

# Nitrik Oksitin Böbrek Fonksiyonları ve Hastalıklarından Yeri

## NITRIC OXIDE IN RENAL FUNCTIONS AND RENAL DISEASE

E.Çağlar ÇITAK\*, Talia İLERİ\*

\*Arş.Gör.Dr.,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

### Özet

Nitrik oksit (NO) atmosferde gaz halinde bulunan bir moleküldür. Serbest radikal özelliği ile vücut için zararlı bir maddedir. NO vasküler tonusun kontrolü, nörotransmisyon, ventilasyon, hormon sekresyonu, inflamasyon ve immünite gibi birçok biyolojik olayda kritik rol oynar. Bunun yanında RNA sentezi, mitokondrial solunum, glikoliz ve demir metabolizması gibi hücrenin temel fonksiyonlarında da görev alır. NO; NO sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-argininden sentezlerin: NOS farklı dokularda ve böbrekte gösterilmiştir; bunların etkileri ortaktır. Böbrekte NO glomerüler ve medüller hemodinamiğin sağlanması, tübüloglomerüler "feedback" yanıtı, renin salgısı ve ekstraselüler sıvı volümünün sağlanması gibi birçok vital olaya katkıda bulunur. NO 'in vücut direnci üzerinde faydalı etkileri olmasına karşılık, fazla miktarda üretimi NO 'in reaktif oksijen ve nitrojen ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyon formasyonu, protein tirozin nitrasyonu ve hidroksi radikal üretimine neden olarak sitotoksik etki yapabilir. Gerçekten NO, immün kompleks aracılı glomerülo nefrit, postiskemik böbrek yetmezliği, radyopak kullanımına bağlı nefropati, obstrüktif üropati, ve akut ve kronik renal allograft rejeksiyonuna yol açabilir. Bundan başka; hatalı NO üretimi volüm bağımlı hipertansiyon etyopatogenezinde rol alır. Bu yazıda önce NO ve etkileri tanımlanmış; daha sonra böbrek hastalıklarındaki patofizyolojik etkilerine değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nitrik oksit, Böbrek hastalıkları

T Klin Pediatri 1999, 8:98-105

Yirmi yıl öncesine kadar sadece kan ve damar duvarı arasında bir bariyer olduğu düşünülen vasküler endotelyumun aslında vücudun en önemli

**Geliş Tarihi:** 27.08.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.E. Çağlar ÇITAK  
Özveren Sok. No: 22/6  
Maltepe, ANKARA

### Summary

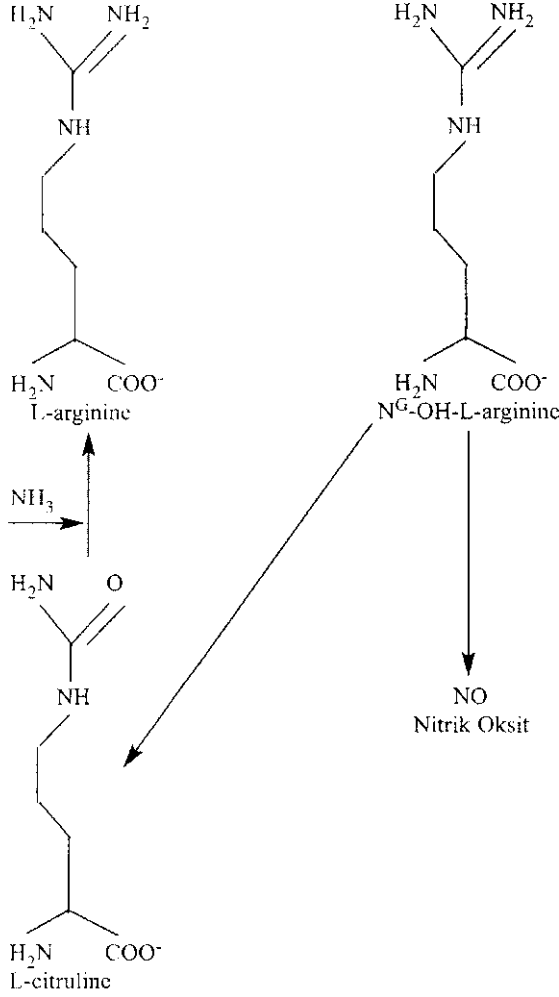
Nitric oxide (NO), is a gas under atmospheric conditions. It is noxious because of its free radical structure. NO plays a critical role in many vital biological processes, including the control of vascular tone, neurotransmission, ventilation, hormone secretion, inflammation, and immunity. Moreover, NO has been shown to influence a host of fundamental cellular functions, such as RNA synthesis, mitochondrial respiration, glycolysis, and iron metabolism. NO is formed from L-arginine by NO synthases (NOSs). In the kidney, NO participates in several vital processes, including the regulation of glomerular and medullary hemodynamics, the tubuloglomerular feedback response, renin release, and the extracellular fluid volume. While NO serves beneficial roles as a messenger and host defense molecule, excessive NO production can be cytotoxic, the result of NO's reaction with reactive oxygen and nitrogen species, leading to peroxynitrite anion formation, protein tyrosine nitration, and hydroxylradical production. Indeed, NO may contribute to the evolution of several commonly encountered renal diseases including immune-mediated glomerulonephritis, postischemic renal failure, radiocontrast nephropathy, obstructive nephropathy, and acute and chronic renal allograft rejection. Moreover, impaired NO production has been implicated in the pathogenesis of volume-dependent hypertension. This article summarizes the biological chemistry of NO, and the pathophysiological role of NO in renal disease.

