septik uyarı veya inflamasyon kupffer hücrelerini aktive etmekte ve bunun sonucunda hem kendileri NO oluşturmakta ve hem de komşu hepatositlerin NO oluşturmalarını indüklemektedir (12). Oluşan NO'nın major etkisi sitotoksitesidir çünkü hepatosit protein sentezini azaltmaktadır (12). Hepatositlerde ve akciğerde endotoksinlerin NO sentetazı indüklediği in vivo olarak da gösterilmiştir (12). Bütün bu çalışmaların aksine Kuo ve Abe fare hepatositlerinde sitokine bağımlı NO sentezinin transkripsiyonel mekanizmalarla hepatosit redükte glutation mekanizmasını regüle ettiğini göstermiştir ki, glutation bilindiği gibi hepatositlerdeki serbest radikal detoksifikasyonundan sorumlu olan major non-protein bir tioldür (18).

Endotelden köken alan NO böbrek içinde de tonik olarak salgılanmaktadır. Ve NO böbrekteki hemodinamiğin sağlanmasında ve ekskresyon fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bradikinin ve asetilkolin NO sentezini artırarak renal vazodilatasyona sebep olmakta ve bu da diürez ve natriürez' i artırmaktadır (19).

VASKÜLER HASTALIKLAR VE NO:

Endotelin vasküler tonus ayarlanmasındaki öneminin anlaşılmasından önce bile, deneysel olarak ateroskleroz oluşturulmuş hayvanların damarlarında beklenmedik vazomotor cevapların alındığı bilinmekteydi (20). Hiperkolesterolemik tavşanlardan ve dietle oluşturulan ateroskleroz bulunan maymunlardan alınan damarlarda asetilkolin, trombin ve kalsiyum ionaforu A 23187'na karşı anormal damar gevşemesi görülmüştür. Buna karşın direkt olarak vasküler düz kas hücrelerini etkileyen nitrogliserin veya sodyum nitroprussi de karşı cevap etkilenmemektedir. Hiperkolesterolemi küçük damarlarda gözle görülür morfolojik değişiklik yapmaksızın vasküler fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır. Birçok açıdan bu fonksiyonel bozukluk büyük damarlarda görülenden çok daha önemlidir.

Vazomosyonun Regülasyonundaki Bozukluk Sadece Deneysel Hayvanlarda Değil Aynı Zamanda Ateroskleroz ve Hiperlipidemisi Olan İnsanlarda Da Vardır:

Deneysel hayvanlardaki gözlemlerden hemen sonra insanlardaki aterosklerotik koroner arterlerin de asetilkolin enjekte edildiğinde gevşemeden daha çok kasılarak cevap verdiği gösterildi (20). Daha sonra yapılan çalışmalarda asetilkoline vasküler cevap ile plazma kolesterol seviyesi arasında güçlü bir bağlantı olduğu anlaşıldı. Plazma kolesterol seviyesi 180-200 mg/dl'yi geçtiğinde asetilkoline vazokonstriksiyon cevabı görülürken, 180 mg/dl'den az kolesterol seviyesinde vazodilatasyon olmaktadır (20).

Asimetrik dimetilarginine (ADMA) nitrik oksit sentetazın endojen inhibitörüdür ve hiperkolesterolemide yükselir. Hiperkolesterolemik insanlarda ADMA mononükleer hücre adezyonunu artırır (21).

Hiperkolesterolemi İnsan Koroner ve Ön Kol Mikrodolaşımını Da Etkilemektedir:

Dirençli damarlarda, hiperkolesteroleminin etkilerini araştırmak için araştırmacılar insan koroner dolaşımındaki akımı doppler ile ön kol dolaşımını ise pletismografi ile değerlendirmişlerdir. Aynı hayvan deneylerinde olduğu gibi, ön koldaki ve koronerdeki dolaşımdaki endotele bağlı artış, hiperkolesterolemisi ve aterosklerozu olan insanlarda bozulmuştur (20,22).

