

Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü

The role of nitric oxide in trauma and infection

Aygün KUYUMCU,¹ Dr. Arife POLAT DÜZGÜN,² Dr. M. Mahir ÖZMEN,² Dr. H. Tanju BESLER¹

Nitrik oksit (NO), homeostazın sürdürülmesinde önemli bir moleküldür. Hipertasyondan septik şoka dağılım gösteren birçok patolojik durumda etkilidir. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden sentez edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Normal fizyolojik süreçler için cNOS ile üretilen miktarlara gereksinim vardır. Doku hasarı ve zedelenmesi gibi durumlarda ise iNOS ile aşırı miktarlarda NO üretilir. Akut enflamatuvar olaylarda iNOS ile üretilen miktarlar hem koruyucu hem de zarar verici olabilir. Organizmada birçok aktivitesi olması nedeniyle NO, fizyopatolojisinde çelişkiler bulunan hemen hemen her durumda üzerinde durulan bir moleküldür. Bu derlemede travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Endotoksemi; enzim inhibitörleri; enfeksiyon; nitrik oksit; nitrik oksit sentaz; sepsis; yaralanma.

Nitric oxide (NO) is a very important molecule for homeostasis. It is involved in several pathological conditions ranging from hypertension to septic shock. It is synthesized from L-arginine, which is catalyzed by nitric oxide synthase (NOS). Both constitutional and inducible NOS are involved in NO synthesis. While NO produced by constitutional NOS is required for normal physiologic processes, excessive production by inducible NOS results in injury and tissue damage. Induced NO may be either protective or damaging in acute inflammatory conditions. As a result of pluripotent activities, NO presents as a paradoxical phenomenon in almost all conditions in which confusing aspects arise concerning the pathophysiology. This article reviews the role of NO in trauma and infections.

Key Words: Endotoxemia; enzyme inhibitors; infection; nitric oxide; nitric-oxide synthase; sepsis; wounds and injuries.

GENEL BİLGİLER

Organizmada travma sonucunda gelişen şok, dokular arasındaki metabolik dengenin,^[1] karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarının bozulmasına neden olmaktadır.^[2] Şok en genel tanımıyla, *ebb* ve *flow* faz olmak üzere iki aşamada gelişir.^[1] İlk aşamada sempatik sinir sistemi uyarılır ve aşırı adrenal salınımı ile birlikte kalp hızı ve kan basıncı artar. Pankreas adacık hücrelerinin sempatik sistemle uyarılması sonucunda glukagon salınımı artar; insülin salınımı inhibe olur ve kan glikoz konsantrasyonunu hızla yükselir. Sempatik yolla uyarılan noradrenalin, adipoz dokudan yağ asiti salınımını artırır. Cerrahi girişim sırasında da, hasar veya korku sonucu oluşan şoka benzer reaksiyonlar gerçekleşir.

Anestezi ve ameliyatı beklemenin etkisiyle, travma veya şiddetli hasar durumunda oluşan sempatik yanıt hızlanır. Hipotalamustan, vazopressin ve nöropeptidler salınır. Vazopressin idrarla su atılımını azaltarak kan basıncının yükselmesine yardımcı olur. Adrenokortikotropik hormon sekresyonu adrenal korteksten kortizol salınımını uyarır ve büyüme hormonu adipoz dokudan yağ asiti salınımını artırır. Travmanın tüm bu ilk metabolik etkileri, karaciğerden glikozu, adipoz dokudan yağ asitlerini mobilize eder. Kortizol kaslarda protein katabolizmasını artırarak glikoneogenez için aminoasitlerin kullanılmasına neden olur.^[1]

Travmaya ilk yanıt aşamasından sonra ikinci fazda, karaciğerde glikoz üretimi artmasına rağmen,

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü; ²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, Ankara.

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Technology, Hacettepe University; ²Department of General Surgery (3rd), Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

İletişim (Correspondence): Dr. M. Mahir Özmen, Turan Günef Bulvarı, 43. Sok., No: 9/22, 06450 Oran, Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 491 09 91 Faks (Fax): +90 - 312 - 285 24 12 e-posta (e-mail): mmahir@mynet.com

men, yağ asitleri hala temel enerji substratlarıdır. Bu fazda insülin salınmakla birlikte adipoz dokuda etkinliği azdır. Bu nedenle, adipoz dokudan lipaz etkisiyle trigliseritler üzerinden serbest yağ asidi salınımı artarak devam eder.^[1]