**Key Words:** Nitric oxide, Renal disease

T Klin J Pediatr 1999, 8:98-105

organı olduğu anlaşılmış ve aktif metabolizması üzerine birçok çalışma başlatılmıştır. İnflamatuvar yanıt, hemostasis, vasküler hücre büyümesinin modülasyonu yanında ateroma, diabet, hipertansiyon, immünolojik hastalıkların patofizyolojisinde bozulmuş endotelial fonksiyonların rolü olduğu anlaşılmıştır (1-3).

Endotelyum üzerine yapılan yoğun çalışmalar sonucunda Furchott asetilkoline bağlı damar



Şekil 1. Nitrik Oksitin Biyosentezi

genişlemesinin endotelyuma bağlı olduğunu bulmuş ve bu maddeyi "Endothelial Derived Relaxing Factor" (EDRF) olarak adlandırmıştır. 1987'de Moncada EDRF ile nitrik oksitin oldukça benzer maddeler olduğunu kanıtlamış ve nitrik oksit 1992'de yılın molekülü olarak adlandırılmıştır (1-3).

### Nitrik Oksit Sentezi

NO sentezinde başlangıç aşaması L-Arginin'in guanidino grubundaki nitrojenin hidroksilasyonuyla oluşur. Reaksiyon Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) tarafından katalize edilir. Olayda NO'e moleküler O<sub>2</sub> eklenir ve sitrülün oluşur. Normalde L-Arginin düzeyi NO biyosentezinin devamı için yeterlidir. Bu sentezde biyolojik ürün olarak oluşan Sitrüline bir nitrojen eklenerek, yeniden L-Arginin siklusuna katılır (2) (Şekil 1). Bu modifiye üre siklusunun iki fonksiyonu vardır. Bunlardan biri; NO sentezi için kullanılmak amacıyla L-Arginin'i etkilemek (sekretuar rol), diğeri ise fazla oluşturulan nitrojeni elimine etmek amacıyla gelişen ekskretuar roldür. Bu olağan koşullarda optimal NO biyosentezini gerçekleştirmek için L-Arginin düzeyi yetersiz kalabilir. Hipertansif bireylerde L-Arginin infüzyonu ile hipotansif etkilerin gözlenmesi bu olgularda endotelde bozulmuş olan relaksasyonun düzeldiğini düşünülmüştür (2). NO sentetazın birkaç izoformu tanımlanmıştır. En önemli olanı endotelyum ve nöral dokuda gösterilen "constitutive" NOS (cNOS) ile vasküler düz kas ve aktive immün hücrelerde gösterilen "inducible" (iNOS) fonnlardır (Tablo 1,2).