Ateroskleroz ve Hiperkolesterolemide Endotele Bağımlı Damar Gevşemesinin Bozulmasından Sorumlu Muhtemel Mekanizmalar:

a) Substrattaki eksiklik (L-arjinin eksikliği):

Birçok çalışma hem hiperkolesterolemik hem de normal insanlarda L-arjinin'in asetilkoline verilen vazodilatasyon cevabında iyileşme yaptığını göstermiştir (20). Bu çalışmaların çoğunda, bu iyileşmenin hiperkolesterolemik şahıslarda daha fazla olduğu üzerinde durulmaktadır. Buradan çıkartılacak "hiperkolesterolemide L-arjinin eksikliği gelişmektedir" sonucu oldukça şüphelidir. Çünkü L-arjinin için NO sentetaz enziminin km'si (maksimum enzim aktivitesinin yarısındaki substrat konsantrasyonu) 5 mikromoldür oysa ki endotel içindeki L-arjinin konsantrasyonu ise 500 ile 800 mikromoldür. Sonuç olarak L-arjinin eksikliğin gelişmesi için L-arjinin konsantrasyonunun normalin yüzde birine düşmesi gerekir (20). Ayrıca L-arjinin birçok hücre içi olayında rol oynamaktadır ve bu kadar düşük L-arjinin konsantrasyonunda hücrenin sağ kalması mümkün değildir (20).

b) Membran Sinyalindeki Bozulma:

Kalsiyum iyonoforu olan A23187'ye karşı endotel bağımlı gelişmede ne aterosklerotik insanlarda ne de hiperkolesterolemik tavşanlarda bir bozukluk rapor edilmemiştir (20). Kalsiyum iyonoforu NO salınımını reseptör aktivasyonuna gerek olmaksızın sadece hücre içine Ca^{++} girişini artırarak sağlamaktadır. Buradan anlaşılabileceği gibi endotel fonksiyonlarındaki bozukluk, membran reseptörlerindeki veya reseptör tarafından aktive edilen sinyal mekanizmalarındaki değişikliklere bağlı olabilir. Bununla beraber bu değişiklikler evrensel değildir (20,23).

c) NO sentetaz enzimindeki veya kofaktöründeki bozukluklar:

Erken ateroskleroza olan deney hayvanlarında, damarlarında artmış NO sentetaz tarafından sentezlenen nitrosil ürünlerinin gösterilmesi şaşırtıcıdır. Bunlar çoğunlukla vazoinaktif ürünler olarak salgılanır ki bunların en önemlisi NO'nin oksidatif metaboliti olan nitritlerdir. Son zamanlarda immün boyama ve in-situ hibridizasyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, aterosklerotik lezyonlardaki neointalarda bol miktarda indüklenebilir özellikte nöronal NO sentetaz izoformunun bulunduğu gösterilmiştir. Endotel NO sentetaz için boyalar kullanılarak yapılan çalışmalar aterosklerotik lezyonlar üzerindeki endotelde bu enzimin bulunduğunu fakat oldukça ilerlemiş lezyonlarda bu enzimin azaldığını göstermiştir. Sonuç olarak aterosklerotik lezyonlarda enzim izoformlarının dağılımı değişmiştir. Son çalışmalar ise oksitlenmiş LDL'nin NO sentetaz üretimini, hem RNA transkripsiyonunu azaltarak hem de mRNA yıkılımını artırarak düşürdüğünü göstermiştir (20,24,25,26,27).

d) NO'nin süperoksit ile yıkımı:

Daha öncede belirtildiği gibi kolesterol ile beslenen tavşanlarda NO üretimi normale oranla şaşırtıcı bir şekilde artmıştır, fakat bu NO vazoinaktif durumda salınmaktadır. Daha sonraki çalışmalar, süperoksit dismutaz'ın kolesterol ile beslenen tavşanlarda, asetil kolin ve A23187 (kalsiyum iyonoforu)na karşı endotel bağımlı gevşemede iyileşme sağladığını ortaya çıkardı. 20 4-6 hafta kolesterol ile beslenen tavşanların aortik segmentlerinde süperoksitin direkt ölçümü, kontrol damarlara oranla burada radikal üretiminin 3 kat daha fazla olduğunu gösterdi. Bu radikalın kaynağı vasküler düz kaslarından çok endotelin kendisidir. Belkide, en azından hiperkolesteroleminin ilk safhalarında NO üretimi değişmezken, endoteli terkedmeden süperoksit radikali tarafından yıkılmaktadır. Süperoksit ve NO

radikali arasındaki bu ilişki önemlidir çünkü peroksinitrit üretimine yol açmaktadır. Bu oldukça reaktif bir moleküldür ve membran harabiyetine ve LDL oksidasyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, NO'nin süperoksit ile yıkımı sadece vazomotor kontrolü bozmakla kalmaz aynı zamanda aterosklerotik olayın da ilerlemesini sağlar.

