

# Nitrik Oksit'in Gastrointestinal Sistemdeki Rolü

## ROLE OF NITRIC OXIDE IN GASTROINTESTINAL SYSTEM

Yücel ARITAŞ\*, Abdulkadir BEDİRLİ\*\*

\* Prof.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

\*\* Uz.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KAYSERİ

Nitrik oksit (NO) birçok organda özel düzenleyici fonksiyonlara sahip olan, oldukça reaktif bir serbest radikaldir. 1985'den beri NO birçok araştırmanın konusu olmuştur ve sonuçta kardiovasküler, pulmoner, gastrointestinal, immün ve merkezi sinir sistemlerinde çok önemli işlevlerinin olduğu gösterilmiştir (1). Buna karşın NO sentezinin engellenmesi, aterosklerozis, pulmoner hipertansiyon, pilorik stenoz ve renal yetmezlik ile birlikte olan hipertansiyon gibi birçok patofizyolojik durumlar için temel oluşturmaktadır.

Tek bir nitrojen atomu ile tek bir oksijen atomunun kombinasyonu memeli hücrelerin en küçük ürünüdür. Bu da bir elektron ile birleşerek bir molekül oluşturur ve elektronu vermek, paylaşmak için başka bir molekül arar. Hedef moleküller oksijen, diğer radikaller, tiol grupları ve metallerdir. NO'nun yarılanma süresi birkaç saniye kadar kısadır. NO'nun oksijen ile reaksiyonu NO'nun nitrit ve nitrate oksidasyonu ile sonuçlanırken, NO'nun diğer radikaller, tioller ve metallere reaksiyonu molekülü inaktive eder (2). NO'nun süperoksit ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan peroksinitrat, nitrojen dioksit veya hidroksil gibi radikallerin hedef hücrelere hasar verme özellikleri vardır. Buna zıt olarak NO detoksifikasyon mekanizmalarını da başlatabilir. NO prostetik demir grupları veya proteinlerdeki tiol grupları ile reaksiyona girdiğinde hedef enzimleri aktive veya inaktive eder. NO

temel hedef enzimlerinden guanilat siklazı aktive eder, bu enzim de hücre sel siklik guanozin mono fosfat (cGMP) konsantrasyonunu artırır (2). Bu enzimin NO tarafından aktivasyonu vasküler sistemde vazorelaksasyon ve santral sinir sisteminde (SSS) nörotransmisyon ile sonuçlanır. Yüksek NO sentezlenmesi durumunda birçok enzim inhibe olur. NO'nun etkileri çoğunlukla lokal olmasına rağmen hedef hücrenin komşu hücrelerine de hızla ulaşabilir.

NO endotelde L-arginin amino asidinin oksitlenmesi ile oluşmaktadır (2,3). Bu olay nitrik oksit sentetaz (NOS) adlı bir enzim tarafından gerçekleştirilmektedir ve bu enzimin iki izoformu vardır (4). Bunlardan biri yapısal NO-sentetazdır (cNOS), daha çok endotelde bulunur, etkisi kalsiyuma bağımlıdır ve yavaştır. Diğeri indüklenebilen NO-sentetazdır (iNOS), lökositler, makrofajlar, sitokinler ve lipopolisakkaritler (endotoksinler)'in etkisi ile aktive olur, etkisi 2 saatte başlar, 24 saat devam eder ve kalsiyuma bağımlı değildir. Her iki izoform da klonlanmış ve monoklonal antikorları elde edilmiştir. Bu enzimlerin etkisi alfa-metil-L-arginin ve N-nitro-L-arginin-metilester gibi arginin analogları ile kuvvetle inhibe olur (3). Çözünebilir guanilat siklaz inhibitörü olan metilen mavisi, oksihemoglobin, cGMP oluşumunu durdurarak NO ve NO salıverilmesine neden olan tüm ekzojen ve endojen maddelerin etkilerini bloke ederler (2).

