



**Aysel Sarı**

Fırat University, ayselsari@hotmail.com, Elazığ-Turkey

DOI	<a href="http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2020.15.2.3A0094">http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2020.15.2.3A0094</a>
ORCID ID	0000-0002-4966-2254
CORRESPONDING AUTHOR	Aysel Sarı

## NİTRİK OKSİTİN İNSAN SAĞLIĞINDAKİ ÖNEMİ VE ÜRETİMİNİ ARTTIRICI MOLEKÜLLER

### ÖZ

İnsan vücudunda yaygın olarak bulunan, birçok hastalıkta öneme sahip olan nitrik oksid gaz formundadır. Merkezi sinir sisteminde nöronal ikincil mesajcı görevini yapan, nörotransmitter NO'in, öğrenme ve bellek işlevinde oldukça etkindir. L-arginine gıdalarla alınan bir amino asittir. L-argininden üretilen NO kan dolaşımını kolaylaştırır, endotelya aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Diğer bir amino asit L-citrulline, L-arginine benzer bir moleküldür ve NO kaynağıdır. Kırmızı et, balık, tavuk, baklagiller, fındık, kavun, C, E vitaminleri içeren bazı doğal gıdalar içinde L-arginine ve L-citrulline birçok besinde bulunmaktadır. Bu günlük beslenme için önemlidir. Ayrıca yeterli miktarda alınmaz ise etkisi düzenli olarak görülmemektedir. NO kalp ve damar sistemi, romatizma, felç, alzheimer gibi birçok hastalıkta etken olduğu gibi merkez sinir sistemi, anksiyete, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalar da nitrat seviyesi ile ilişkilidir. Bu çalışmada, NO'in metabolizmadaki önemi açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nitrik oksit, L-arginine, L-citrulline, Hastalıklar, Ruhsal Bozukluklar

## THE IMPORTANCE OF NITRIC OXIDE IN HUMAN HEALTH AND MOLECULES TO INCREASE PRODUCTION

### ABSTRACT

It is in the form of nitric oxide gas, which is common in the human body and is important in many diseases. Neurotransmitter nitric oxide, which acts as neuronal secondary messengers in the central nervous system, is very effective in learning and memory function. L-arginine is an amino acid taken with foods. Nitric oxide produced from L-arginine facilitates blood circulation, plays a role in regulating endothelial activity. Another amino acid, L-citrulline is a molecule similar to L-arginine. Some natural foods such as red meat, fish, chicken, legumes, nuts, melons containing vitamins C, E should contain nutrients containing L-arginine and L-citrulline in their daily diet. Also, if it is not taken in sufficient amount, its effect is not seen regularly. There are many studies on experimental studies on nitrate oxide metabolism, in psychiatric patients such as central nervous system, anxiety and depression, and schizophrenia, as well as many diseases such as cardiovascular system, rheumatism, stroke, alzheimer. It is investigating the importance of nitric oxide production from natural routes. In this study, the importance of nitric oxide in metabolism is explained.

**Keywords:** Nitric Oxide, L-arginine, L-citrulline, Diseases, Mental Disorders

### How to Cite:

Sarı, A., (2020). Nitrik Oksitin İnsan Sağlığındaki Önemi Ve Üretimini Arttırıcı Moleküller, Physical Sciences (NWSAPS), 15(2):29-39, DOI: 10.12739/NWSA.2020.15.2.3A0094.

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Nitrik oksit (NO) 1970'li yıllarda keşfedildi. Robert F. Aorta kasılmada rol alan asetilkoline dikkat çekip, düz damar kaslarında gevşemeye neden olan sitoplazmadaki guanilat siklaz olduğunu belirtti. Endotel gevşeme faktörünün NO olduğunu vurguladı. NO üreten bir bileşik olduğu belirlendi [1]. Daha sonra NO 1992 yılında insanda beyin, serebellum, nörotransmitter etkisi ve önemi tespit edildi [2 ve 3]. NO renksiz bir gaz yapısında, nitrojen üzerinde tek elektrona (NO•) sahip olan, radikal bir bileşik olup radikaldir.



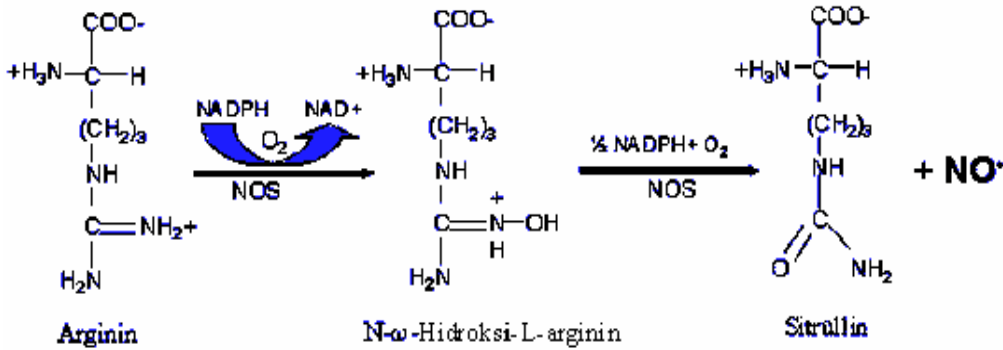
Şekil 1. Nitrik oksit molekülü  
(Figure 1. Nitric oxide molecule)

