

NİTRİK OKSİT: ÖZELLİKLERİ VE EGZERSİZDEKİ ROLÜ

Deniz ERBAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Nitrik oksit(*NO) gaz yapıda vazodilatör etkili bir serbest radikaldır. Biyolojik sistemler üzerinde pek çok etkisi bulunmakta ve L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile oluşmakta ve sonuçta *NO ve sitrullin meydana gelmektedir. Giderek artan bilgiler hem istirahatte hem de egzersiz sırasında *NO nun koroner ve periferik dolaşımın kontrolünde ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Egzersiz *NO yapımını arttırmakta ve bu da pekçok dokuda yararlı etki yaratmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nitrik Oksit (*NO), Egzersiz, Serbest radikal, EDRF

NITRIC OXIDE: CHARACTERISTICS AND ITS ROLE IN EXERCISE

ABSTRACT

Nitric oxide (*NO) is a gaseous free radical, acting as a vasodilator. It has many kind of effects on biological systems and synthesized by the action of nitric oxide synthase (NOS) on L-arginine resulting *NO and citrullin. Accumulating data show that *NO is important for both coronary and peripheral hemodynamic control and metabolic regulation at rest and during exercise. Exercise can stimulate production of *NO resulting beneficial effect on many tissue.

Key Words: Nitric Oxide (*NO), Exercise, Free radical, EDRF

Nitrik Oksit: Özellikleri, oluşumu ve fizyolojik etkileri

Nitrik oksit (*NO)'nun kimyasal özelliklerine ilişkin ilk yayın 1772'de Josef Priestly tarafından yapılmış ve invivo olarak varlığı 1914'de Sir Henry Dale tarafından rapor edilmiştir. Araştırmacı intravenöz uyguladığı Asetilkolin (Ach)'in tavşan kulağında kan akımını artırdığını göstermiştir. Daha ileriki çalışmalar invitro olarak Ach etkisi-

Geliş tarihi : 17.01.2001

Yayına kabul tarihi : 26.02.2002

Nitrik Oksit: Özellikleri ve Egzersizdeki Rolü

ni gözlemeye yönelmiş ancak bir sonuç alamamıştır çünkü damar invitro koşullarda gevşeme yerine kasılma ile yanıt vermiştir. İlk kez Jelliffe'nin 1962'de yayınladığı makalede aortun gevşeme ile yanıt verdiği rapor edilmiştir. Furchgott çalışmalarını sürdürürken biraz da şansının yardımı ile halka şeklinde hazırladığı aort preparatında gevşeme cevabını almış ve bunun nedenini daha önce heliks şeklinde hazırladığı preparatlarda endotelyumun harabiyete uğramış olmasına bağlamıştır. Bu nedenle endotelden kaynaklanan bir maddenin damar genişletici etkiyi yarattığını belirterek buna Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF) adını vermiştir.

*NO nun atmosferdeki döngüsü aşağıdaki gibidir.



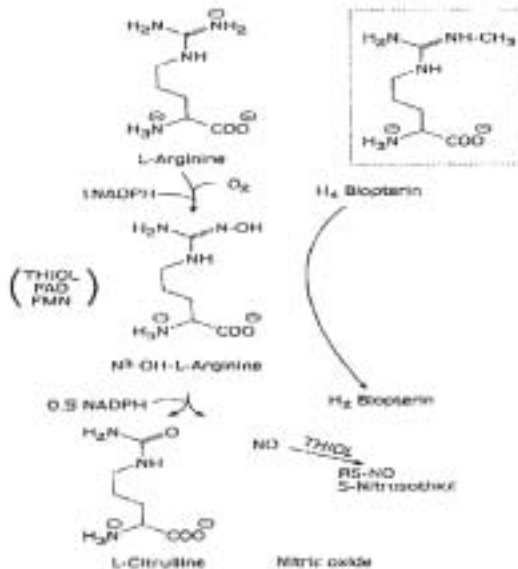
(Bu etki ozon tabakası için zararlıdır).