**Tablo 1.** cNOS ve iNOS'un karşılaştırılması

Özellik	cNOS	iNOS
Hücesel kaynak	Endotelial hücreler Bazı beyin hücreleri NANC nöronlar	Makrofaj Kupffer hücreleri Vasküler düz kas hücreleri
Aktivatörler	Trombin, ADP Asetilkolin, Glutamat Basınç, gerilme stresi	
İndükleyenler	Fiziksel egzersiz	LPS IFN-oc LPS+IL-1 LPS+TNFa
Salınma miktarı	Az, pulse (aralıklı)	Çok, devamlı
Kalsiyum bağımlılığı	Var	Yok
Moleküler hedef	Hem proteinleri Solubl guanilat siklaz	Fe-S proteinleri
Fonksiyon	Regülasyon	Host defansı

**Tablo 2.** Nitrik oksit izoenzimleri

İzoenzim	Kromozom	Lokalizasyonu	intrarenal Dağılımı	Doku Dağılımı
nNos	12q24.21		Makula densa Renal sinirler Glomerüler visseral epiteli Afferent arteriol endoteli	Nöronlar, iskelet kası, bronş ve trakea epiteli, makula densa
nNOSu	12q24.21		?	İskelet kası, kalp, penis, alt üriner sistem
eNOS	7q35-q36		Glomerüler kapiller, afferent arteriol, efferent arteriol, intrarenal arterler, medüller vaza recta, endotelleri	Endotel, hipokampal nöronlar, kardiyak miyositler
İNOS	17q11.2-q12		Henle kulbunun çıkan kolunun kalın kısmı, S3 proksimal tübül, Toplayıcı tüpler, Arkuat arter	Böbrek vasküler ve epitel hücreleri, Bronş epiteli, alveoler makrofajlar, ileum, uterus, trombositler

En az iki tip cNOS aynı hedefe ulaşmada kullanılır. Bunlar endotelial ve nöral enzimlerdir. Lokalizasyonları ise santral nöronlar ve periferik nonadrenerjik-nonkolinerjik nöronlardır. Bu enzimler düşük miktarlarda NO sentezlenmesine neden olurlar. Nitrik oksit içeren hücrelere asetilkolin veya glutamat stimülasyonu yapıldığında; reseptör aktivasyonu, sitozolik kalsiyum düzeyinde artışa yol açar ve NOST aktive ederek kısa süreli bir NO salınımında artışa neden olur. Bu küçük lipofilik molekül serbestçe hücre membranını geçebilir ve komşu hedef hücrelerde (örneğin damar düz kasındaki endotelial hücreler) de etkilenmeye neden olur (2).

NO salınımına yol açan birçok etken bulunmaktadır. Asetilkolin, bradikinin, eksitator aminoasitler gibi NOS aktivatörleri sinir hücrelerinden ve trombositlerden de salımlanmaktadır. Farmakolojik ajanlardan kalsiyum, iodoformlar, formüle peptidler ve forbol esterleri de NOS salınımını artırır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endotelial hücrelerin agonistlerce stimülasyonu takiben NOS'un posttransisyonel bir modifikasyona gittiği gösterilmiştir. Bu agonistlere bağlı fosforilasyon, enzimin membrandan sitozole translokasyonu ile birlikte olur (2).

İNOS kalsiyuma bağımlılık açısından cNOS'dan farklılık gösterir; makrofaj, nötrofil, mast hücreleri, endotelial hücreler ve vasküler düz

kas hücreleri gibi birçok hücrede salımlanmaktadır. İNOS'un en karakteristik özelliği sürekli ve fazla miktarda NO salınımına neden olmasıdır. NO'nun immün sistem hücrelerini aktive etmesiyle, öldürücü hücreler oluşabilmektedir. Bu nedenle yoğun miktarda NO salınımına hücrelerde zedelenmeye neden olabilir (2).

### Nitrik Oksit İnhibisyonu

L-Argininden NO sentezlenmesi; L-Arginin analogları tarafından inhibe edilebilir. Bunlar N-Nitro-L-Arginin metil ester (L-NAME), monometil-L-Arginin (L-NMMA), asimetrik dimetil-L-Arginin (L-ADMA), nitro-L-Arginin (L-NNAj'dır. Bu maddeler L-Arginin ile kompetisyona girerek etkilerini gösterirler. Bu etkileri ortama daha fazla L-Arginin eklenerek engellenebilir. Yapılan çalışmalarda laboratuvar hayvanlarına L-NMMA infüzyonu ile kan basıncında ve periferik rezistansta artma gözlemlenmiştir ve bu da kan basıncının normal devam etmesinde nitrik oksit etkisi olduğunu gösterir (2).