Paylaşılmamış elektron içeriği nedeniyle çok reaktif, fakat diğer radikal türlerle kıyaslandığında NO'in reaktivitesi son derece düşüktür. Reaktivitesi az da olsa, NO büyük bir anfinite ile organik yapılardaki metal merkezine bağlanır. Organik radikallerle difüzyon limitine yakın bir hızla tepkimeye girerek nitrojen içeren organik bileşiklerin yapısının oluşumuna neden olur. Biyolojik moleküllerle başlıca önemli tepkimeleri, kendiliğinden oksidasyonu sırasında oluşan "reaktif nitrojen oksit türleri" aracılığı ile gerçekleşir. Radikal özellik taşıyan nitrojen oksit türleri reaktif ve kısa ömürlü iken; nitrit ve nitrat gibi türleri ise NO oksidasyonunun stabil son ürünüdür. NO biyolojik sistemlerde üretildiğinin tespiti sağlık ve biyolojik sistemlerde etkisi üzerine çalışmalar yoğun olup, Tablo 1 de verilen nitrojenin oksitlenmiş türlerinin önemli bir kısmı biyolojik sistemlerde de oluşurlar. Vücut da oluşan nitrojen oksit türlerinin başlıca kaynağı, vücut da oluşan NO tir. NO molekülü çok yönlü, çeşitli biyolojik fonksiyonların regülasyonunda haberci molekül olup biyokimyasal olarak oldukça öneme sahiptir. NO sinir sisteminde nörotransmitter özelliindedir. Damar düz kaslarının gevşemesine etkilidir. Damar geçirgenliğinin kontrolünde, immün sistemin fonksiyonlarında, bağırsak ve böbrekte tuz ve su emiliminde de regülatör fonksiyonları görevini yapar. Hücreleri sitotoksik etkilere karşı korur. Radikal özelliindedir. Tokoferol ve askorbik asite benzer antioksidan özelliğe sahiptir. Radikal özelliindedir. Tokoferol ve askorbik asite benzer antioksidan özelliğe sahiptir [4 ve 5].

NO'in endojen olarak üretilen bir biyomolekül olduğunun gösterilmesinden sonra bu molekülün sentezi ve etkileri üzerinde yoğun çalışma yapan Furchgott, damar endotelinin, asetilkolin gevşemesi için zorunlu olduğunu yayınladı [1]. NO bileşiği sGMP düzeylerini artırırıldığını ve vasküler gevşeme oluşturduğu 1986-87 yılında Furchgott ve L. Ignarro tarafında tespit edildi. Araştırmacılar birbirlerinden bağımsız olarak endotel kaynak gevşetici faktörün (EDRF) NO olduğunu keşfetti [1 ve 2]. 1987 yılında da Salvador Moncada grubu, NO'nu L-arginine amino asittinden sentezledi [6]. NO'in azotu L-argininin guanidino azot atomlarından oksijen molekülerini oksijeninden almaktadır. NO sentezi, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla iki basamakta gerçekleşir. İlk olarak N-hidroksiarjinin meydana gelir, bu ara madde enzime sıkıca bağlı kalır. Daha sonraki basamakta oksidasyon sonucu L-citrülline ve NO meydana gelir.

Tablo 1. Atmosferde ve biyolojik sistemlerde bulunabilen başlıca önemli nitrojen oksit türleri  
(Table 1. Major types of nitrogen oxides that can be found in the atmosphere and biological systems)

Formülü	Adı	Diğer Adları
NO <sup>•</sup>	Nitrojen Monoksit	Nitrik Oksit
NO <sup>+</sup>	Nitrozil	Nitrozonyum/Nitronyum iyonu
NO <sup>-</sup>	Oxonitrat	Nitroksil iyonu; anyonu
NO <sub>2</sub> <sup>•</sup>	Nitrojen dioksit	
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Nitril İyonu (katyonu)	
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit	Dioksonitrat
NO <sub>3</sub> <sup>•</sup>	Nitrojen trioksit	
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trioksonitrat	Nitrat
N <sub>2</sub> O	Dinitrojen monoksit	Nitröz oksit
N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>-•</sup>	Dioksodinitrat	
ONOO <sup>•</sup>	Nitrozoperoksil	Peroksi Nitril radikali
ONOO <sup>-</sup>	Peroksinitrit (oksoperoksinitrat)	
ONOOH	Peroksinitröz asit	
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen trioksit	
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetroksit	
N <sub>3</sub> <sup>•</sup>	Trinitrojen	
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trinitrit	



Şekil 2. Nitrik oksidin NOS enzimi etkisiyle L-arginine aminoasidinden sentezlenmesi

(Figure 2. Synthesis of nitric oxide from the amino acid of L-arginine under the action of NOS enzyme [4])

Sentez damarlarda başlar "shear stres" ile uç noktaya ulaşır. Kalp sistolde kanı damara gönderir, damar endoteli yüzeyinde mekanik etki oluşur ve oluşan mekanik etki endotel hücreleri şekil değişikliğine uğratar. Hücre arasındaki iletişimle hücre içine sinyaller gönderir. L-arginin, NO molekülü nNOS ile fosforilasyonu oluşturur ve enzim aktifleşir. Ardından endotel hücrelerinde NO üretimi meydana gelir. Bu reaksiyonda kalsiyuma (Ca<sup>+</sup>) gerek yoktur. NO enzimatik olarak argininden sentezlenirken, düşük pH'da enzimatik olmayan yollarla nitritten de üretilebilmektedir. Enzimin aktivitesi ile kontrol edilir. Ortamdaki substrat NO sentezini katalizler [4 ve 5]. NO'nin üretiminde etken olan L-arginin bir amino asittir. Doğal olarak protein üretiminde kullanılan amino asitlerden biri olan L-arginin gıdalarla alımının artması kan dolaşımını kolaylaştırır ve endotelya hücrelerinin aktivitesini düzenler. Vücuda alınan bu amino