### Endojen NO'nun

### Nonvasküler Dokudaki Rolü

NO birçok nonvasküler dokuda sentez edilir (1). Trombositlerde L-arginin'den NO oluşumu, trombosit agregasyonu üzerine negatif feedback etkisi gösterir. Nötrofil ve makrofajlarda oluşan NO

Geliş Tarihi: 30.10.1997

Yazışma Adresi: Dr.Abdulkadir BEDİRLİ  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi AD  
38039, KAYSERİ

ise tümör hücrelerine ve intrasellüler parazitlere karşı immün reaksiyonlarda, sitotoksitede mediatör bir rol üstlenir. NO aynı zamanda, adrenal bezde, renal epitelyal hücrelerde ve mast hücrelerinde oluşur ancak fonksiyonu açık değildir. NO sentetaz enzimleri, değişik hücrelerde farklılıklar gösterir. Bunun sonucu olarak L-arginin analoglarıyla NO sentetaz inhibisyonu da değişik dokularda farklı duyarlılık gösterir. Vasküler endoteliumdaki NO sentetaz enzimi uyarıcı ajanlar olmaksızın hazır ve aktiftir (2). Bunun tersine olarak makrofajlarda NO'nun sentezi ancak makrofajların endotoksin veya sitokin'lerle uyarılmasıyla olur (1).

### NO'nun Gastrointestinal Sistemdeki Rolü

NO gastrointestinal sistemde (GİS), fizyolojik ve patolojik bir çok olayda önemli rol oynar (5). GİS'deki myenterik pleksustaki nöronlardan salınan NO intestinal düz kaslarda relaksasyona neden olur. Bu etkisi özellikle pilorda, gastroözefageal sfinkterde ve Oddi gibi sfinkterinde daha belirgin olarak görülmektedir (6-8). Bir invitro modelde, sıçan mide fundusunun ve köpek ileoçekal bileşkesinin nonadrenerjik ve nonkolinerjik (NANC) yolla uyarılması vasküler düz kasların gevşemesine neden olan bir maddenin salınımı ile sonuçlanmıştır (9,10). Bu yolun hemoglobinin ve bir NO sentez inhibitörüyle inaktive edilmesi bu maddenin NO olabileceğini düşündürmüştü ve immünohistokimyasal boyama ile NOS sıçan duodenumundaki myenterik pleksusta ortaya çıkarılmıştır (11). Ekzojen NO, aşağı özefageal bileşke, ince barsak ve internal anal sfinkterdeki longitudinal ve sirküler kas tabakalarında bulunan NANC sinirler ile bir gevşeme başlatır (5). Ayrıca NO sentezinin baskılanması ve NO'nun invitro şartlarda hemoglobinin ile inaktive edilmesi, kobay kolonu, köpek ileumu, insan jejunum ve kolonunda nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirlerle ilişkili gevşemeyi zayıflatır. Yakın zamanda yayınlanan klinik bir raporda, immünohistokimyasal boyama ile hipertrofik pilor stenozu nedeniyle tedavi edilen infantların enterik sinir liflerinde NOS olmadığı tespit edilirken kontrol grubu infantlarda NOS için koyu boyanma gösterildi (6). Bu pilorda olduğu varsayılan, yokluğunda ise hipertrofik pilorik kaslara ve mide çıkış obstrüksiyonuna yol açan bir inhibitör transmitteri destekler. Yine benzer bir durum akalazya içinde

geçerlidir (7). Köpeklerde NO'nun inhibitör nöral yollar aracılığı ile Oddi sfinkterinde bazal myojenik fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir (8). Bu bulguların klinik anlamı hala genel olarak belirsizdir. NO üreten sinirlerin yoğunluğundaki değişmelerin veya düz kasların NO'ya karşı duyarlılığındaki değişmelerin bazı nöromusküler bozukluklarda rol almış olabileceği tahmin edilmektedir. Örneğin Hirshsprung's hastalığındaki ve akalazyadaki ganglionik segmentlerde kaydedilen nonperistaltik kontraksiyonlar gibi. Gastroözefageal reflü ile birlikte görülen gevşemiş aşağı özofagus sfinkteri, artmış NO sentezini yada son organın artmış NO sensitivitesini gösterebilir. Uyarıcı ve baskılayıcı nöronal aktivite arasındaki dengesizlik kronik intestinal psödo-obstrüksiyona neden olabilir (5).

Bu önemli gözlemler GİS'in motilite bozukluklarını daha iyi anlamamızı sağlamıştır ve hızlı geçiş vakalarında motiliteyi azaltıcı, yavaş geçiş vakalarında motiliteyi arttırıcı tedavi yöntemlerinin gelişmesine yardımcı olabilir.