Travmada oluşan doku hasarı ve hemorojik şok immünolojik reaksiyonların bozulmasına neden olur. Patojen organizmaların invazyonuna karşı savunma sisteminin yetersiz kalması sonucunda anergi gelişir. Hasar kaynaklı anergi, travma hastalarının enfeksiyona karşı hassas olmalarında büyük bir etkidir.^[3] Travma, hemorajik şok, yanık ve cerrahi stres gibi patolojik durumlarda, mikroorganizmalar ve toksinlerine karşı önemli bir bariyer olan gastrointestinal sistem zarar görür.^[4] Yoğun bakım hastalarında çoklu organ yetmezliği sendromunun oluşmasında bağırsak geçirgenliğinin artışının önemli olduğu bilinmektedir.^[5] Bağırsakta hasar oluştuğunda ve/veya endotoksin yoğunluğu arttığında lümendeki bakteri ve toksinler sistemik ve portal dolaşıma geçer. Mikroorganizmaların bağırsak duvarını geçişine bağlı olarak sitokin üretimi ve enflamatuvar yanıt izlenir.^[6] Gastrointestinal sistemin yapı ve fonksiyonlarının bozulması ameliyat sonrası dönemde sepsis, çoklu organ yetmezliği ve sistemik immün yetmezlik sendromu gibi komplikasyonların başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Bu komplikasyonlar, yoğun bakım hastalarında ölümlerin fazla olmasının en önemli nedenidir.^[7,8] Travmanın şiddetine bağlı olarak hastalarda gelişen çoklu organ yetmezliği veya sistemik immün yetmezlik sendromu, akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsaklar, kan, kalp, adrenaller ve beyin gibi organları etkiler.^[9] İncebağırsağa yapılan bir cerrahi müdahale sonrasında oluşan paralizi ve ileus travmanın derecesi ile doğrudan ilişkilidir.^[10] Ameliyat sonrası ileus gelişiminde bağırsağın eksternal kas tabakası ve lökositlerde artan enflamatuvar yanıtın etkili olduğu gösterilmiştir.^[11] Laparotomi ve bazı küçük intestinal girişimlerde, enterositlerde ksantin oksidaz aktivitesi artarken, katalaz aktivitesi azalır. Ksantin oksidaz hipoksantin ürik aside dönüşümünü katalize eder. Reaksiyon sırasında süperoksit gibi serbest oksijen radikalleri oluşur. İntestinal epitelyal dokuda hücre içi boşluklar genişler; bu durum, intestinal fonksiyon bozukluğu ile geçirgenliğin artmasının bir nedenidir.^[12] Cerrahi travmada, üretilen serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan stresin yanı sıra

konakçının immün sistemi de zayıflar. Pankreatitli hastalarda ksantin oksidaz ile üretilen süperoksitlerin plazma ve karaciğerde, önemli bir antioksidan olan glutatyon konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.^[13] Ameliyat sonrası dönemde mekanik ventilasyona bağlı yoğun bakım hastalarında kaslarda glutatyon düzeylerinin düşüğü bildirilmiştir.^[14]

Cerrahi stres, travma, enfeksiyon, yoğun egzersiz ve stres gibi akut durumlar ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, yaşlılık ve nörodejeneratif hastalıkların etyolojisinde reaktif oksijen bileşiklerinin etkileri bilinmektedir.^[15] Kronik dejeneratif hastalıklarda bu bileşiklerin ve antioksidanların rolünün bilinmesi, enfeksiyon hastalıklarında mikroorganizma-antibiyotik etkileşimlerinin saptanması kadar önemli bir gelişmedir.^[15] Reaktif oksijen bileşikleri, paylaşılmamış bir elektron bulunduran, yüksek reaktiviteye sahip yapılardır. Süperoksit anyonu $-O_2^-$ ve hidroksil radikalleri $-OH^-$ bu bileşiklere örnek olarak verilebilir. Reaktif oksijen bileşikleri hücrelerde metabolik ürün olarak ve/veya mitokondriyal solunum zincirindeki reaksiyonlar sonucunda oluşurlar.^[16]

Travma ve oksidatif stres durumlarında uyarılmış nötrofillerden NADPH aracılığıyla süperoksit radikalleri oluşur. Süperoksit dismutaz ile katalize edilen reaksiyonda hidrojen peroksit (H_2O_2) sentezlenir. Hidrojen peroksit ve hidrojen klorid-den miyeloperoksit katalizöründe hipoklorik asit (HOCl) oluşur. Bu sitotoksik özelliğe sahip metabolitler lökositlerin bakterisidal aktiviteleri için zorunludur. Aktif lökositler ile endotel hücrelerinden aynı zamanda salınan nitrik oksit (NO), süperoksit (O_2^-) moleküllerine bağlanarak peroksinitrit ($OONO^-$) üretimini sağlar. Yüksek toksisiteye sahip olan peroksinitrit hücre içi apoptozisi tetikleyen önemli etkenlerdendir.^[17] Şekil 1'de temel süperoksit radikallerinin oluşumu ve bu reaksiyonlar sırasında Fe^{+2} ve Cu^{+2} elementlerinin etkileri görülmektedir.^[18]