asit NO'a dönüşmektedir. Arginin karaciğerde arginaz enzimi katalizörlüğünde üre ve ornitine bölünür [7 ve 8]. Kırmızı et, balık, tavuk, baklagiller, fındık gibi bazı gıdalar içinde L-arginin bulunduran gıdalardır. Günlük beslenmelerde bu yeterli miktarda alınmaz ise L-arginin etkisi düzenli olarak görülmez. İkinci molekülümüz ise diğer bir amino asit olan L-siltrullindir. Bu amino asit L-arginine benzer bir moleküldür. Protein bakımından zengin olan gıdalarda ve ayrıca kavunda yoğun şekilde bulunur. L-citrullin molekülü organizmada L-arginine dönüşür. Günlük diyetle mutlaka L-citrullin alınması gereken C, E vitaminleri NO üretiminde destekler. Bu vitaminlerin reaksiyonlarında oksidasyonu NO'yu etkisiz hale getiren, endotelya hücrelerine zarar veren bazı hastalıkları oluşturan serbest radikaller ile savaşır. Vücuda alınan bu tür antioksidanlar, belirli dozlarda oksitlenme sürecini bloke ederek, üretmiş olduğu NO'leri korumak ile önemlidir. Endotelial doku damarların iç yüzeyini astarlar [9]. Monocadia adoteliumun içinde NO'a dönüşen maddeyi üreten molekül L-arginindir [6]. Cooke, insanlar üzerinde yaptığı denemelerde, L-argininin kardiyovasküler fonksiyonlarını saptadı ve ne kadar olumlu sonuçlar elde edildiğini bu çalışmada belirledi [10 ve 11].

## 2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Sağlığını korumada, belirli hastalık sürecinde veya tedavi sürecinin hızlandırılmasında yeniden şekillendirmenin de yardımı olacaktır. NO yarı esansiyel bir amino asitten L-arginin den, NOS enzimi vücutta üretilen oldukça önemli bir moleküldür. Ayrıca dışarıdan alınması gerekir. Bu bağlamda sağlıklı yaşam için L-arginin ve L-citrullin amino asitlerinin bulunduğu gıdalar ile beslenmede dikkat edilmesi gerekir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli hususun doğal NO üretiminin önemini ifade etmektir. Yapılan çalışmalarda bu konunun önemini araştırmaktır.

## 3. NO VE KALP DAMAR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ (NO AND ITS EFFECTS ON HEART VESSEL SYSTEM)

Kalp-damar sistemi kanın damarlardaki kanın diğer organlara taşımakla görevli, kanın temizlenmesi, gıda ile alınan moleküllerin ve oksijenin dokulara taşınması, bu taşınan maddelerin katabolizmaları sonucunda oluşan artık maddelerin dışarıya atılmak amacı ile dokulardan uzaklaştırılmasında oldukça önemli rolü bilinmektedir. Kalp sistemini tüm bu işlevlerini yerine getirmesi için birçok hormon ve molekül rol oynamaktadır. Bu moleküllerin en önemlilerinden biri NO dir, sağlıklı beslenildiğinde üretilen vücudun doğal kardiyovasküler ilacıdır. Hipertansiyon ve damar sertliği, kalp krizi ve felç riskini azaltan, damarların elastikiyetini korumaya yardımcı olan oldukça önemli bir biyokimyasaldir. NO'in kalp hastalıkları üzerine çekilen dikkatin, özellikle kalp kası gücünü azaltıcı etkisi bilinmekte olup ventriküler diastolik hacmi artırıcı yöndedir. Kalp sisteminde, kalp kası kasılımsını baskılamak amacı ile enzimin etkisi ile bu enzim yani nitrik oksit sentaz enzimi tarafından da NO üretilmektedir. Kulakçıkta, koroner arterlerde ve iletim dokusunda nNOS tarafından üretilen NO, sempatik sinir uyarımı sırasında oluşan noradrenalin azaltır [12 ve 13]. Endotel hücreleri sürekli olarak yaralanmalarla karşı karşıyadır. Bu yaralanmalarda NO gibi koruyucu moleküllerin salınımının azalmasıyla yaralı damar bölgesinde kan pulcuklarında, monositler, nötrofiller, kolesterol gibi moleküller birikir. Endotel yapması gereken işlevi yapamayınca NO miktarı azalır ve arterlerde, özellikle de koroner arterlerde damar gerginliği artar bu olayın sonucunda vazospazm olur [14].



### 3.1. NO ve Hipertansiyon (NO and Hypertension)

Hipertansiyonda artan kan basıncı endotel bağımlı gevşemede azalma meydana gelmektedir. NO sentezlenmesindeki reaksiyonlarında NO inhibitörlerinin rolü ile damar daralma ve kan basıncı artar [15]. L-arginin dolayısıyla NO artışına sebep olan NO sentaz enziminde hipertansiyonun önemli olmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber kan akışındaki artışın NOS enzimi salınımına etkilidir [16]. Endotelyadaki NO sentaz enzimini mekanik olarak etkilediği bilinmektedir [17 ve 18]. Böbrek hipertansiyonda önemli bir organdır. Bu konudaki değerlendirme önemlidir. Düşük dozlarda verilen L-arginin böbrek kan akışında azalmaya nedendir. Bu durum NO değişimlerinin hipertansiyonu etkilediği düşünülmektedir [19].