Akut gastrik mukozal lezyonların patogenezi çok faktörlüdür, fakat gastrik mukozal kan akımındaki değişiklikler etyolojide önemlidir. Mukozal kan akımında vazodilatatör ve/veya antiagregan faktörler (prostosiklin, vazodilatatör nöropeptidler) kan akımını arttırırken, tromboksan ve endotelin I gibi maddeler, kan akımını azaltarak ve trombosit agregasyonu yaparak etkili olurlar. Gastrointestinal mukozal kan akımı ve mukozal erozyon veya ülserlerin gelişimi arasındaki etkileşim, NO'nun güçlü vazodilatatör fonksiyonu, mukozal bütünlüğün korunması açısından katkısı yeni araştırmalara yol açmıştır (12). NO donörlerinin topikal veya intravenöz uygulamaları etanolla başlatılan gastrik mukozadaki hemorajik hasarın ciddiyetini azaltır (13). Bizzat NO solusyonunun veya NO salınmasına yol açan glyceryl trinitrate veya nitroprusside'in mukozal tatbiki ile ethanol'e bağlı hemorajik mukozal hasarın şiddetinde azalma sağlanır. Nitroprusside'in intravenöz tatbiki aynı şekilde mukozal hasarı inhibe eder. Gastroprotektif endojen NO'nun kaynağı bilinmemektedir (5). Tükürükte bulunan nitrit ve nitrat ile alınan nitratlı gıdalar bu yönde bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Vasküler endotelium, lökositler, epitelyal hücreler veya nöronlar muhtemel kaynaklardır. Sonuç olarak, NO'nun endojen bir vazodilatatör olarak gastrik mukozal kan akımını düzenlediği, mukozal bütün-

lülüğü ve defansı devam ettirdiği, bunun için prostasiklin ve vazodilatör peptidlerle etkileştiği deneysel çalışmalarla gösterilmekle birlikte, NO'nun insan gastrointestinal mukoza üzerine etkileri net olarak tanımlanamamıştır.

Septik şokta kardiovasküler kollaps ve multipl metabolik bozukluklar, bakteriel endotoksinle ilgilidir. Bu toksik etkiler, konakçıdan salınan bazı mediatörlerle idare edilir. Endotoksine bağlı olarak salınan bazı vazoaaktif mediatörler endotoksinin zararlı etkisini hafifletebilir. Endojen olarak oluşan NO, intestinal mukozada mikrovasküler bütünlüğü devam ettirir ve endotoksik şokun zararlı etkilerine karşı mukozayı korur (14). Sıçanda İV endotoksin akut intestinal vasküler hasar, vasokonjesyon ve barsak lümenine doğru plasma eksudasyonuna yol açar (15). Endotoksine cevap olarak trombosit aktive edici faktör ve tromboksan A2 endojen olarak salınır ve bu hemorajik lezyonlarda anahtar mediatörlerdir (5). Sıçan modellerinde, NG-metil-L-arginin ile ön tedavi endotoksin kaynaklı intestinal hasarı ve plazma kaçışını artırmaktadır (15).

Vasküler endotelde nötrofil adezyonu ve damar lümeninden migrasyon NO tarafından inhibe edilir (1). NO'nun endotoksinden kaynaklanan şoktaki mukozal hasar üzerine koruyucu etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte serbest radikal detoksifikasyonu, lökosit adezyonunu önlemesi ve mikrosirküler hemodinamiği düzenlemesi ile ilgili olabilir. İleri araştırmalar, inflamatuvar barsak hastalığı, iskemi-reperfüzyon hasarı ve infeksiyöz kolit gibi hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasını sağlayabilir.

Sirozda hiperdinamik dolaşım ile birlikte artmış NO üretimi arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (1). Bu hiperdinamik durum artmış kalp atım volümü,taşikardi, azalmış kan basıncı ve azalmış sistemik vasküler dirençle karakterizedir. Bu durumun, endojen vazokonstrüktörlere karşı azalmış duyarlılık veya endojen vazodilatörlerin artmış aktivitesinin sonucu olduğu tahmin edilir. Son zamanlarda bu değişen hemodinamik durumdan sorumlu olan primer endojen vazodilatatörün NO olduğu tahmin edilmektedir (5). Sirotik hastaların dolaşımında artmış endotoksin seviyeleri tespit edilmiştir ve bu iNOS'ın uyarımında başlatıcı ajan olarak hizmet edebilir.