NİTRİK OKSİT

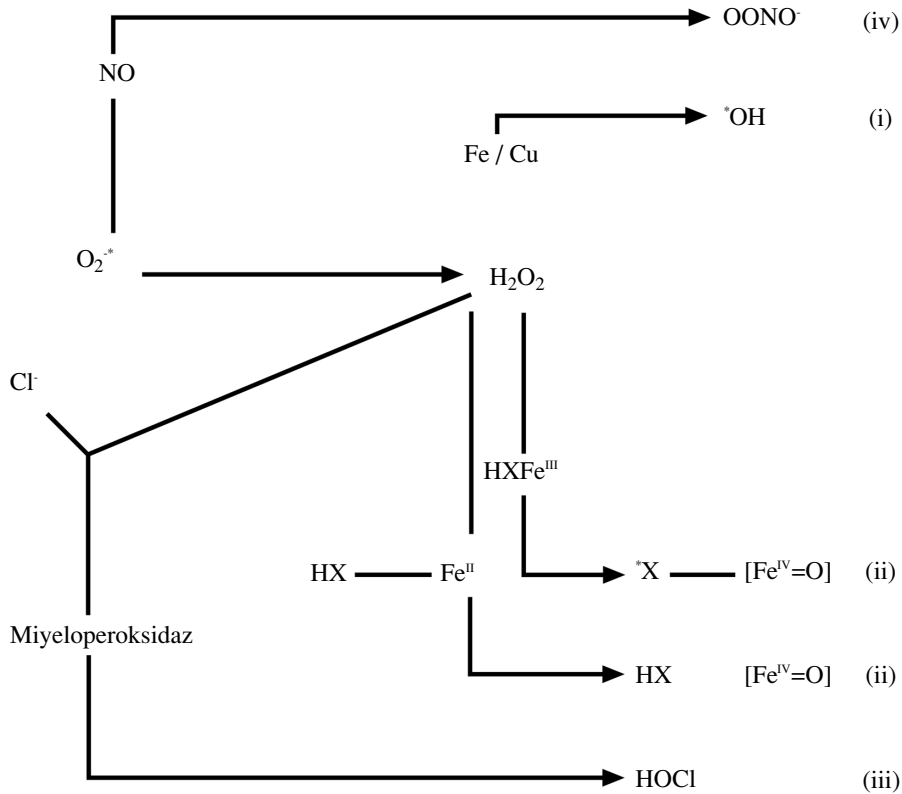
Otokrin ve parakrin bir hücrel ajan olan NO, normal fiyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir. Memelilerde nitrik oksidin varlığı ilk kez 1916 yılında gösterilmiş, 1985'de aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur.^[19] Sonrasında NO sentezi için L-argininin öncü madde olduğu

ve NO sentezinin inhibisyonu için L-arginin bazı analoglarının kullanılabilceği gösterilmiştir. Endotel kaynaklı vazodilatör faktörün NO olduğu belirlendikten sonra, bu molekülün beyin ve daha birçok hücre ve organ sistemlerinde üretilerek fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda etkili olduğu ileri sürülmüştür.^[19]

Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür (Şekil 2). Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve plateletlerde bulunur.^[20] Nöronlarda bulunan, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) adını alır. İndüklenebi-

li NOS kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Yapısal NOS tarafından yapılan nitrik oksit, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. Yapısal NOS enzimleri, ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken iNOS etkilenmez.^[21] Yapısal NOS çeşitli organ sistemleri için bazal seviyelerde gereklidir.^[20]

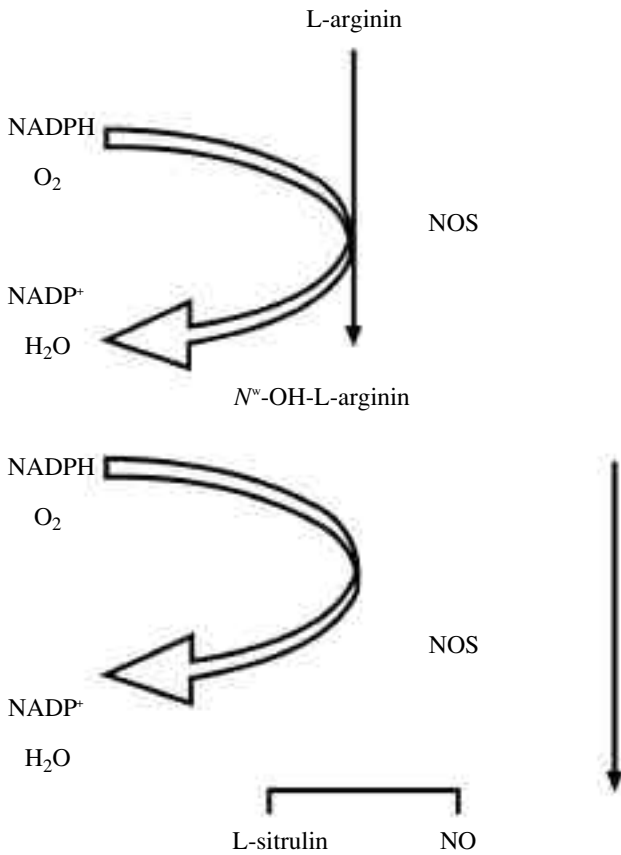
Nitrik oksit, suda ve yağda çözünebilir, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, nitrit ve nitrate okside olabilen renksiz ve stabil bir gazdır.^[19] Tiol grupları ile reaksiyona girerek gerektiği zamanlarda kullanılmak üzere depolanır.^[19,22] Nitrik oksit, pankreasın asiner hücrelerinde guanozin 3.5-siklik monofosfat (cGMP) sentezini düzenler.^[23] Guanozin 3.5-siklik monofosfat, böbrekler ile beyinde atrial natriüretik faktör, düz kasların gevşemesi, retina fototransdüksiyon ve enterotoksin-