### 3.2. NO ve Böbrek (NO and Kidney)

Canlıda metabolizma artıklarının vücuttan uzaklaştırılması ile iç ortamın değişmez tutulmasında yaşamsal rol oynayan böbrekler çok sayıda hormon ve enzim üretiminde fonksiyonel göreve sahiptir. Böbreğin normal işlevini sürdürmesi L-argininden oluşan NO gereklidir. NO böbrekten sodyumun geri çıkarılmasında, böbrek kan basıncı düzenlenmesine yardımcı olur. Ayrıca afferent arterioller üzerine oldukça güçlü damar genişletici etki yapar. Arteriel basınç üzerindeki artış doğrudan tübüller üzerine etkiyerek sodyum geri emilimini durduran NO oluşumunu artırır [20]. Diyabet denetlenmezse tehlikeli ve hatta ölümcül sonuçlar doğurabilir. Endotel hücrelerini etkileyen oksidatif stresin yüksek olması ile birlikte, ileri diyabetli insanlar üzerindeki çalışmalarda, endotel hücrelerin yeterli miktarda NO üretimde yetersiz kaldığı belirlenmiştir. Böbrek kan akışının değişikliği böbrekteki NO etki mekanizması ile bağlantılıdır [19].

### 3.3. NO ve Kanser (NO and Cancer)

Kanserde genler hasar görür. Mutasyonla hızla büyüyen anormal hücrelerdir. Hücreler tespit edilme, bulunma süresine kadar diğer başıboş hücreler ile de birleşerek çoğalır. Kanseri dokular, mesane ve sinir sistemi üzerinde etkilidir [21 ve 22]. NO organizmadaki hayatı tehdit eden hücreler ile antioksidan olarak mücadele eder. Hastalık sırasında hücre büyümesini de önlemektedir. Kanseri vücudun bağışıklık sistemine destek vererek kanser gelişimini yavaşlatır. Güçlü bir antioksidan olan NO serbest radikallerin DNA'ya zarar vermesini, kanser önleyici olduğu belgelenmiştir. NO in pro-kanser ve anti-kanserde aktif olduğu ortaya çıkmıştır. NO yüksek doz antineoplastik, düşük dozda pro-anjiogenik ve pro-kanseröz etkilidir. Yüksek düzeyde NO etkisi olumsuz iken, düşük doz NO düzeyinin ise olumludur [23, 24 ve 25].

### 3.4. NO ve Romatizma (NO and Rheumatism)

Romatizma bağışıklık sisteminin etkili olduğu, eklemlerin birleşmiş olduğu zardaki oluşan hastalıktır. Beyin hücrede ki virüs, bakteri, parazitlere ve mikro organizmalara karşı savaşır. Organizmada oluşabilen iltihaplı süreçlerden sonra savunma mekanizması olan bağışıklık sistemi takrip olur. Zamanla eklemleri birleştiren sinovial zar kalınlaşır ve kıkırdak ve kemikte zararlar oluşur ve romatizma meydana gelir. NO oluşum mekanizmalarından sonra aşırı iltihaplaşma sürecinde romatizmayı tedavi eder. İmmun sistemi düzenler, inflamasyonda ve otoimmünite önemli rolü vardır [26]. Bu antioksidan özelliğinden kaynaklanmaktadır. NO kan damarlarını rahatlatır ve kan akışını hızlandırır. Vücut iltihap tehdidi altında NO üretimini artırarak daha fazla NO sentez enzimleri tarafından üretimi artırır [27 ve 28].

### 3.5. NO ve Sinir Sistemi (NO and Nervous System)

NO'nin merkezi sinir sistemi üzerine etkilerini nörotransmitörlerle etkileşimiyle ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır. Gartwaite ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serebellor granüler hücrelerinde NO'nun salgılandığını bulmuştur. Bu hücrelerdeki NO'nun salınımında glutamat antagonistlerinin uyarımı çok etkindir [29]. NO, L-argininden üretilir. Bu reaksiyonda enzim olarak NO, NOS görevi yapar. Nöron merkezi ve periferik sinir hücrelerinde mevcuttur. nNOS enzimi beyinde hipotalamus, hipokampus, serebral korteks, serebellum gibi bölgelerinde NO'nun nörotransmitörlerdeki işlevlerindeki mekanizması periferik bulunur [30]. NOS enzimini serebellum, hipotalamus, orta beyin striatum ve hipokampusta yüksek düzeyde bulunurken medulla oblongatada düşük düzeyde bulunduğu saptanmıştır. Nöron ve endotel NOS'un kaynağıdır [31]. NO serebral kan damarlarında bir nörotransmitter gibi iş görür. NO nöromodülatördür ve nörotransmitterdir [32 ve 33]. Bu kan damarlarının en dış kısmındaki otonomik sinir hücrelerinde NOS bulunur. NO konvansiyonel nörotransmitterlerden farklıdır. Nörotransmitterler gibi aminoasit, sinaptik veziküllerde depolanamaz. Bilindiği gibi gaz yapısında bir birleşiktir ve üretilir üretilmez basit difüzyon ile salınır ve etkisini gösterir [34]. Basit difüzyonla salınan NO oksit en hızlı şekilde hedef hücreye ulaşır [35]. Konvansiyonel nörotransmitterlerden diğer bir farkıda reseptörü yoktur. Burada NO reseptörü olarak, demirin veya diğer aktif metallerin bu görevi yaptığı ileri sürülmektedir [36]. NO nöronlarda yüksek seviyede bulunur ve ikincil mesajcı olarak nöronal işlevleri modüle eder [37]. Nöronlardaki NO sentezinde hücre içine sızmayı NMDA reseptörü ve Ca<sup>++</sup> aktivitesi ile olur [38]. İkincil mesajcı olan NO'nun etkisinin olmasında CGMP aracısıdır [39].