Nitrik oksit redoks formları aşağıdaki gibidir.



Nitrik oksit oluşumu L-argininden Şekil 1'de gösterildiği gibi meydana gelmektedir. Sitrullin *NO oluşumuna paralel olarak meydana gelmektedir (Erbaş, 1997)



Şekil 1. Nitrik Oksit oluşumu

Nitrik oksit sentezini nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi sağlamakta ve bu enzimin 3 çeşidi bulunmaktadır: endotelial NOS (eNOS ya da NOS III), nöronal NOS (nNOS veya NOS I), indüklenebilir NOS (iNOS ya da NOS II). Endotelial ve nöronal NOS, constitutive (cNOS) denilen sürekli bulunan NOS türüdür. iNOS ise uyarıma bağlı olarak yapılır.

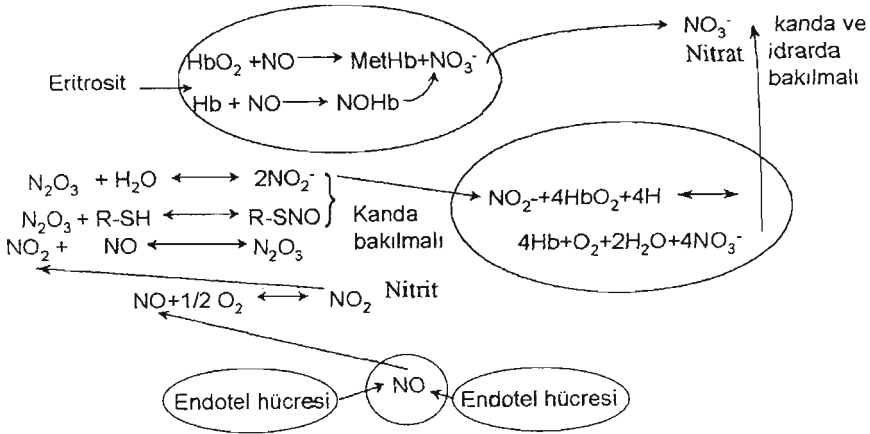
•NO sentezi bir çok madde ile inhibe olur. Bunlar; Monomethyl-L-arginine (L-NMMA) (daha çok cNOS ve iNOS için), asymmetric dimethyl-L-arginine(L-ADMA), nitro-L-arginine(L-NNA)(daha çok NOS I ve III için), nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (daha çok cNOS için), 3 bromo 7 nitroindazole(nNOS için) dır (Erbaş, 1997).

iNOS inhibitörleri: Glukokortikoidler, deksametazon, progesterone, TGF- β , IL-4, EGF, PDGF, IL-8, sikloheksimid, aktinomisin D'dir.

iNOS uyarıcıları: Lipopolisakkaritler, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2 dir

•NO guanilat siklazdaki hem molekülüne bağlanarak cGMP oluşumuna ve sonuçta hücre içi Ca⁺² azalışına; Ca⁺² la aktive olan K⁺ kanal açılışına neden olur. K⁺ hücre dışına çıkararak hiperpolarizasyon oluşur ve düz kas gevşemesi meydana gelir.

Endotel hücresi tarafından ya da diğer mekanizmalarla kana geçen •NO şekil 2'de gösterildiği gibi reaksiyona uğrayarak son ürün olan nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃)'a dönüşmektedir. •NO'nun hedefi olan yapılar ise, hem molekülüleri, Fe-S bileşikleri, tiol grupları, süperoksit radikalleridir (Erbaş,1997).