Şekil 1. Süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksidin reaksiyonları.^[18] (i) Hidrojen peroksit demir ve bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturur. (ii) Hidrojen peroksit miyoglobin ve hemoglobin (HXFe^{III}) gibi spesifik hem proteinleri ile reaksiyona girerek ferril hem protein radikallerini ($X [Fe^{IV}=O]$) oluşturur. (iii) Respiratuvar yanıt sürecinde nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz hipoklorid (Cl^-) anyonunun sentezlenmesine neden olur. (iv) Süperoksit NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonlarını ($OONO^-$) üretir.

lerle ilişkili olarak ince bağırsağa sıvı salgılamasını etkiler.^[19] Arterlerde venlerden daha fazla NO üretilir.^[24] Nitrik oksit demir sülfür içeren ve trikarboksilik asit siklusunun enzimi olan cis-akonitaz ile gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazın tiyol (SH) gruplarına bağlanır.^[19] Normal fizyolojik koşullarda NO konsantrasyonları 100-500 nM düzeylerinde iken endotoksin, -interferon, IL-1, TNF- gibi ajanlarla iNOS'un tetiklenmesi sonucunda düzeyleri yaklaşık 10 kat artar. Hastalık ve sonuçlarına bağlı olarak NO zararlı veya yararlı etkiler gösterebilir.^[25] Nitrik oksit sentezini etkileyen faktörler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Nitrik oksidin serbest oksijen radikalleriyle etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Aktif makrofajların mikrosidal aktivitelerini NO aracılığıyla gösterdikleri ileri sürülmekle birlikte, doğru mediatörün NO'dan üretilen nitrojen dioksit (NO₂) gibi ikincil bir oksidan madde olabileceği düşünülmektedir.^[11] Ortamda oksijen varsa NO'dan NO₂ ve iki elektronlu oksidanlar olan N₂O₃ ile N₂O₄ olu-



Şekil 2. Nitrik oksit sentezi.^[22]

şur. Süperoksidi bağladığı için, NO'nun serbest radikalleri temizleyen koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Süperoksit ile NO reaksiyonunun ürünü olan peroksinitrit (ONOO⁻) ise güçlü ve yarılanma ömrü uzun bir oksidandır. Organizmada peroksinitrit, hidroksil radikali gibi davranan hidrosinitrite (HOONO) dönüşür. Peroksinitritin parçalanmasıyla yüksek konsantrasyonlarda NO₂ oluşur.^[11] Bu reaktif nitrojen bileşikleri lipidler, DNA, tioller, amino asitler ve metallerle reaksiyona girerek enzim fonksiyonlarını bozar, membran bütünlüğüne zarar verir ve DNA mutasyonuna neden olabilir.^[25] Bunların sonucunda lipid peroksidasyonu başlar.^[26]

Yapılan deneysel çalışmalarda NO'nun besin alımı, öğün sayısı ve süresi gibi beslenme davranışları üzerinde olumlu etkileri olduğu da gösterilmiştir. Genetik obesite dışında sağlıklı kemirgenlerde, uzun süre nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde anoreksiya gelişmiştir. Bu hayvanlara L-arginin verildiğinde iştah ve besin alımı artmıştır.^[27]

Birçok gastrointestinal patolojide NO sentezinde değişiklikler olmaktadır. Bağırsaktaki nöromusküler bozuklukların patofizyolojisinde, nöronlarda sentezlenen NO miktarının ve düz kas hücrelerinin endojen NO'ya hassasiyetlerinin değişmesinin rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[19] Doku ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda NO'nun epitel hücrelerin geçirgenliğini etkilediği saptanmıştır.^[28,29] Sıçanlarda yapılan genetik çalışmalarda nöronlardan salınan NO'nun intestinal motiliteyi düzenlediği gösterilmiştir. Yine sıçan nöronlarında NOS aktivitesi engellendiğinde midede oluşan histolojik değişiklikler, insanlarda pilor stenozu patolojisi ile benzerlik göstermektedir. Bebeklerde görülen pilor stenozunda nöronlardan salınan NOS enziminin etkili olduğu düşünülmektedir.^[30]