### 3.6. NO ve Alzheimer (NO and Alzheimer)

Alzheimer bellek konuşma, karar verme, dikkat, oryantasyon bozukluğu entelektüel becerilerde kayıp semptomları ile kendisini gösteren ilerleyici nöral bozukluk olan bir hastalık olarak bilinir. Beyinde tahrip oluşturan ve hızla etkili olan bir rahatsızlıktır. Kişinin dil yetisini, mantığını, algılarını ve hafızasının teke uğraması gibi tarif edilebilir. Yaşlanmanın süreci hızlandırdığı bilinir. Birçok sorunun cevabı günümüzde halen bilinmemektedir. Alzheimer hastalarında beyinde protein deposu ve hücre materyali olan beta-amiloid plakları oldukça yoğun bulunmuştur. Ayrıca beyin nöronlarında sürekli tahrip diye de düşünülmektedir. Çoğu araştırmalarda Alzheimer hastalarında NO düzeylerinde azalma gözlemlendiğini, bu beta-amiloid plaklarında gözle görülen hızlanmanın olduğuna ifade etmektedir. NO öğrenme ve hafızanın korunmasında önemlidir. Alzheimer hastalarındaki bu belirtilerin NO üretimini artıran diyet desteklenmesi gerektiği ile ilgili çalışmalar desteklemektedir [40, 41 ve 42].

### 3.7. NO ve Yaşlanma (NO and Aging)

Yaşlanma ile birlikte kalp-damar hastalıkları risk faktörüdür. Birçok nedenle artan oksidatif stresin sonucunda oluşan hücre ve damar üzerine etkili olan maddelerin sonucunda bu yaşlanmanın damarda gerçekleşmesi ile birlikte endoteldeki gevşemede azalma görünür [43].

### 3.8. NO ve Felç (NO and Paralysis)

Kalp krizi en belirgin kalp rahatsızlığıdır. Felç de bunun gibi beyni tehdit etmektedir. Yaşlı kişilerde felç, epilepsi ve demans ve depresyonda oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Felç kan pıhtılaşmasının beyinde gerçekleştiği, normal kan dolaşımının

etkilenmesi ve beyin hücrelerine oksijen taşınmasının engellenmesidir. Boyundaki atardamarın kan pıhtılaşması ile tıkanması felce yatkınlığı artırır. Bu durumda NO üretimi oldukça zayıftır. NO'in kanın pıhtılaşmasını önleyerek, yaşlılarda oluşan felç riski azalır ve iyileşme ihtimali oldukça yüksektir [44].

### 3.9. NO ve Stres (NO and Stress)

Psikolojik rahatsızlıkların temelinde stresin olduğu bilinmektedir. Korkunun merkezi olan ve dolayısı ile stresin tetiklendiği limbik sistemin içinde yer alan amigdala, hipotalamus, hipofiz ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde nNos enziminin etkisi görülmüştür [45]. Yapılan bir çalışmada sıçanlar immobilizasyon stresine maruz bırakıldığında hipotalamus çekirdeğinde ve adrenal kortekslerinde nNOS mRNA ekspresyonunun artışı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada bu maruziyet süresi 5 gün günde iki saat süresince stresteki sıçanlarda da aynı sonuç bulunmuştur. Stresle yapmış olduğu bu artış nNOS ekspresyonu, çeşitli nörotransmitterlerin salınımını ile modüle etmektedir ve stres ile birlikte nNos çeşitli nörotransmitterlere salımında, oldukça etkili bir modüledördür [46 ve 47].