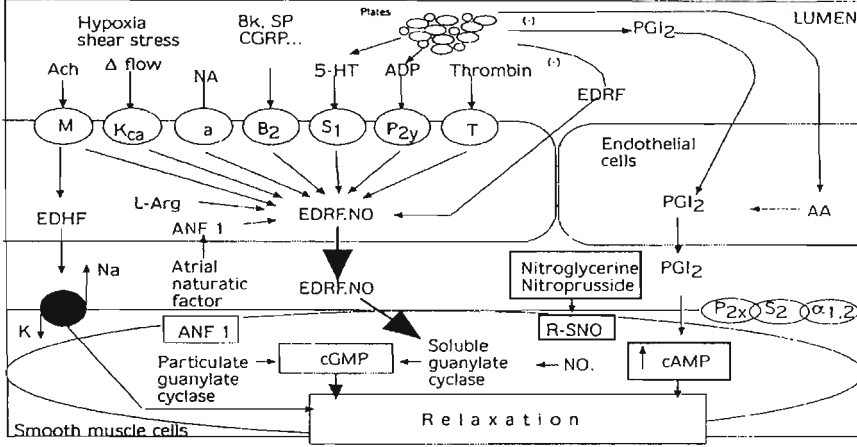


Şekil 2. Kanda •NO'nun reaksiyonları

Pek çok madde endotelden •NO salınımına neden olmaktadır. Örneğin, akımdaki değişiklik ya da shear stress, oksijen azlığı vb. gibi fizyolojik etkenler ile bazı vazoaaktif maddeler (asetilkolin, ADP, ATP, kolesistokinin, bradikinin, VIP, histamin, noradrenalin, serotonin, substans P, calcitonin gene related peptide, trombin, kalsiyum iyonofor (A23187)) bunlardan bazılarıdır (Şekil 3) (Erbaş, 1997).

Nitrik Oksit: Özellikleri ve Egzersizdeki Rolü

Vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) endotelial NOS artışı yaratarak •NO sentezini arttırmaktadır. •NO artışı anjiyogenezisi arttırmaktadır (Messina, Brevetti ve Chang, 2002; Ziche ve Morbidelli, 2000).



Şekil 3. Endotelden •NO salınımına neden olan faktörler ve mekanizmaları

Egzersiz ve •NO

Soluk yolu ile atılan •NO düzeyleri egzersiz sırasında artmaktadır. Bunun önemli bir bölümü alt solunum yolları damar endotelinden kaynaklanmaktadır (Busch, Kuhlen, Knorr ve Kelly, 2000). Egzersiz sırasında idrar ile atılan nitrik oksit ürünleri(NOx) ile cGMP düzeyleri de artış gösterir (Bode-Boger, Boger, Schroder ve Frolich, 1994).

Ağır koşu egzersizinde sitokin salınımı meydana gelmekte ve bu da lökositlerde (ağır-lıklı olarak monositlerde) iNOS uyarımına neden olmaktadır (Niess, Somer, Schlotz ve Northoff, 2000). Soğuk ortamda soluk yolu ile atılan •NO azalırken egzersiz yapıldığında bu azalış daha da fazla olmaktadır (Pendergast, Krasney ve DeRoberts, 1999).

İstirahat halindeki kişilerde nazal NO nun dışarı verilen soluk havasındaki (burun kapalı olarak) oranı egzersizde dışarı verileden daha fazladır. Egzersizde akciğer ve hava ileti yollarının NO miktarı ile (Phillips, Giraud ve Holden 1996) •NO'nun akciğerlerdeki difüzyon kapasitesi artış göstermektedir (Tamhane, Johnson ve Hsia, 2001).

İnsanda yapılan çalışmada %50, %75, %100VO₂ Max şiddetindeki egzersiz sırasında arteriel pCO₂ ve pO₂ düzeylerinde egzersize bağlı azalma gözlenmiş ve NO soluk havasına karıştırıldığında (15ppm) pO₂ düzeylerindeki azalış daha da artarken kan histamin düzeylerinde de anlamlı azalma tesbit edilmiştir. Yine •NO inhalasyonu FEV₁ değerlerinde artışa neden olmuştur (Durand, Mucci, Safont ve Prefaut, 1999).