### Nitrik Oksit ve Böbrek Hastalıkları

Böbreklerde normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde NO'nun önemi büyüktür. NO böbreklerde renal arterler, makula densa, glomerüller ve tübülüslerden salgılanabilmektedir. NO renal kan akımı, renal otonöregülasyon, tübüloglome-

**Tablo 3.** Nitrik oksitin biyolojik hedefleri

Hedef	Biyolojik Etkisi	Biyolojik Sonuç
Sinyal üreten moleküller		
Solubl guanilat siklaz	Aktivasyon	↑ cGMP
MAP kinaz	Aktivasyon	Sinyal amplifikasyonu
Protein C kinaz	İnaktivasyon	•i- Hedef protein fosforilasyonu
Bioenerjetik, metabolik enzimler		
Sitokrom c oksidaz	İnhibisyon	↓ Mitokondrial solunum
Akonitaz	İnhibisyon	↓ Mitokondrial solunum
GAPDH	İnhibisyon	↓ Glikoliz
Sitokrom P-450	İnhibisyon	İlaç, hormon ve araşidonatların metabolizmasında değişiklikler
Kobalamin	İnaktivasyon	Bu kofaktöre ihtiyaç duyan enzimlerin katalizlerinde ↓
Demir bağlayan proteinler	İnhibisyon	Demir salıntısını, sitotoksitesi
R N A sentez enzimleri		
Ribonükleotid redüktaz	İnhibisyon	•i- RNA sentezi

MAP=Mitojenle aktive olan protein; GAPDH=Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz

rüler "feedback", renin salınımı, natriüretikler ve tübüler fonksiyonların fizyolojisinde rol alır. Arteriyal kan basıncının artmasıyla endotelial NO salınımı artmakta ve böbrek tübülleri direkt etkilenerek, sodyum reabsorpsiyonu inhibe olmaktadır (Tablo 3) (3-5). NO renin salınımı üzerine başlangıçta inhibitör etki gösterirken; uzun süreli NO etkisi ile karşılaşma sonrasında bu etki tam tersi stimülasyon şeklinde olabilmektedir (3-5).

NOS izoformlarının böbrekteki lokalizasyonları, regülasyonları ve fonksiyonları hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün giderek artmaktadır. (Tablo 4) Mc Kee ve arkadaşlarının gözlemlerine göre renal medullada bazal olarak önemli ölçüde NOS bulunmaktadır ve bazal medüller NOS aktivitesi renal korteksten yaklaşık olarak üç kat daha fazladır. Bunun yanında araştırmacılar ayrıca Henle kulbunun medullada yer alan kaim kolunda, NOS aktivitesinin histokimyasal bir "marker"ı olan NADPH-diaforaz aktivitesinin yoğun bir şekilde bulunduğunu ve bu segmentin nefron boyunca NADPH-diaforaz aktivitesi gösteren temel bölge olduğunu bildirmektedirler (3). Enzim aktivitesi makula densada hem afferent arteriolde, hem de efferent arteriolde izlenmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda afferent arteriollerde efferent arteriollere göre yine derindeki nefronlarda yüzeyel olanlara göre daha fazla NADPH-diaforaz aktivitesi saptanmıştır (4,5). Histokimyasal bu bulgu Henle kulbunun kaim kolunda, makula densada, pregglomerüller ve postglomerüller rezistan damarlarda nor-

mal şartlarda yüksek NOS aktivitesi olduğunu göstermektedir (4).

Yüksek nNOS transkripsiyonu ve/veya immünoreaktivitesi insanlar da dahil olmak üzere birçok memeli makula densasında gösterilmiştir (4,5). Yapılan bir çok çalışmada rat böbreğinde de nNOS gen ekspresyonunun makula densada olduğu gösterilmiştir (3,6,7). Bachmann ve arkadaşları da nNOS immünoreaktivitesinin efferent arteriol endoteli, glomerüller visseral epitel, arkuat ve interlobüller artere komşu sinirler ve renal pelvis epitelinde olduğunu bildirmektedirler (4). Bu bulgulara karşın PCR çalışmaları ile nNOS mRNA'nın medüller toplayıcı kanalın alt kesimlerinde, glomerüllerin medulla iç kesimindeki ince kolunda, korteks ve medulla iç kesimindeki toplayıcı kanallarda ve renal damarlarda da bulunduğu gösterilmiştir (8).

eNOS mRNA ve protein, birçok kortikal medüller yapılarında saptanmıştır. eNOS mRNA normal ratlarda korteks, iç ve dış medullada eksprese edilmektedir. PCR tekniği kullanılarak pregglomerüller damarlar, proksimal tübülüs, Henle kulbunun asendan kaim kolu ve kollektör kanallarda eNOS transkripsiyonu gösterilmiştir (9). Yineleyen immünohistokimyasal çalışmalarda eNOS immünoreaktivitesi primer olarak glomerüller kapiller endoteli, afferent-efferent arteriol, mtrarenal arter ve medüller vaza rektada bulunmuşken; tübülüslerde eNOS immünoreaktivitesine rastlanmamıştır (9).