Hiperkolesteroleminin Tedavisi Damar Hareketlerinin Endotelial Kontrolünü İyileştirebilir.

Maymunlarda, ateroskleroz 18 ay süren yüksek kolesterol diyeti ile oluşturulup daha sonra bu hayvanlar 18 ay normal diyetle beslenmişlerdir. Kolesterol ile ortaya çıkan aterosklerotik lezyonlar insanlardakinin benzeridir; kalınlaşmış intima da inflamatuvar hücreler ve lipitle dolu köpük hücreleri bulunur. 18 aylık regresyon diyetinden sonra, intima normal damarlarla karşılaştırıldığında oldukça kalın olarak kalmıştır (20). Aterosklerozun regresyonundan sonra sonuç olarak endotel ile altındaki düz kasları ayıran uzaklık artmıştır (20). EDRF'nin bu uzaklıktan difüz edebilmesi oldukça zor olarak düşünülürken, bu damarlarda endotel bağımlı gevşemenin tamamen normale döndüğü görülmüştür (20).

Jeremy RW ve ark. ile Wang RX ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmalarda, diyetle alınan L-arjininin inen aortada ateroskleroza önlediğini ve dirençli arterlerde endotel bağımlı damar gevşemesini koruduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber, L-arjininin insanlardaki aterosklerozun önlenmesinde uzun dönem etkileri sınırlıdır (28,29).

DIABETES MELLİTUS VE NO

Birçok çalışma, diabetli hayvanlarda ve insanlarda azalmış endotele bağımlı vazodilatasyon varlığını göstermiştir.

Deneysel DM'da erken safhada fonksiyon için reseptörlere bağımlı olan ADP ve asetilkoline karşı cevapta selektif bir endotelial disfonksiyon mevcuttur. Kalsiyum iyonoforu A23187 ve ve nitrovazodilatatörlere karşı cevap korunmuştur. Bu bulgular, diabetin reseptör stimülasyonunu etkilediği veya bu stimülasyon ile başlayan hücre içi kalsiyumundaki artışı bozduğu şeklinde yorumlanabilir (30).

Ciddi diabetik ratlarda, nitrovazodilatatörlere yanıt da azalmıştır. Uzun süreli diabetik hastalarda da nitrovazodilatatörlere azalmış ön kol gevşeme cevabı görülür (30). Sonuç olarak bu hastalardaki endotel bağımlı gevşemedeki azalmanın nedeni endotelden salgılanan NO'ya karşı azalmış cevaptır. NO'ya karşı azalmış cevabın nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, bel-

ki de endotelden salgılanan NO'nin artmış yıkıcıdır. Süperoksit dismutaz gibi serbest radikal yok edicileri endotel bağlı gevşemedeki bozukluğu düzeltebilir veya önleyebilir. Bu olayda birçok serbest radikal rol oynamaktadır (30,31,32).

Diabetes Mellitusda Endotel Disfonksiyonunun Patogenezi:

Tip1 diabetik hayvanlarda gözlenen erken dönem vasküler disfonksiyon insülin tedavisi ile önlenilmektedir. Ayrıca, diabetik tavşanlarda görülen anormal endotel fonksiyonu, normal arterlerde glukoz ile muamele sonrası ortaya çıkabilmektedir. Glukozun bu etkileri hem zamana hem de konsantrasyona bağlıdır. Fakat ne yazık ki, hipergliseminin nasıl hücrel disfonksiyona neden olduğu henüz anlaşılamamıştır. Diabetik hücre sinyal mekanizmasındaki bozukluklar, diabetteki erken patolojiler olabilir, çünkü benzer değişiklikler invitro olarak normal arterler glukozla karşılaştırıldığında da görülmektedir. Hücre sinyal mekanizmasındaki bozukluk glukozdan diaçilgliserolün direkt sentezine bağlıdır. Diaçilgliserol, proteinkinaz C ve forbol esterlerini aktive ederek anormal endotel bağımlı gevşemeye neden olur (30).