Nitrik oksidin cildin istirahat kan akımının devamını sağladığı ve lokal ısı ve ultraviyole B ışınlarına karşı ciltteki vazodilatasyon yanıtından da sorumlu olduğu gösterilmiştir.^[31]

Yara iyileşmesinde de NO önemlidir. In vitro koşullarda makrofajlarda NO sentezi uzun süre devam eder.^[32] Travmadan hemen sonra yanık yarısında da iNOS düzeyi yükselmektedir. İmmünohistokimyasal boyamalarla immün reaktif iNOS'un akut yanık travmasının ötesinde yara onarımının düzenlenmesinde de rolü olabileceği belirtilmiştir.^[33]

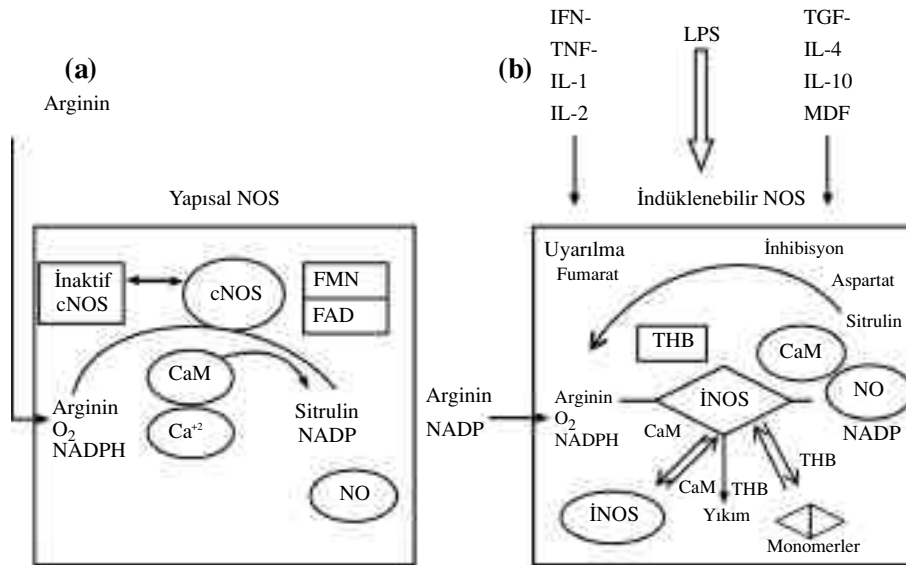
Artmış nitrik oksit aktivitesi ile ilişkili olan bazı hastalıklar şunlardır: Septik şok, reperfüzyon hasarı, gastroözofageal reflü, ülseratif kolit, diabetes mellitus, graft versus host reaksiyonu ve allograft rejeksiyonu.^[20] Öte yandan, iskemik hasar, hipertansiyon, ateroskleroz ve vaskülopatiler, akalazyza, doğuştan pilor stenozu ve Hirschsprung hastalığında da NO aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.

TRAVMA VE NİTRİK OKSİT

Yapısal NOS ile üretilen NO normal fizyolojik olayların sürdürülebilmesi için gereklidir. İndüklebilir NOS ile üretilen yüksek konsantrasyonlar ise hasarı artırır.^[34] Kıysaca NO akut enflamatuvar olaylarda hem koruyucu hem de hasarlayıcı bir molekül olarak etki gösterebilir. Bu paradoks ve puliripotent aktivite birçok araştırmacı için yorumsal karmaşıklığa neden olmakta; bu durum da yeni araştırmaların yapılmasına yol açmaktadır. Aynı durumlar için, aynı ya da farklı modeller kullanılarak yapılan pek çok çalışmanın sonuç ve yorumlarındaki farklılıklar da buradan kaynaklanıyor olabilir.

Sepsis ve enflamasyonda iNOS enziminin tetiklenmesi sonucunda NO üretimi artar. Travma durumunda ise ekstrahepatik arginaz I ekspresyonu ve

aktivasyonu artarken NO sentezi azalır. Arginaz I ve NOS enzimleri arginini substrat olarak kullanırlar. Arginaz I ekspresyonu arttığında hücre içinde ornitin ve poliamin konsantrasyonları artarken, endotel hücrelerde bazal NO sentezi azalır. Endotelden salınan NOS ile sentezlenen NO, damarların gevşemesi, platelet agregasyonu ve nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek, travma sonrasında organlarda kan akımının sürdürülmesini sağlar.^[35] Travma modelinde yapılan bir çalışmada sıçanlarda artan ekstrahepatik arginaz ekspresyonu ve aktivitesinin, plazma nitrat-nitrit konsantrasyonlarının kontrolünde önemli olduğu gösterilmiştir.^[36] Sıçanlarda laparotomi modelinde yapılan çalışmalarda ameliyatı takiben damar içine L-arginin uygulamasının splanknik kan akımını ve kalp atım hızını artırdığı bildirilmiştir.^[37,38] Benzer bir çalışmada da laparotomi sırasında bazal düzeyde sentezlenen NO'nun akut dönemde mikrovasküler bütünlüğün sağlanması için önemli olduğu gösterilmiştir.^[39] Deneysel çalışmalarla mezenterik damarlarda ve hepatic arterde bazal vazodilatasyonun sağlanmasında NO'nun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.^[40,41] Laparoskopik kolesistektomi sırasındaki artmış basınçların splanknik iskemisi oluşumuna et-