Tablo 4. Nitrik oksitin renal etkileri

## Fizyolojik

Sistemik vazodilatasyon
Intrarenal vazodilatasyon
Glomerüler
Medüller
Renin sekresyonunun inhibisyonu
Tübüler feedback'in modülasyonu
Sıvı-elektrolit transportunun regülasyonu
Stimulasyon
Kortikal toplayıcı kanallardaki bazolateral 28p K <sup>+</sup> kanalı
İnhibisyon
Proksimal tübülüste Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPaz aktivitesi
Kortikal toplayıcı kanallarda Na <sup>+</sup> reabsorpsiyonu
Kortikal toplayıcı kanallarda ADH'ya bağlı su permeabilitesinin artışı
Kortikal toplayıcı kanallarda H <sup>+</sup> -ATPaz aktivitesi
Proksimal tübülüs hücrelerinde Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> değişimi
Henle kulbunun çıkan kolundaki net CF reabsorpsiyonu
Patojen ajanlara ve tümör hücrelerine karşı vücudun direncinin sağlanması
Deneysel hastalık modelleri
Faydalı etkileri bildirilen hastalıklar
Tuz-sensitif hipertansiyon
Böbrek hasarının eşlik ettiği idrar yolu obstrüksiyonları
Radyopak maddelere bağlı böbrek hasarı
Ateroskleroz
Zararlı etkileri bildirilen hastalıklar
Renal allograft rejeksiyonu
Sepsise bağlı hipotansiyon ve multipl organ yetmezlikleri
Böbrek hasarının eşlik ettiği idrar yolu obstrüksiyonları
Oremiye bağlı trombosit disfonksiyonları
Rekürren trombotik mikroanjiopatiler
Faydalı-zararlı etkileri bildirilen hastalıklar
İmmün glomerülonefritler
Postiskemik akut böbrek yetmezliği
Diabetik nefropati

**Ratlarda böbrek, bazal koşullarda iNOS eksprese eden az sayıdaki organdan biridir. PCR ile MAC-NOS (fare makrofaj kültüründen) ve VSM-NOS (fare vasküler düz kas hücresinden) olarak iki farklı tip saptanmıştır. MAC-NOS birçok renal tübülüs hücresinde özellikle Henle kulbunun kalın kolunda bulunurken; VSM-NOS izoformu primer olarak glomerülde, interlobüler ve arkuat arterde bulunmaktadır (5). MAC-NOS ve VSM-NOS proksimal tübülüsün S3 segmentinde, kortikal ve medüller henle kulbunun kalın kolunda, distal tübülüste, kortikal ve medüller toplayıcı kanalda bu formlardan biri veya ikisi birden eksprese edilir (5).**

### Fizyolojik Etkisi

**Endojen olarak makula densa, preglomerüler ve postglomerüler rezistan damarlarda üretilen**

**NO'in birçok çalışmada renal hemodinamiğin ve filtrasyonun sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (10,11). İn vitro mikropfüze renal kortikal arterioller ve süperfisial glomerüllerden elde edilen verilere göre; NO özellikle, süperfisial glomerüllerin afferent arteriollerinde anjiotensin H'nin yapmış olduğu vazokonstrüksiyona karşı, tonik bir vazodilatör etki yapmaktadır. Örneğin intrarenal NO'nun bloke edilmesi, ortalama sistemik arteriel basıncı değiştirmemesine karşılık afferent arterioller rezistansı çok az değiştirmekte ve glomerüler ultrafiltrasyonda ve glomerüler filtrasyon hızında çok az bir azalmaya neden olmaktadır (12). Glomerüler kapiller basınç ve efferent arterioller basınç, NO miktarında büyük bir değişiklik olmadıkça azalma göstermez. Bunun yanında NO mikrovasküler tonus üzerindeki etkisini glomerüler hemodinamiği tübüloglomerüler "feedback" yanıtı katkıda bul-**