Anormal endotel hücre fonksiyonlarında glukoz metabolizmasındaki alternatif yollar sorumlu olabilir. Yüksek konsantrasyondaki glukoz metabolize olduğunda, bu glukozun üçte biri aldoz redüktaz yoluyla ile metabolize olur ve glukoz ilk olarak sorbitole daha sonra fruktza çevrilir. Bu yolğun önemi, aldoz redüktaz inhibitörlerinin hiperglisemi ve diabet ile oluşturulan endotel hücre disfonksiyonunu önlemesinden sonra anlaşılmıştır. Bu yoluyla ile metabolizma: 1) hücrelere osmotik yük getiren sorbitolün birikiminden 2) hücre haberleşmesinde önemli olan myo-inositolün azalmasından 3) kofaktör NADPH'in fazla kullanımından sorumludur (30).

HİPERTANSİYON VE NO

İnsanlarda hipertansiyonda, asetikoline karşı önkolda vazodilatör cevapta azalma vardır (30). Endotele bağımlı gevşeme mekanizmasındaki bozukluğa ait ipuçları o kadar fazladır ki, hipertansiyonun oluşmasında endotele bağlı gevşemedeki bozulmanın etiyolojik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Gerçekte, hipertansif hastalarda 5 yıllık antihipertansif tedaviye ve kan basıncının normale dönmüş olmasına rağmen asetilkolin tarafından oluşturulan gevşemedeki bozukluk devam etmektedir. Bütün bu deliller endotel fonksiyon bozukluğunun

hipertansiyonda primer etiyolojik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. Bunun en açık örneği spesifik NO sentetaz inhibitörlerinin infüzyonunda, infüzyon sürdüğü sürece hipertansiyonun ortaya çıkmasıdır (30).

Hipertansiyonda azalmış vazodilatör cevap mekanizmasının altında yatan patolojinin, NO'nun azalmış salınımından mı, artmış yıkımından mı, yoksa NO'ya cevap azalmasından mı kaynaklandığı halen kesin olarak aydınlatılamamıştır (30).

Hipertansiyonda Endotel Disfonksiyonunun Patogenezi:

Hipertansiyonda endotel disfonksiyonunun hipertansiyonun nedeni mi olduğu yoksa hipertansiyonun mu endotel disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (30). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki fiziksel kuvvetlerle endotel fonksiyonları değiştirilebilmektedir ve bu da arterlerin artmış yırtılma ve basınç kuvvetlerine kronik maruz kalması endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır şeklindeki hipotezi desteklemektedir (30). Plateletlerden köken alan büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörleri de hipertansiyondaki arter duvarı düz kas hipertrofisinden sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler plateletlerden, endotel hücrelerinden veya düz kasların kendisinden köken almaktadır ve büyüme faktörlerine endotelin kendisi cevap vermektedir. Rat aortası ve domuz koroner arteri gibi bazı büyük arterler plateletlerden köken alan büyüme faktörüne karşı endotelial reseptörler bulundurlar ve bu reseptörler NO salınımını regüle eder. Sonuç olarak, hipertansiyonda endotel hücre fonksiyonunda görülen değişiklikler büyüme faktörlerine karşı verilen parakrin ve otokrin cevaplar sonucu ortaya çıkıyor olabilir (30).

İnsan idrarında ve plazmasında son zamanlarda endojen NO sentetaz inhibitörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu maddeler akut böbrek yetmezliğinde hastanın plazmasında biriktiği için, bu durumda ortaya çıkan NO sentezindeki inhibisyon böbrek yetmezliğindeki hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır (33).

TARTIŞMA

NO'nun damar cerrahi girişimlerinde klinik kullanımı ile ilgili yayın henüz olmamakla beraber, bu konuda yapılmış çalışmalar ve NO'nun klinik kullanıma geçirilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur.