Kısa dönemde NG-nitro-L-arginin'in bir sıçana uygulanması ile hiperdinamik splanknik ve sistemik hemodinamik profildeki siroz ve buna bağlı portal hipertansiyonun azaldığı görüldü (16). Ratlarda yapılan bir çalışmada NG-nitro-L-arginin'in intravenöz yolla uygulanmasından sonra portal basınçta azalma olmaksızın portosistemik şant akımının azaldığı tespit edilmiş ve bu olay NO'nun splanknik dolaşımın kollateralizasyonunu regüle edebileceği şeklinde yorumlanmıştır (17).

Midgley ciddi hepatik yetmezliği ve hipotansiyonu olan bir hastaya metilen mavisinin İV enjeksiyonu ile sistemik kan basıncını 60 dakika süresince arttırdı. İnsanda yapılan bu klinik çalışmada Malsidomine'ni NO donörü olarak tek doz uygulayarak portal venöz basınçta anlamlı ve sürekli bir düşme sağladılar (18). Bu çalışma endotoksinin iNOS'u indüklemesine bağlı olarak sirozun hiperdinamik döngüsünün bloke edilmesi ile asit, ödem, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların gelişmesini önleyebileceğini göstermektedir.

Multiorgan yetmezliğinin belirlendiği durumlarda hastalar sık olarak bilirubin yüksekliği ve serum albumin seviyesinin azalması gibi hepatosellüler disfonksiyon gösterirler. Mekanizmanın tam olarak açıklığa kavuşmamasına rağmen hepatosit disfonksiyonuna makrofajlar veya Kupffer hücreleri tarafından salınan bir mediatör olan sitokin'in neden olduğu öne sürülmüştür (19). NO burada sanki düzenleyici bir mediatör gibi işlev görür (20). Hepatositler iNOS içerirler ve endotoksin ve sitokin stimülasyonundan sonra fazla miktarlarda NO üretirler. İn vitro modellerde NO'nun sitokinle ilişkili üretimi, çözülebilir guanil siklazı stimüle eder ve cGMP'nin ekstrasellüler seviyelerini yükseltir. İzole edilmiş sıçan hepatositlerinde NO sentezi, cGMP'dan bağımsız olarak total protein sentezi üzerine azaltıcı bir etki yapar (19).

NO pekçok mitokondrial elektron transport enzimlerinin aktivitesini inhibe eder (2). Buna ek olarak hepatositlerden olan NO üretimi gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz enzim aktivitesini azaltır. NO'nun potansiyel hepatosit koruyucu veya hepatotoksik etkileri yeni açıklanmıştır. Endotoksin ile in vivo olarak geliştirilen hepatosit hasarında NO sentezinin inhibisyonunun hepatotoksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir (1). Bu oluşumda serbest oksijen ra-

dikalleri rol oynar. Oysa Kuo ve ark. ise sitokin aracılı NO sentezinin inhibisyonunun hepatositlerde depolanmış olan glutasyonu azaltması sonucu esas serbest oksijen radikal detoksifikasyon sisteminin etkisiz hale geldiğini göstermişlerdir (21). L-argininin ratlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon modelinde, lipid peroksidasyonunu önlediği, sitoprotektif etki ile karaciğer doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (22). Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki hepatosit NO üretimi, ilaç toksitesinde ve karaciğer allogreft reddinde, iskemi-reperfüzyon hasarında olduğu üzere serbest radikallere karşı karaciğeri koruyucu olabilir.

Pankreasta NO için ilave fonksiyonlar da keşfedilmiştir. Köpeklerde NO inhibisyonu nöral yollar aracılığı ile oddi sfinkterinin bazal myojenik fonksiyonunu düzenler (8). Yakın zamanda bu buluşlar insanlarda yapılan ERCP ile ikiye katlanmıştır. Bununla beraber yapılan çalışmalarda Tip I diabetes mellitus'da pankreatik adacıklarda NO'nin toksik etkilerini göstermiştir (1). Düşük doz streptozosin ve NO inhibitörleriyle yapılan fare deneylerinde hiperglisemi büyük ölçüde azaltılmıştır (23). Bundan başka iNOS inhibisyonu diabetes mellitus'da hiperglisemik atak sıklığını azaltmıştır. Pankreas adacık hücrelerinde NO'nin konsantrasyonuna bağlı olarak hücre lizisinin görüldüğü tespit edilmiştir (24). Deneysel ve klinik araştırmalara göre insülin çalışmaları ile ilgili interlökin-1 supresyonu NO'ye bağımlı insülinin üretimi ile ilgilidir (23). Bugünkü bilgilere göre düşük seviyedeki NO, adacık hücrelerinde insülin üretimini regüle ederken yüksek seviyeleri toksik etki gösterir.