arak ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısını ayarlayarak gösterir (5). Tübüler sıvı reabsorbsiyonu komşu afférent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olur ve buna bağlı olarak glomerüler kapiller basınç ve glomerüler filtrasyon oranı azalır. NO ya makula densadan (nNOS ve NADPH bağımlı diaforaz aktivitesinin en yüksek olduğu yer) ya da başka lokal kaynaklardan salgılanır. Makula densada nNOS aktivitesi ve ekspresyonu renal perfüzyondaki kronik değişikliklere bağlı ya da distal tübülüsteki NaCl transportuna bağlı olarak değişir (7). Kronik nonspesifik NOS inhibisyonu jukstaglomerüler aparatı renin düzeyini azaltmaktadır. nNOS'un 7-nitroindazol ile selektif blokajı sonucunda invivo furosemid kullanımına bağlı renin sekresyonu azalmaktadır; bu da nNOS'un renin sekresyonunu regüle ettiğini göstermektedir (5,13). Ratlardan izole edilen afférent arteriollerde yapılan çalışmalarda NO sentezi inhibe edildiğinde renin salgılanmasına aracılık eden adenilat siklaz bağımlı mekanizmanın da bozulduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca NO renal medüller kan akımının sağlanmasında, medullanm oksijenizasyonunda ve papiller dolaşımın kan basıncına bağlı vazodilatasyonunda görev alır. Akut NOS inhibisyonu medüller kan akımında azalmaya ve sodyum retansiyonuna neden olur (5).

NO'nun tübülüslerdeki etkilerinden NOS inhibitörlerinin akut ve kronik etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. NOS inhibitörleri glomerüler ve sistemik hemodinamiği etkilemeyen konstrasasyonlarda üriner Na ekskresyonunu bozarken, NO natriürezisi uyarırlar (5). Salazar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NOS inhibitörü olan L-NAME'in düşük dozlarda köpeklere infüze edilmesi sonrasında ortalama arteriel basıncı değişmeden yaklaşık %40 oranında üriner Na ekskresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Benzer olarak insanlarda kronik L-NAME (N-nitro-L-arginin metil ester) kullanılması da fraksiyone Na ekskresyonunu %40 oranında azaltmaktadır (15). Akut Na yüklenmesi NO sentezini uyarmakta ve NOS inhibisyonu akut volüm yüklenmesine bağlı natriüretik cevabı azaltmaktadır (16). Kronik (2 hafta süreyle) yüksek tuz alımı NO metabolitlerinin idrarla atılımını arttırmakta ve bu da Na ekskresyonunun artışı ile paralellik göstermektedir (16). NO ve NO donörleri H<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesini, Na reabsorbsiyonunu ve kortikal kollektör kanal-

larda ADH'ya bağlı ozmotik su permeabilitesini, medullada Henle kulbunun kaim kolunda net Cl<sup>-</sup> reabsorbsiyonunu, proksimal tübülüste Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> değişimini ve renal medullada, proksimal tübülüste ve medullada Henle kulbunun kalın kolunda Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesini inhibe eder. NO bu etkilerinin çoğunu cGMP aracılığı ile gösterir (5,11).