### 3.10. NO ve Anksiyete ve Depresyon (NO and Anxiety and Depression)

NO insan vücudunda her bir hücrede bulunan, merkezi sinir sisteminin nöronal işlevlerini modüle etmekle görevli ikincil mesajcıdır. Beynin ve nöropiskolojinin nörotransmitterlerinin gibi NO da bir nörotransmitter olarak görev yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca öğrenme, bellek fonksiyonları ve nöronal mekanizmayı etkiler. Bundan dolayı NO merkez sinir sisteminde, anksiyete ve depresyon üzerine etkileri, bu nörotransmitterlerin birbirleri ile etkileşimini, nörotoksitededeki rolü incelenmiş. Depresyon ve şizofreni hastalarında özellikle NO metabolizmasının sonucunda oluşan nitrat düzeylerinde yapılan birçok çalışma stresle ilişkisi olduğunu ve bu rahatsızlıklardaki etkisi oldukça önemlidir. Metil D aspartat reseptörleri uyarıldığında NO üretimi artmaktadır. NOS inhibitörleri ve NMDA reseptörünün antagonist etki yaptığı, sıçan ve farelerin ruh hallerinde antidepresan benzeri etki gösterdiği deneyle gözlemlendi. NOS inhibitörleri antidepresan benzeri etkilerini cGMP üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. NOS inhibitörleri FST de doza bağlı olduğu antidepresan etkisini ve L-arjininin etkisinin olduğunu ifade etmiştir [48, 49, 50]. Merkezi sinir sisteminde NO nöromodulator olarak işlevi göstermektedir [51]. Bu şekildeki fonksiyonuna dayanarak psikolojik bozukluklarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada bipolar hastalarında nNOS aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığından düşük olduğu, şizofren ve depresyon hastalarında da aynı şekilde olduğu gözlenmiştir [52]. Beyinde önemli bir nörotransmitter olan glutamatin mekanizması ve dopamin salımında oldukça önemli role sahiptir. Bağlılığının öldürücü etkisi rolünde ise ikincil mesajcı olarak işlev görmektedir [53]. Beynin tehlikeli uyarılara karşı yanıt verdiği bu bağlamda etkili olan sistemde ve davranışsal, hormonal ve otonomik işlev üstlenen bu konuda rol alan kısımların yani medial amigdaloid nükleus (MeA), dorsolateral periakvaduktal gri madde (DLPAG), hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN), hipofiz ve hipokampus gibi anatomik bölgelerde nNOS enziminin varlığı gösterilmiştir [54]. Yapılan bu çalışmada N-metil-D-aspartat sıçanlara (15-30mg/kg doz) intraperitoneal verilmiş ve anksiyojenik etki olduğu gözlenmiş [55]. NOS inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri antidepresan benzeri etki gösterdiği ve bu etkinin cGMP üzerinden gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varmışlardır [48 ve 49]. NOS inhibitörlerinin FST'de doza bağlı olarak antidepresan etkisi



gösteren ve L-arginin 'in FST'de dual etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir [50]. Davranışsal ve bilişsel süreçlerde işlev gösteren NO depresyonlu hastaların plazmalarında NO metabolizmasının son ürünü olan nitratın yüksek seviyelerde bulunmasına bağlanmıştır. Aynı zamanda çalışmadaki depresyon hastalarının hipotalamuslarında NOS enzimini içeren hücre sayısının da azalma tespit edilmiştir [56]. Şizofreni hastalarında iki grup karşılaştırılmış ve bu grubun biri sağlıklı diğeri ise sağlıklı grup olarak belirlenmiştir. Çalışma onucunda NO metabolizmasındaki son ürün olan nitrit plazma seviyesi ve eritrosit düzeyi sağlıklı gruptan daha yüksek çıkmış [57]. Şizofren hastanın prefrontal korteksinde nNOS ekspresyonunun, depresyon hastalarının beyinlerindeki kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bipolar hastaları ile yapılan çalışmada ise nNOS aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir [58 ve 52]. NO'in ikincil mesajcı etkisinin belirleyen çalışmada sıçan hipokampusunda morfin toleransının gelişimine engel olmuş. NOS enzim inhibitörlerinin morfine tolerans gelişimini ve morfin bağımlılığını engellediğini, ayrıca nükleus akübenste, amigdalada ve hipokampusun CA1 bölgesindeki NO'in dopamin ve glutamat salınımındaki rolü sonucu, madde bağımlılığının ödüllendirici etkisi belirlenmiştir [59 ve 60]. NO reaksiyon ürünleri serbest radikal özellikliği merkez sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarında rol oynamakla birlikte. NOS ekspresyonunun Alzheimer hastalığındaki etkiside tartışılmaktadır [61].

#### KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V., (1980). The Obligatory Role of Endothelial Cells in The Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. *Nature*, 228, 373.
- [2] Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., and Chaudhuri, G., (1987). Endothelium-Derived Relaxing Factor Produced and Released from Artery and Vein is Nitric Oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 9265-9.
- [3] Nussler, A.K. and Billiar, T.R., (1993). Inflammation, Immunoregulation and Inducible Nitric Oxide Synthase. *J Leukoc Biol (USA)*. 54(2):171-8.
- [4] Archer, S.L., (1993). Measurement of Nitric Oxide in Biological Models *FASEB J*. 7(2):349-60).
- [5] Kılınç, A., (2003). Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Palme Yayıncılık*. 1-59.
- [6] Moncada, S., (1999), The Nobel Prize for Nitric Oxide. The Unjust Exclusion of Dr. Salvador Moncada, de berrazueta JR, *Rev Esp Cardiol*, The Nobel Prize for Nitric Oxide. The unjust exclusion of Dr. Salvador Moncada, *Rev Esp Cardiol*. 52(4):221-6.
- [7] Bansal, V., and Ochoa, J.B., (2003). Arginine Availability, Arginine and The Immune Response, *Curr Opin Clin Nutr Metp Care*. 6:223-228.
- [8] Pamuk, F., (2000). *Biyokimya; Gazi Kitapevi*. Sy.274.
- [9] Furchgotta, R., Ignora L., and Murad F., (1998). Nobel Prize Awarded to Scientists for Nitric Oxide Discoveries. 98(22):2365-2366.
- [10] Cooke, J.P., (1997). Rearrangement of The Nitric Oxide Synthase Pathway, L-Arginine, And Cardiovascular Diseases. Jul 15, 96(2):667-75.
- [11] Blum, A. and Cannon, R.O., (2001). L-arginine for the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease*. 12:535-9.
- [12] Takita, T., Ikeda, J., Sekiguchi, Y., Demachi., J., Li, S.L., and Shirato, K., (1998). Nitric Oxide Modulates Sympathic