Şekil 3. Nitrik oksit sentezi ve etkileyen etkenler. Nitrik oksit sentezi, yapısal (cNOS) ve indüklebilir (iNOS) nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri ile katalize edilir. (a) cNOS humoral, kimyasal ve mekanik olarak uyarılır ve Ca^{2+} ile kalmodüline (CaM) bağımlıdır. Flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin adenin mononükleotid (FMN) ve tetrahidrobiopterin (THB) kofaktörleridir. (b) iNOS sentezi endotoksin, -interferon, interlökin (IL)-1, IL-2 ve tümör nekroze edici faktör- (TNF-) ile uyarılırken, glukokortikoidler, transforming büyüme faktör- (TGF-), makrofaj farklılaştırıcı faktör (MDF), IL-4 ve IL-10 ile inhibe edilir.^[19]

kisini araştıran bir klinik çalışmada gastrik pH, NO, MDA ölçümleri yapılmış, pulzatil NO salınımının splanknik perfüzyonda azalmayı engellediği belirtilmiştir.^[42]

Nitrik oksit düzeyinin yüksek insüflasyon basınçlarında sitokinler ve serbest oksijen radikalleri ile etkileşimini araştıran bir deneysel çalışmada da IL6 ve NO düzeylerinin basınçla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Yüksek basınçlarla artan sitokinler ve özellikle de IL6'nın, iNOS enzimini tetikleyecek eşik değeri geçtiğinde, aşırı miktardaki NO'nun, NO ile indüklenen hasara (örneğin peroksi nitrit ile oluşan) yol açabileceği vurgulanmıştır.^[43]

Domuzlarda yapılan bir çalışmada da ameliyat öncesi ve sonrasında damar içine L-arginin uygulamasının karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde doku hasarını azalttığı ve glikojen depolarının korunmasını sağladığı saptanmıştır.^[44] İncebağırşağa yapılan herhangi bir cerrahi girişim ile oluşturulan stres, enterositlerin yapı ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Ameliyat öncesinde NO sentezini artırmak amacıyla damar içine uygulanan L-arginin, hasarın engellenmesi için önemlidir.^[45] Deneysel olarak, hemoraji oluşturulan domuzlarda jejunal mukozal NO üretiminin durduğu, sepsiste ise ince bağırsaklarda perfüzyon azalmasına rağmen jejunal mukozal NO üretiminin devam ettiği gösterilmiştir.^[46]

İntestinal dokuda elektron paramanyetik rezonansın kullanımı ile NO ölçümü yapılarak iskemi-reperfüzyonda NO'nun koruyucu rolünü destekleyen bulgular elde edilmiştir.^[47]

ENFLAMASYON VE SEPSİSTE NİTRİK OKSİT

Nitrik oksidin akut ve kronik enflamasyon, sistemik enflamatuvar yanıt ve sepsiste rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Nitrik oksit vazodilatasyonu artırır, ödem oluşturur ve hassas sinir uçlarını etkiler.^[19] Tüm bu etkiler enflamatuvar yanıtın önemli göstergelerindedir. Glikokortikoid ve NOS inhibitörleri ile yapılan tedaviler enflamasyonun şiddetinin azaltılmasında etkili olmaktadır. Bakteriyel endotoksinler iNOS'u uyarır ve kardiyomyositlerde, endokardiyumda ve düz kas hücrelerinde NO sentezini artırarak venlerde kan birikmesine ve kardiyak fonksiyonlarının bozulmasına (sepsise bağlı dilate kardiyomyopati) yol

açar. Septik şok, sitokinlere bağlı olarak gelişen birçok olay sonucunda hipoperfüzyon ve organ fonksiyon bozukluğu ile seyrederek. Hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, NOS aktivitesinin engellenmesi, uygulamanın dozuna bağlı olarak farklı sonuçlar vermiştir. Bir NOS inhibitörü olan L-nitro monometil arginin 30 mg/kg dozunda uygulandığında endotoksik şok engellenirken, 300 mg/kg düzeyindeki uygulama bulguları şiddetlendirmiştir.^[19] Nitrik oksidin enflamasyon ve endotoksemideki etkinliği ile ilgili birçok çalışmada genellikle non-selektif NOS inhibitörleri kullanılmıştır. Bu durum, NO hem dokuda lokal hem de sistemik olarak bazı etkiler gösterdiğinden, kesin bir yorum yapılmasını engellemiştir. Bu nedenle çalışmalarda selektif NO inhibitörlerinin kullanılması ve hatta bunların da sistemik değil lokal olarak ilgili yere uygulanması önerilmiştir. Nitekim, bir çalışmada endotoksemi sırasında non-selektif iNOS inhibisyonunun karaciğere toksik olduğu; selektif iNOS inhibisyonunun ise karaciğerde bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir.^[48]