## Nitrik Oksidin

### Böbrek Hastahklarındaki Yeri

Glomerüler inflamasyon sırasında glomerüler endotelial hücrelerden, inflamasyona katılmış makrofajlardan ve aktive mezangial hücrelerden salınan NO ve IL-1(3, TNFα ve IL-6 gibi sitokinler glomerüler hasarın gelişmesinden sorumludurlar. Bir çok çalışma NO'den türeyen i-NOS'un deneysel tübülointerstisyel ve glomerüler hastalıklardan koruduğunu veya iyileşmeye katkıda bulunduğunu göstermiştir (17,18). Artmış nitrit üretimi ve i-NOS mRNA ekspresyonu radardaki deneysel immün kompleks glomerülonefriti ve nefrotoksik glomerülonefritte gösterilmiştir (5). Bu farelerin NOS inhibitörleri ile tedavisinde klinik olarak anti-DNA antikor düzeyini etkilemeden hastalığı önlediği görülmüş ve i-NOS'un nonspesifik immün aktivasyonda katkısı olmadığı kanısına varılmıştır (19). Benzer olarak sistemik NOS inhibisyonu da dramatik olarak mezenşiyal hücre hasarını ve anti-Thy-1 glomerülonefritindeki ekstraselüler matriksteki depolanmayı azaltmıştır; bu da NOS'un mezenşiyal hücrelerdeki sitotoksik etkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir (5). Buna karşın NOS inhibisyonu nefrotoksik serum nefritinde veya otoimmün Heymann nefritinde glomerüler hasarın ve proteinürinin artmasına yol açmaktadır ki; bu bulgu deneysel modellerde NO'nun koruyucu bir etkiye yol açtığını göstermektedir. Bunun yamsıra sistemik arginaz verilmesi plazma arginin düzeyini azaltarak, nefrotoksik serum nefritinde intraglomerüler tromboza yol açarak glomerüler hasarı arttırmaktadır (5,17). Benzer olarak unilateral üreteral obstrüksiyon L-arginin ile tedavi edildiğinde interstisyumda monosit-makrofaj inhibisyonu azalmakta ve kollajen IV, α-düz kas aktın ve interstisyum da doku inhibitörü olan metalloprotein-1-mRNA; obstrüksiyon olmayan karşı taraf böbrekle karşılaştırıldığında azalmaktadır (20,21).

NO'nun olası proinflamatuvar etkileri; inflamasyon olan dokuda vaskiiler permeabiliteyi artırır

mak, sekonder olarak destrüksiyona yol açan peroksinitrit ve hidroksi radikalleri ve inflamatuvar sitokinler olan TNFa, IL-1p ve IL-1p'ya bağlı IH 11. düzeyini arttırmaktır (5). Bunun yanında IL-1 veya cAMP'yi mezenşiyal hücrelerde arttıran maddelerle yapılan çalışmalarda; eğer hücre i-NOS eksprese ediyorsa apoptozise gitmediği, ancak i-NOS ekspresyonu yoksa apoptozisin olduğu bildirilmektedir (22). Apoptozisin deneysel proliferatif glomerülonefritlerde, glomerüler hipersellülariteyi azalttığı bildirilmektedir (23,24). Ancak NO'nin hangi mekanizma ile kültüre edilmiş glomerüler ve endotelial hücrelerde apoptozise yol açtığı bilinmemektedir (5,23).

İnsanlarda i-NOS mRNA, IgA nefropatisi olan veya non IgA mezangioproliferatif glomerülonefritli hastalarda gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda i-NOS eksprese eden hücrelerin, tübülointerstisyel alanı infiltre eden monosit ve makrofajlar olduğu gösterilmiştir. Klinik ve histolojik olarak renal fonksiyonlarda azalma ve tübülointerstisyel hasar i-NOS eksprese eden hastalarda daha fazladır (25). İdiopatik nefrotik sendromda (Minimal change hastalığı) idrarda NO metabolitleri, kontrol grubu veya IgA nefropatisi veya fokal segmental glomerülonefriti olan hastalarla kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu da göstermektedir ki; NO metabolitlerinin idrarla fazla atılımı "minimal change" hastalığının diğer nefrotik sendrom nedenlerinden ayırmada tanısal bir araç olarak kullanılabilir (26). Plazmada yüksek glukoz konsantrasyonları zamanla mezenşiyal hücrelerde L-arginin düzeyini, dolayısıyla da NO düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Böylece diabetik nefropati gelişiminden de NO azalmasının sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (5).

İnvitro çalışmalar nonselektif NOS inhibitörlerinin hipoksik hasara karşı böbrek tübülüslerini koruduğunu; selektif olarak i-NOS inhibisyonunda BSC-1 renal epitel hücrelerini oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermiştir. İskemide hipoksiye bağlı NO üretimi ve buna bağlı oluşan hücre membran hasarı ekstraselüler ortamın asidotik olması ile (pH 6.95) önlenmektedir. Hipoksiye bağlı akut böbrek yetmezliğinde L-NAME kullanılması da hipoksik hasarı önlemektedir (27).