Damar düz kasını innerve eden sinirden salgılanan noradrenalinin salgılanışı NO tarafından inhibe edilir ve ayrıca α₂ reseptörlerle oluşan konstriktör etkide azaltılır. Egzersiz sırasında motor sinirlerden salgılanan asetilkolin endotelial •NO yapımını uyarıcı et-

kidedir. Adenozin ve K_{ATP} kanal blokajı kalpte egzersiz bağımlı kan akımında yarı yarıya azalmaya neden olmakta ve NOS inhibisyonu ile bu azalış daha da artmakta kontrol seviyelerinin de altına inmektedir (Kingwell, 2000 a).

•NO'nun insanda egzersiz sırasında kasa glukoz girişini arttırdığı ancak ratta böyle bir etkinin bulunmadığı belirtilmektedir. Tüm vücut egzersizinin •NO adaptasyonu için daha iyi bir ortam yarattığı gözlenmiştir. Bunun yanısıra egzersizle artan kalp fonksiyonları, kan basıncı artışı, kan akımı ve kan viskozitesi egzersize katılmayan kaslarda shear stress'e bağılı •NO yapımını arttırmaktadır. Birkaç günden birkaç haftaya kadar yapılan dayanıklılık egzersizi aktif ve inaktif kaslarda, aorta ve koronerlerde •NO bazal salgılanışını arttırmaktadır. Bu artış egzersiz sonrası 4 haftaya kadar devam etmektedir (Kingwell, 2000a).

Sekiz haftalık egzersiz sonrası yapılan plazma NOx tayinlerinde egzersize bağılı anlamlı artış saptanmıştır. Düzenli egzersizin (1 saat/gün %70 VO₂ max) bitiminden 8 hafta sonra plazma NOx değerleri egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür (Maeda, Miyauchi, Kakiyama ve Sugawara, 2001).

•NO'nun oksijen radikalleri ile etkileşimi sonucu oluşan peroksinitrit(•NOO•) •NO dan daha az olmakla birlikte vazodilatör etkilidir (Kingwell, 2000a).

Rat iskelet kas hücrelerinde nNOS ve eNOS bulunurken, insan kas hücrelerinde nNOS bulunmaktadır. İnsandaki bu nNOS'a nNOS μ denilmektedir ve tip I ile II liflerde homojen dağılmaktadır. iNOS inflamasyona bağılı olarak kaslarda yapılır. •NO egzersizde kasa glukoz girişi artışına neden olurken onun kullanımını inhibe eder. NOS inhibisyonu yapılarak engellenen bu glukoz girişi sırasında kas kan akımında değişiklik olmamıştır. •NO kasta oksijen kullanımını da inhibe etmektedir. Bunu sitokrom oksidaz enzimi inhibisyonu (hem iskelet kası hem de kalp kasında) ile yapar. Kalpte istirahat halindeki myokardda bile glukoz girişini engellemektedir. •NO -bağımlı agonistlere reaktivite köpekte, koroner arter ve mikrodamarlarda artış göstermekte iken, rat ve kobayda azalma gözlenmiştir. Bu da bölge ve cinsiyet farkını gösteren bir sonuçtur. İnsanda da egzersizler arası •NO yapımı artmakta ve bu çalışan kaslarla sınırlı kalmamaktadır. Örneğin orta şiddette 4 haftalık bisiklet egzersizi önkolda •NO yapımını arttırmıştır. Dayanıklılık egzersizi insan ve diğer deneklerde birkaç günden birkaç haftaya kadar olan sürede bazal nitrik oksit salgısını aktif ve inaktif kaslarda, koroner arterde ve aortada arttırmaktadır (Kingwell, 2000b).

Kasta NOSI özellikle hızlı tip kas hücrelerinin sarkolemmasında lokalizedir. Kemirgenlerin kaslarında ayrıca NOSIII de bulunur. •NO kasta kasılmayı azaltmaktadır. Bunu cGMP inhibisyonu ve farklı mekanizmalarla yapmaktadır. Örneğin NOSIII mitokondride sitokrom oksidaz inhibisyonu yaparak mitokondriyal solunumu ve enerji eldesini azaltmaktadır. •NO ürünleri de egzersizle uyarılan glukoz transportunu ve glukoz oksidasyonunu sağlayan enzimlerin inhibisyonuna neden olur. Bunlarda ATP varlığını azaltır (Reid, 2001).