Ven greftlerinin arteriyel dolaşıma girdikten sonra gösterdiği cevap düz kas hücresi prolife-

rasyonu ve bağ dokusu birikimi ile beraber intimal hiperplazi geliştirmesidir. Ven greftleri bu yapısal lezyonlarla beraber NO metabolizmasında fonksiyon bozuklukları gösterirler. Bu fonksiyon bozukluğu ise bağ dokusu birikimine ve düz kas hipertrofisine neden olur ve bu olaylar endotelial NO ile regüle edilir. Daha önce NO prekürsörü olan L-arjininin uzamış sistemik kullanımının intimal hiperplaziyi azaltabildiği gösterilmiştir. Kardiak cerrahi yapılan hastalarda sıcak kan kardioplegia'e L-arjinin eklenmesi sonucu NO yükselmesi sol ventriküler fonksiyonu korumakta ve endotelial inflamasyonu önlemektedir (34). Fultan ve ark. ise bir NO vericisi olan S-nitroso-N-asetil penisilamin'in jel olarak veya bir NO sentetaz inhibitörünün, intimal hiperplazi oluşumu üzerindeki etkilerini tavşanlar üzerinde araştırmışlardır. Anlamlı bir fark bulunmamakla beraber, bir NO vericisi ile yapılan lokal tedavinin ven greftlerindeki intimal hiperplaziyi önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. NO sentetaz inhibitörlerinin ise intimal hiperplazi üzerine bir etkisi bulunamamıştır. Bu veriler göstermektedir ki, damar hasarında NO'nun koruyucu bir etkisi vardır ve ven greftlerinde NO sentetaz aktivitesi ya yoktur yada azalmıştır. Sonuç olarak bir NO donörünün lokal uygulaması bilimsel öneme sahip olabilir (35).

Safen ven greftlerinde, arteriyel akıma cevap olarak safen ven endotelindeki NO üretimi artmaktadır. Bununla beraber, matür ven greftleri hiperemiye endotel bağımlı yanıt verememektedir. Gliseriltrinitratın topikal uygulanması ile greft stenozlarında hız gradienti azalmaktadır. Bu yüzden hemodinamik olarak anlamlı greft stenozlarının tespit edilmesi ve tedavisi arasındaki zamanda bu maddenin kullanılması greft tıkanıklığı riskini azaltabilir (36).

Akım çalışmaları ve tamamlayıcı arter greftlerinin kullanımına rağmen infra-inguinal bypasslarda erken tıkanıklıklar halen olmaktadır. Vasküler geçirgenlikteki değişiklikler ve antioksidan statustaki değişimlerle birlikte olan iskemi ve reperfüzyon hasarı bu başarısızlıklarda rol oynamaktadır. NO salınımı iskemik ve postiskemik ekstremitelerde azalmaktadır ve teorik olarak prosedür sırasında NO donörlerinin kullanılması bu değişiklikleri inhibe edebilir. Macaulay M ve ark. bu hipotezi, kritik iskemik bacaklarda infra-inguinal bypass yapılan 30 hastada prospektif bir çalışma yaparak kanıtlamaya çalışmışlardır. Sonuçlar bypass sırasında Na nitroprussid verilmesinin greft akımını artırdığı ve buna karşın plazma antioksidan düzeyindeki azalmayı ve inf-

ra-inguinal bypass ile meydana gelen artmış damar geçirgenliğini engellediğini göstermiştir (37,38). NO donörleri ile yapılan adjuvan tedaviler erken greft başarısızlıklarının önlenmesinde hem mümkün hem de etkili bir yöntemdir.

Bu çalışmalar ışığında damar hasarında NO'nun koruyucu bir etkisi olduğu, ven greftlerinde NO sentetaz aktivitesinin olmadığı veya çok az olduğu, sonuç olarak NO donörünün lokal olarak uygulanmasının yararlı olabileceği söylenebilir. NO donörleri ile yapılan adjuvan tedaviler erken greft başarısızlıklarının önlenmesinde önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Weitzberg E. Circulatory responses to endothelin-1 and nitric oxide. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1993; Supplementum 611.
2. Fuchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288: 373-376
3. Busse R, Trogisch G, Bassenge E. The role of endothelium in the control of vascular tone. *Basic Res. Cardiol* 1985; 80; 475-490
4. Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ et al. The nature of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1984; 308; 645-647,
5. Martin W, Furchgott RF, Villiant GM, et al. Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelial-relaxing factor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237; 529-538
6. Rapaport RM, Murad F. Agonist induced endothelium dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ. Res.* 1983; 52; 352-357
7. Freeman BA, White RC et al. Oxygen radical - nitric oxide reactions in vascular diseases. *Advances in Pharmacology*, 1995, volume 34; 45-69
8. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium. *B. J. Pharmacol.* 1987; 92; 639-646
9. Ignaro LJ, Buya GM, Wood KS, et al. Endothelium relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987 ; 84; 9265-9269
10. Palmer RMJ, Ferriye AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327; 524-526
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1991 vol.43, no.2, 109-142

12. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *European Journal of Clinical Investigation*. 1991; 21; 361-374
13. Tsao SP, Buitrago R, et al. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. *Circulation* 1996; 94; 7; 1682-1689
14. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Sci. USA* 1990; 87; 5193-7
15. Rimele TJ, Sturm RJ, et al. Interaction of neutrophils with vascular smooth muscle: identification of neutrophil-derived relaxing factor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 245; 102-111.
16. Wright DC, Mulsch A, Busse R, Osswald H. Generation of nitric oxide by human neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1989; 160; 813-19
17. Billiar TR, Curran RD, et al. An L-arginine dependent mechanism mediates Kupffer cell inhibition of hepatocyte protein synthesis in vitro. *J. Exp. Med.* 1989; 169; 1467-72.
18. Kuo PC, Abe KY. Nitric oxide- associated regulation of hepatocyte glutathione synthesis is a guanylyl cyclase- independent event. *Surgery*. 1996; 120; 2; 309-314.
19. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: Synthesis, lokalizations and function. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;24; 1; 112-129
20. Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiology Clinics*. 1996; 14; 1; 1-15
21. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Apr;20 (4) : 1040-6.
22. Cortella A, Zambon S, Sartore G, Piarulli F, Calabro A, Manzato E, Crepaldi G. Calf and forearm blood flow in hypercholesterolemic patients. *Angiology* 2000 Apr; 51 (4) : 309-18.
23. Simard JM, Li X. Functional integrity of endothelium determines Ca²⁺ channel availability in smooth muscle: involvement of nitric oxide. *European Journal of Physiology* 2000 Apr;439 (6) 752-8.
24. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Circulation* 1992; 85; 5;1927-1938
25. Radomski MW, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thrombosis and Hemostasis*. 1993; 70; 1; 36-41
26. Tanner FC, Boulanger CM, Lüscher TF. Endothelium derived nitric oxide, endothelin and vessel wall interaction: alteration in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*: 1993; 19; 2; 167-175
27. Woodman OL. Modulation of vasoconstriction by endothelium derived nitric oxide: the influence of vascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1995; 22; 585-593
28. Jeremy RW, McCarron H, Sullivan D. Effects of dietary L-arginine on atherosclerosis and endothelium dependent vasodilatation in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation*. 1996; 94; 3; 498-506
29. Wang BY, et al. Arginine restores nitric oxide activity and inhibits monocyte accumulation after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits. *JACC* 1996;28; 6; 1573-9.
30. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium -derived vasoactive substances in vascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1995; 38; 2; 105-128
31. Karasu C. Time course of changes in endothelium-dependent and-independent relaxation of chronically diabetic aorta: role of reactive oxygen species. *Eur J Pharmacol* 2000 Mar 31; 392 (3) :163-173.
32. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM. Nitric oxide and vascular responses in type I diabetes. *Diabetologia* 2000 Feb;43(2) :137-47.
33. Moncada S. The L-arginine :nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research* 1993; 28;97-99
34. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Akasu K, Kosuga T, Kai E, Aoyagi S. Effects of supplemental L-arginine during warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Feb;6(1):27-33.
35. Fulton GJ, Davies MG, et al. Local effects of nitric oxide supplementation and suppression in the development of intimal hyperplasia in experimental vein graft. *ESVS' 96 European Society For Vascular Surgery. (Annual Meeting 12-15 September, 1996. Venice ITALY*
36. Gollodge J. Hicks RCJ, Ellis M, Grehenhalgh RM, Powell JT. Dilatation of saphenous vein grafts by nitric oxide. *ESVS' 96 European Society For Vascular Surgery. (Annual Meeting 12-15 September, 1996 Venice ITALY*
37. Macaulay EM, Whiting PH, Cooper GG, Engoset J, Noylar AR. Beneficial effects of administration of nitric oxide during infra-inguinal by-pass. *ESVS' 96 European Society For Vascular Surgery. (Annual Meeting 12-15 September, 1996. Venice ITALY:*
38. Blebea J, Bacik B, Strothman G, Myatt L. Decreased nitric oxide production following extremity ischemia on reperfusion. *The American Journal of Surgery*. 1996;172;158-162.