Son 10 yılı aşkın süredir yapılan laboratuvar ve klinik çalışmaları NO'nin böbrek fonksiyonlardaki ve hastalıklarındaki yerini anlamamıza yol açmıştır. Ancak bilmediğimiz o kadar çok karanlık nokta vardır ki; bunlar da önümüzdeki yıllarda yapılacak araştırmalar sonrasında aydınlığa kavuşacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Erbaş D. Nitric Oxide. Gazi Med J 1998; Supplement: 1,1-11.
2. Anggard E. Nitric Oxide: mediator, murderer, and medicine. The Lancet 1994; 343:1199-206.
3. Me Kee M, Scavone C, Nathanson JA. Nitric oxide, cGMP, and hormone regulation of active sodium transport. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91:12056-60.
4. Bachmann S, Bosse HM, Mundel P. Topography of nitric oxide synthesis by localizing constitutive NO synthases in mammalian kidney. Am J Physiol 1995; 268:F885-F898.
5. Kone BC. Nitric oxide in renal health and disease. Am J Kidney Dis 1997; 30:311-33.
6. Singh I, Grams M, Wang WH, Yang T, Killen P, Smart A, et al. Coordinate regulation of renal expression of nitric oxide synthase, renin, and angiotensinogen mRNA by dietary salt. Am J Physiol 1995; 269:F793-805.
7. Wilcox CS, Welch WJ, Murad F, Gross SS, Taylor G, Levi R et al. Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89:11993-7.
8. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi F, Marumo F. Polymerase chain reaction localization of constitutive nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segments. J Clin Invest 1992; 90:659-65.
9. Ujii K, Yuen J, Hogarth L, Danziger R, Star RA. Localization and regulation of endothelial NO synthase mRNA expression in rat kidney. Am J Physiol 1994; 267:F296-F302.
10. Kone BC, Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles in the normal kidney. Am J Physiol. 1997; 272:F561-F578.
11. Ito S. Nitric oxide in the kidney. Current Op Nephrol and Hypertension 1995;4:23-30.
12. Deng A, Baylis C. Locally produced EDRF controls preglomerular resistance and ultrafiltration coefficient. Am J Physiol. 1993; 264:F212-5.
13. Beierwaltes WH. Selective neuronal nitric oxide synthase inhibition blocks furosemide stimulated renin secretion in vivo. Am J Physiol 1995; 269:F134-9.
14. Chatziantoniou C, Pauti MD, Pinet F, Promeneur D, Dussaule JC, Ardailou R. Regulation of renin release is impaired after nitric oxide inhibition. Kidney Int 1996; 49:626-33.

15. Salazar FJ, Alberola A, Pinilla JM, Romero JC, Quesada T. Salt induced increase in arterial pressure during nitric oxide synthesis inhibition. *Hypertension* 1993; 22:49-55.
16. Tolins JP, Shultz PJ. Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt. *Kidney Int* 1994; 46:230-6.
17. Waddington S, Cook HT, Reaveley D, Jansen A, Cattell V. L-arginine depletion inhibits glomerular nitric oxide synthesis and exacerbates rat nephrotoxic nephritis. *Kidney Int* 1996; 49:1090-6.
18. Jansen A, Cook T, Taylor GM, Largen P, Riveros Moreno V, Moncada S, et al. Induction of nitric oxide synthase in rat immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 45:1215-9.
19. Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS, Seldin MF, Misukonis MA, Mason SN, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease: Increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL lpr/lpr mice and reduction of spontaneous glomerulonephritis and arthritis by orally administered NG-mono-methyl-L-arginine. *J Exp Med* 1994; 179:651-60.
20. Bremer V, Tojo A, Kimura K, Hirata Y, Goto A, Nagamatsu T, et al. Role of nitric oxide in rat nephrotoxic nephritis: Comparison between inducible and constitutive nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1712-21.
21. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCraccen R, Klahr S. Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2202-12.
22. Nitsch DD, Ghilardi N, Muhl H, Nitsch C, Brune B, Pfeilschifter J. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cells. *Am J Pathol* 1997; 150:889-900.
23. Baker AJ, Mooney A, Hughes J, Lombardi D, Johnson RJ, Savill J. Mesangial cell apoptosis: The major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis. *J Clin Invest* 1994; 94:2105-16.
24. Shimizu A, Kitamura H, Masuda Y, Ishizaki M, Sugisaki Y, Yamanaka N. Apoptosis in the repair process of experimental proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 41:114-21.
25. Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H. Expression of inducible NOS in human glomerulonephritis: The possible source is infiltrating monocytes/macrophages. *Kidney Int* 1996; 50:392-9.
26. Trachtman H, Gauthier B, Frank R, Futterweit S, Goldstein A, Tomczak J. Increased urinary nitrite excretion in children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1996; 128:173-6.
27. Eldenstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 1997; 51:1341-51.