Nitrik oksidin intestinal mukozal kan akımını, mukozal devamlılığı ve mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, defansı sağlayan madde olduğuna inanılır.^[49] Nitrik oksidin bakteriyel translokasyonun patofizyolojisinde rolü olduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır.^[50] Ayrıca, NO inhibitörleri kullanılarak yapılan çalışmalarda endotoksine bağlı intestinal hasarın ve plazmaya geçişin arttığı da gösterilmiştir.^[51] Öte yandan, sıçanlarda endotoksemi modelinde yapılan bir çalışmada spesifik iNOS inhibitörü olan aminoguanidin uygulamasının bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir.^[52] Bu konuyla ilgili çalışmaların bazıları NO inhibisyonu ile bakteriyel translokasyonun azaldığını; bazıları ise arttığını ileri sürmüşlerdir. Bu durum, metodolojideki ve kullanılan inhibitör ajanlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Septik hastaların incebağırsak epitel hücrelerindeki yüksek interferon- konsantrasyonlarının NO sentezini tetiklediği, bunun da mukozal geçirgenliğe katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.^[53] Özellikle 1990 yılı sonrasında, bağırsak enflamasyonunda NO'nun etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu araştırmaların bazılarında NO inhibisyonu dokularda fonksiyon bozukluğu ve hasara neden olurken, bir kısmında da yararlı

etkiler göstermiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi, elde edilen farklı sonuçlar NO'nun süperoksiti inaktive eden bir antioksidan olmasının yanı sıra peroksinitrit gibi radikaller üretmesinden kaynaklanmaktadır.^[26]

Biyolojik sistemlerde üretilen yüksek konsantrasyonlardaki NO'nun zararlı etkileri üç mekanizma ile gerçekleşir. Bunlardan ilki, NO'nun oksijene benzer şekilde hücre içine geçerek, paylaşılmamış elektronu bulunan bir molekül olduğu için hücre içinde proteinlerin yapısında bulunan demir gibi geçiş metallerine bağlanması ve ortama serbest demir salınmasına neden olmasıdır. İkincisi, ootoksidasyon ile N-nitroso bileşiklerini oluşturarak DNA'ya zarar veren N₂O₃ oluşturmasıdır. Son olarak da nitrik oksit, oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek DNA, proteinler ve hücre membran lipidlerini okside eden peroksinitrit üretir.^[54] Sepsis gibi patolojik durumlarda mitokondride oksijen kullanımı ve DNA sentezinin değiştiği bilinmektedir.^[55,56]

Endotoksin uygulamasını izleyen ilk saatlerde NO sentezi inhibe edildiğinde, incebağirsaklar üzerinde olumsuz etkiler görülürken; dördüncü saatte uygulanan NOS inhibitörleri, endotoksin hasarına karşı koruyucu etki göstermektedir.^[34] Hayvanlarda endotoksemi oluşturulmadan önce NO sentezi inhibe edildiğinde ani ölümler ve akut respiratuar stres sendromuna benzer bulgular görülmüştür.^[57]

Makrofajlarda NO sentezlenmesi, bakteriyel enfeksiyonlara ilk yanıttır. Sıçanlara periton içine artan dozlarda *Salmonella enteritis* lipopolisakkariti uygulandığında organizmada üretilen NO'nun bir göstergesi olan idrarla nitrat atımı 10 kat artmıştır. Enfekte sıçanlarda idrarla atılan nitrat miktarı ile mezenterik lenf nodlarının ağırlığı ve feçeste görülen *Salmonella* düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^[58] Benzer bir çalışmada sepsis oluşturulduktan sonra dört, altı ve sekizinci saatlerde idrar nitrat konsantrasyonları artarken, plazma arjinin konsantrasyonları azalmıştır.^[59] Yoğun bakım hastalarında, ameliyat sonrası dönemde plazma NO konsantrasyonlarının artışı ile morbidite ilişkili bulunmuştur.^[60] Nitrit düzeyi endotoksin düzeyi ile yakından ilişkilidir; artmış nitrit kötü prognozu göstermektedir. Güler ve ark.nın^[61] yaptığı deneysel çalışmada, portal venöz kandaki endotoksin miktarı ile hepatik hasar incelenmiş; nitrik oksit biosentezi total protein sentezinin supresyonu ile

ilişkili bulunmuş ve karaciğerde hasar meydana geldiğinde protein sentezinin inhibe olduğu gösterilmiştir.