- Control of Left Ventricular Contraction in Vivo in The Dog. *J Autonomic Nervous System.* 71, 69-74.
- [13] Benjamin, N., Datton, J.A.E, and Riter, J.M., (1991). Human Vascular Smooth Muscle Cells Inhibit Platelet Aggregation When Incubated with Glyceryl Trinitrate: Evidence for Generation of Nitric Oxide. *Br. J. Pharmacol.* 102:847-850.
- [14] Marin, J., and Rodriguez-Martinez M.A., (1997). Role of Vascular Nitric Oxide in Physiological and Pathological Conditions. *Pharmacol. Ther.* 75, 111-134.
- [15] Li, H. and Förstermann, U., (2000). Nitric Oxide in The Pathogenesis of Vascular Diseases. *J Pathol.* 190, 244-254.
- [16] Joannides, R., Richard, R., Haefeli, W.E., Linder, L., Lüscher, T.F., and Thuillez, C., (1995). Role of Basal and Stimulated Release of Nitric Oxide in the Regulation of Radial Artery Caliber in Humans. *Hypertension.* 26:327-31.
- [17] Sessa, W.C., Prithchard, K., Seyedi, N., Wang, J., and Hintze T.H., (1994). Chronic Exercise in Dogs Increases Coronary Vascular Nitric Oxide Production and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase Gene Expression. *Circ Res* 74:349-53.
- [18] Hishikawa, K. and Lüscher, T.F., (1997). Pulsatile Stretch Stimulates Super Oxide Production in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation.* 96:3610-6.
- [19] Lahera, V., Salom, M.G., Miranda, G.F., Moncada, S., and Romero, J.C., (1991). Effects of NG-nitro-L-arginine Methyl Ester on Renal Function and Blood Pressure. *Am J Physiol.* 261:1033-7.
- [20] Braman, R.S. and Hendrix, S.A., (1989). Nanogram Nitrite and Nitrate Determination in Environmental and Biological Materials by Vanadium (III) Reduction with Chemiluminescence Detection. *Anal Chem.* (24):2715-8.
- [21] Stuehr, D.J. and Marletta, M.A., (1985). Mammalian Nitrate Biosynthesis: Mouse Macrophages Produce Nitrite and Nitrate in Response to Escherichiacoli Lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 82: 7738-42.
- [22] Hibbs, J.B.J, Taintor, R.R., and Vavrin, Z., (1987). Macrophage Cytotoxicity: Role for L-arginine Deiminase and Imino Nitrogen Oxidation to Nitrite. *Science.* 235:473-76.
- [23] Chinje, E.C. and Stratford, I.J., (1997). Role of Nitric Oxide in Growth of Solid Tumours: a Balancing act. *Essays Biochem.* 32:61-72.
- [24] Huerta, S., Chilka, S., and Bonovida, B., (2008). Nitric Oxide Donors: Novel Cancer Therapeutics Review, *Int.j. Oncol.* 33:909-927.
- [25] Bonavida, B., Khineche, S., Huerta-Yepez, S., and Garban, H., (2006). Therapeutic Potential of Nitric Oxide in Cancer, *Drug Resist. Updat.* 9(3):157-173.
- [26] Stefanovic, Racic, M., Stadler, J., and Evans, C.H., (1993). Nitric Oxide and Arthritis. *Arthritis Rheum.* 36:1036-44.
- [27] Stichlenoth, D.O., Wallenhaupt, J., Anderson, D., et al., (1995). Elevated Serum Nitrate Concentrations in Active Spondylo Arthropathies. *Br J Rheumatol.* 34:616-9.
- [28] Fletcher, D.S., Widmer, W.R., and Luel, S., (1998). Therapeutic Administration of A Selective Inhibitor of Nitric Oxide Synthase Does not Ameliorate The Chronic Inflammation and Tissue Damage Associated with Adjuvant-Induced Arthritis In Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 284; 714-21.
- [29] Garthwaite, J., Charles, S.L., and Chess-Williams, R., (1988). Endothelium-Derived Relaxing Factor Release on Activation of NMDA Receptors Suggest Role as Intercellular Messenger in The Brain. *Nature.* 336:385-388.