Sonuç olarak NO, kardiovasküler, pulmoner, gastrointestinal, hepatobilyer, immün ve santral sinir sisteminde birçok biyolojik fonksiyonlarda rol oynayan önemli bir mediatördür. NO formasyonunun selektif olarak inhibe edilmesi istenen durumlar ve NO salınımının artmasının faydalı olduğu durumlar vardır. Vücuttaki NO eksojen NO kaynakları verilerek artırılabilir. Endojen NO salgısını arttırmadaki diğer bir yaklaşım daha fazla substrat veya kofaktör sağlamaktır. Tedavi yaklaşımındaki temel hedef, kronik lokal patolojik durumlarda iNOS salgısını azaltmak, sistemik düzeyde cNOS izoformunun fonksiyonunun devamını sağlamak olmalıdır. Bu yüzden lokalizasyona spesifik inhibisyon yapılmalıdır. NO donörleri ile birlikte iNOS'a spesifik inhibitör kullanımı bir tedavi

yaklaşımı olabilir. Bu derleme, NO'nin GİS'de önemli fizyolojik ve patofizyolojik etkilerinin olduğunu cerrahlara tanıtmak için bir girişimdir. GİS'de normal hemostazda ve patolojik durumlarda NO'nin fonksiyonlarına ait artmış bilgiler, bilim adamlarına yeni farmakolojik tedavileri kullanmayı ve bu hastalıkların nedenlerini daha iyi anlamayı mümkün kılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995; 221:220-35.
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs AE. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-42.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.
4. Forstermann U, Schmidt HHHW, Pollock JS. Isoforms of nitric oxide synthase: Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991; 42:1849-57.
5. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology* 1992; 103:1928-49.
6. Vanderwinden JM, Maillery P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Eng J Med* 1992; 327:511-5.
7. Mearin F, Mourelle M, Guarner F. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junctions. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:724-8.
8. Kaufman HS, Shermak MA, May CA, Pitt HA, Lillemoe KD. Nitric oxide inhibits resting sphincter of Oddi activity. *Am J Surg* 1993; 165:74-80.
9. Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Bogers JJ, Bult H, De Man JG, Oosterbosch L. Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256:441-7.
10. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990; 345:346-7.
11. Irie K, Muraki T, Furukawa K, Nomoto T. L-NG-Nitro-arginine inhibits nicotine-induced relaxation of isolated rat duodenum. *Eur J pharmacol* 1991; 202:285-8.
12. Pique JM, Esplugues JV, Whittle BJR. Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal vasodilatation during acid secretion. *Gastroenterology* 1992; 102:168-74.
13. Özden A, Sugurtekin U, Bigihan A, Özeran R, Neşşar M, Türközkan N. Etanolle oluşan Mide mukoza hasarında nitrik oksit'in koruyucu etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996; 12:31-36.

14. Boughton-Smith NK, Hutcheson IR, Deakin AM, Whittle BJR, Moncada S. Protective effect of S-nitroso-N-acetylpenicillamine in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Eur J Pharmacol* 1990; 191:485-8.
15. Hutcheson IR, Whittle BJR, Boughton-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol* 1990; 101:815-20.
16. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18:1139-43.
17. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993; 105:1464-70.
18. Midgley S, Gran IS, Haynes WG, Webb DJ. Nitric oxide in liver failure. *Lancet* 1991; 338:1590.
19. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Ochoa JB, Harbrecht BG, Flint SG, Simmons RL. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg* 1990; 212:462-71.
20. Inoue Y, Bode BP, Beck DJ, Li AP, Bland KI, Souba WW. Arginine transport in human liver. characterization and effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Ann Surg* 1993; 218:350-63.
21. Kuo P, Slivka A, Loscalzo J. Nitric oxide decreased free radical associated hepatocyte injury. *J Surg Res* 1994; 56:594-600.
22. Özden A, Karaca A, Bigihan A, Yumbul Z, Türközkan N. Ratlarda 60 dakika karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında pentoksifilin ve L-arginin'in koruyucu etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996; 12:249-54.
23. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and nitric oxide. *Diabetologia* 1992; 40:796-7.
24. Kroncke KD, Kolb-Bachofen V, Berschick B. Activated macrophages kill pancreatic syngeneic islet cells via arginine-dependent nitric oxide generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175:752-8.