Kardiyovasküler hastalıklarda da egzersiz endotel bağımlı olarak pek çok iyileştirici mekanizmayı harekete geçirmektedir. Bunlar: Shear stress'e bağılı •NO ve prostaglan-

dinlerin salgılanması; eNOS ekspresyon artışı; oksijen radikaller tarafından •NO inhibisyonunun önlenmesidir. Genetik olarak hipertansif ratlarda egzersiz plazma nitrat artışına neden olmuştur. Kardiyak rehabilitasyona 12 hafta süre ile alınan hastalarda da •NO metabolitlerinin artışı %150 olmuştur. Bunun nedeni egzersize bağlı gelişen fonksiyonel kapasitedir (Kingwell, 2000b)

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında egzersiz sırasında soluk havası ile alınan •NO pulmoner arter basıncının düşmesine neden olmaktadır (Roger, Barbera, Roca, Roviral ve Gomez, 1997).

Astmatik çocuklarda egzersize bağlı meydana gelen bronkokonstriksiyon sırasında soluk havası •NO düzeyleri de azalmakta ve steroid ile tedavi bu •NO düzeylerinde artış meydana getirmektedir (Terada, Fujisawa, Togashi, Miyazaki ve Katsumata, 2001).

Yazışma Adresi (Corresponding address): Dr. Deniz Erbaş, Gazi Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler - ANKARA

KAYNAKLAR

- Bode-Boger, S., Boger, R., Schroder, E., Frolich, J. (1994). Exercise increases systemic nitric oxide production in men. **J Cardiovascular Risk**, 1, 173-178,
- Busch, T., Kühlen, R., Knorr, M., Kelly, K., et.al.(2000). Nasal, pulmonary and autoinhaled nitric oxide at rest and during moderate exercise. **Intensive Care Med**, 26, 391-399,
- Durand, F., Mucci, P., Safont, L., Prefaut, C. (1999). Effects of NO inhalation on pulmonary gas exchange during exercise in highly trained athletes. **Acta Physiol Scand.**, 165, 169-176
- Erbaş, D. (1997). Nitric oxide in health. **Türk J Med Sci.**, 27, 501-507
- Kingwell, B. A. (2000a). Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. **Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology**, 27, 239-250
- Kingwell, A.B. (2000b). Nitric oxide mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **FASEB J.**, 14, 1685-1696
- Maeda, S., Miyauchi, T., Kakiyama, T., Sugawara, J., et.al. (2001). Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sciences**, 69, 1005-1016
- Messina, L. M., Brevetti, L. S., Chang, D. S., et.al.(2002). Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: invited commentary. **Journal of Controlled Release**, 78, 285-294
- Niess, M.A., Sommer, M., Schlotz, E., Northoff, H., et.al. (2000). Expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human leucocytes: responses to running exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, S: 1220-1225.
- Pendergast, D R., Krasney, J. A., DeRoberts, D. (1999). Effects of immersion in cool water on lung exhaled NO at rest and during exercise. **Respiration Physiology**, 115, 73-81.
- Phillips, C. R., Giraud, G. D., Holden, W. E. (1996). Exhaled NO during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow. **J Appl Physiol**, 80(6), 1865-1871.

- Reid, M.B. (2001). Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, S: 371-376,
- Roger, N., Barbera, J. A., Roca, J., Roviral, Gomez, F. P., et.al. (1997). NO inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Resp Crit Care Med.**, 156, 800-806.
- Tamhane, R.M., Johnson, R.L Jr, Hsia, C.C. (2001). Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. **Chest**, 120 (6):1850-6,
- Terada, A., Fujisawa, T., Togashi, K., Miyazaki, T., Katsumata, H., et.al. (2001). Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. **Am J Respir Crit Care Med.**, 15;164 (10 Pt 1):1879-84.
- Ziche, M., Morbidelli, L. (2000). Nitric oxide angiogenesis, **J Neuro-oncology**, 50, 139-148.