- 
- [30] Hirsch, D.P., Holloway, R.H., Tygat, G.N.J., and Boeckxstaens, E.E., (1998). Involvement of Nitric Oxide in Human Transient Lower Esophageal Spincter Relaxation and Esophageal Primary Peristalsis. *Gastroenterology*. 115(6):1374-1380.
- [31] Javelle, N., Berod, A., Renaud, B., and Lambas-Senas, L., (2002). NO Synthase Inhibitors Attenuate Locus Coeruleus Catecholamine Metabolism and Behavior Induced by Morphine Withdrawal. *NeuroReport*, 13:725-728.
- [32] Dawson, T.M, Gonzalez-Zulueta, M., Kusel, J., and Dawson V.L., (1998). Nitric Oxide: Diverse Actions in the Central and Peripheral Nervous Systems. *The Neuroscientist*, 4:96-112.
- [33] Moncada, S. and Higss, A., (1993). The L-arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med*. 329:2002-2012.
- [34] Dawson, T.M., Bredt, D.S., Fotuhi, M., Hwang, P.M., and Snyder, S.H., (1991). Nitric Oxide Synthase and Neuronal NADPH Diaphorase are identical in Brain and Peripheral Tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88:7797-7801.
- [35] Lancaster, J.R., (1997). A Tutorial on The Diffusibility and Reactivity of Free Nitric Oxide. *Nitric Oxide*. 1:18-30.
- [36] Sadock, B.J. and Sadock, V.A., (2000). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 159-165.
- [37] Kopf, S.R., Benton, R.S., Kalfin, R., Giovannini, M.G., and Pepeu, G., (2001). NO Synthesis Inhibition Decreases Cortical ACh Release and Impairs Retention of Aconditioned Response. *Brain Res*.894:141-144.
- [38] Wood, P.L., Emet, M.R., Rao, T.S., and et al., (1990). Nitric Oxide Mediates N-Methyl-D-Aspartate, Quisqualate and Kinate Dependent Increases In Cerebellar Cyclic Gmp In Vivo. *J Neurochem*. 55:346-348.
- [39] Prast, H. and Philippu, A., (2001). Nitric Oxide as Modulator of Neuronal Function. *Prog Neurobiol*, 64:51-68.
- [40] Rollof, E.V. and Platt, B., (1999). Biochemical Dysfunction and Memory Loss; the Case of Alzheimer's Dementin. *Cell, Mol.Life Sci*, 55:601-616.
- [41] Posada, A. and Clarke, P.G.H., (1999). Role of Nitric Oxide in a Fast Retrograde Signal During Devopment. *Dev. Brain. Res*. 114:37-42.
- [42] Smith, M.A., Rottcamp, C.A., Numora, A., Raina, A.K., and Perry, G., (2000). Oxidative Stres in Alzheimer's Disease, *Biochim. Biophys. Acta*, 1502:139-144.
- [43] Lüscher, T.F. and Barton. M., (1997): Biology of the Endothelium. *Clin Cardiol*. 20 (Suppl II), 3-10.
- [44] Lopez, A.D., Mather, C.D., Ezzati, M., and Jamison, D.T., (2006). Global and Regional of Disease and Risk Factors, Sysatematic Analiysis of Population Health Data. *The Lancet*. 367:1747-1757.
- [45] Vincent, J.L., Zhang, H., Szabo, C., and Preiser, J.C., (2000). Effects of Nitric Oxide in Septic Shock. *Am. J. Resir. Crit. Care Med*. 161:1781-1785.
- [46] Kishimito, J., Tsuchiya, T., Emson, P.C., and Nakayama, N., (1996). Mobilization-induced Stres Activates Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) mRNA and Protein in Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis in Rats. *Brain Res*, 720:159-171.
- [47] Echeverry, M.B. and Guimrãres, F.S., (2004). Del Bel EA. Acute and Delayed Festrainst Stress-Induced Changes in Nitric Oxide Producing Neurons in Limbic Regions. *Neuroscience*, 125:981-993.



- 
- [48] Meloni, D., Gambarana, C., and De Montis, (1993). Dizocilpine Antagonizes the Effect of Chronic Imipramine on Learning Helplessness in Rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 46:423-426.
- [49] Yıldız, F., Erden, B.F., Ulak, G., Utkan, T., and Gacar, N., (2000). Antidepressant like effect of 7- Nitroindazole in the Forced Swimming Test in Rats. *Psychopharmacology*, 65:199-202.
- [50] Heiberg, I.L., Wegener, G., and Rosenberg, R., (2002). Reduction of cgmp Nitric Oxide has Antidepressant Like Effects in the Forced Swimming Test in R ats. *Behav Brain Res.* 134:479-484.
- [51] Garthwaite, J., Charles, S.L., and Chess-Williams, R., (1988). Endothelium-Derived Relaxing Factor Release on Acitivation of NMDA Receptors Suggest Role as Intercellular Messenger in The Brain. *Nature.* 336:385-388.
- [52] Baba, H., Suzuki, T., Arai, H., and Emson, P.C., (2004). Expression of nNOS and Soluble Guanylate Cyclase in Schizophrenic Brain. *NeuroReport*, 15(4):677-680.
- [53] Calapa, G., Mazzaglia, G., Sautebin, L., et al., (1996). Inhibition Nitric Oxide Formation Reduces Voluntary Ethanol Consumption in Rat. *Psychopharmacology.* 125:398-401.
- [54] Vincent, S.R. and Kimura H., (1992). Histochemical Mapping of Nitric Oxide Synthase in The Rat Brain. *Neuroscience.* 46:755-784.
- [55] Dunn, R.W., Corbett, R., and Fielding, S., (1989). Effects of 5-HT 1A Receptor Antagonists in The Social Interaction Test and The Elevated Plus Maze. *Eur J Pharmacol.* 169:1-10.
- [56] Zhang, J. and Snyder, S.H., (1995). Nitric Oxide in Nervous System. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 35:213-233.
- [57] Yanik, M., Vural, H., Kocigit, A., et al., (2003). Is the Aarginine-nitric Oxide Pathway Involved in the Pathogenesis of Schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 47(2):61-65.
- [58] Das, I., Khan, N.S., Puri, B.K., and et al., (1995). Elevated Plasma Calcium Mobilization and Nitric Oxide Synthase Activity May Reflect Abnormalities in Schizophrenic Brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 212:375-380.
- [59] Lue, W.M., Su, M.T., Lin, W.B., and Tao, P.L., (1999). The Role of Nitric Oxide in The Development of Morphine Tolerance in Rat Hippocampal Slices. *Eur J Pharmacol.* 383:129-135.
- [60] Bredt, D.S. and Snyder, S.H., (1992). Nitric Oxide, a Novel Neuronal Messenger. *Neuron.* 8:3-11.
- [61] Colas, D., Gharib, A., Bezin, L., and et al., (2006). Regional Age-Related Changes in Nöronal Nitric Oxide Synthase (nNOS), Messenger RNA Levels and Activity in SAMP8 Brain. *BMC Neuroscience.* 7:81-87.