Vos ve ark.^[48] selektif iNOS inhibisyonunun hepatoselüler nekrozu artırmadığını, endotoksemi sırasında karaciğerde iNOS'un aşırı dağılımının olduğunu göstermişlerdir. Selektif iNOS inhibisyonu için aminoguanidin ya da NG-L (iminoethyl)-lysine'in portal venden sürekli infüzyonu, endotoksemi de hepatoselüler nekrozu artırmamıştır. Ayrıca, selektif iNOS inhibitörleri hemorajik şokta da hepatik hasarda azalmaya neden olmuştur.^[62] Tablo 1'de travma ve enfeksiyonda, vücut sıvılarındaki nitrat-nitrit üzerinden NO konsantrasyonunda oluşan değişiklikleri değerlendiren çalışmalar özetlenmiştir.^[62-70]

Çoklu organ yetmezliği ağır sepsisin bir özelliğidir. Etyolojide doku hipoksisinin rol oynadığı düşünülmekle birlikte kesin mekanizma henüz bilinmemektedir. Nitrik oksit tek başına veya serbest oksijen radikalleriyle birlikte sitotoksik olabilir ve çoklu organ yetmezliğinde rol oynayabilir.^[71]

ARDS konusunda birçok çalışmacı tarafından çok çeşitli tedavi yöntemleri denemiştir. Bu çalışmalar arasında en yaygın kullanılan NO'dur. Nitrik oksit damar endotelinden salgılanan vazodilatör bir ajandır. Sistemik uygulanan vazodilatör ajanlar yaygın vazodilatasyon ve hipotansiyon yapmakla birlikte hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu engelleyerek gaz değişiminin daha da bozulmasına ve dokulara oksijen sunumunun azalmasına neden olur. Solunum yolu ile uygulanan NO'nun sistemik etkileri olmadığı, havalanan alveollere ulaşarak kapillerlerin genişlemesini sağladığı ve şanti azalttığı bildirilmiştir. Bunun üzerine NO, almitrin ve pron pozisyon gibi diğer tedavi yöntemleri ile birleştirildiğinde oksijenasyonun daha belirgin olarak düzeltilebileceği ileri sürülmüştür. Ancak, son yıllarda NO tedavisi ile elde edilen olumlu sonucun kısa süreli olduğu ve uygulamadan 48-72 saat sonra etkisinin kalmadığı öne sürülmüştür.^[72-75]

SONUÇ

Nitrik oksit fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücrel toksisiteyi gösteren bir biyoregülatör moleküldür.

Normal fizyolojik koşullarda cNOS ile sentezlenen, hem gastrointestinal sistemde hem de diğer

Tablo 1. Travma ve enfeksiyonda vücut sıvılarındaki nitrat/nitrit konsantrasyonları üzerine yapılan çalışmalar

Yazar	Hastalık	Sayı	Yorum
Preiser ve ark. ^[63]	Yanık	16 yanık 6 kontrol	Yanıklı hastaların plazma nitrat-nitrit konsantrasyonları kontrol grubundan yüksektir. Yanık yüzdesi ile sentezlenen NO miktarı arasında ilişki bulunmamıştır. Yanık sonrasında sepsis gelişen hastaların plazma nitrat-nitrit konsantrasyonları sepsis görülmeyen hastalardan yüksektir.
Abrahams ve ark. ^[64]	Yanık	15 yanık 11 kontrol	Yanıklı hastaların idrar nitrat değerleri 4. ve 5. günlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksektir. Yanık yüzdesi ile idrarla nitrat atımı arasında ilişki bulunmamıştır.
Smith ve ark. ^[65]	Sepsis ve travma	20 sepsis 3 travma 29 kontrol	Sepsis gelişen yoğun bakım hastalarının idrar nitrat-nitrit konsantrasyonları travma ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksektir.
Derici ve ark. ^[66]	Travma (deprem)	17 travma 10 kontrol	Depremde yaralanan hastaların plazma nitrat düzeyleri kontrol grubundan yüksektir. Plazma nitrat konsantrasyonlarındaki artışa, uygulanan fasciotomi ile hastalarda gelişen yara, akciğer enfeksiyonları ve iskemi-reperfüzyon hasarının neden olduğu düşülmektedir.
Fujioka ve ark. ^[67]	Majör cerrahi	7 pankreato-duodenektomi 6 özofajektomi 10 kontrol	Ameliyat sonrası 2. saat, 1. ve 3. günlerde serum nitrat-nitrit konsantrasyonları ameliyat öncesine göre düşüktür. Ameliyat sonrası 1. ve 3. günlerde serum nitrat-nitrit konsantrasyonları kontrol grubundan düşüktür.
Uzan ve ark. ^[68]	Baş-boyun travması	11 ağır kafa travması 5 kontrol	Serebrospinal sıvıda nitrat-nitrit konsantrasyonları travma sonrası 20-28. saatlerde en yüksek konsantrasyonlara ulaşmıştır. Hastaların nitrat-nitrit düzeyleri travma sonrası 74 saatte kontrol grubundan yüksektir.
Clark ve ark. ^[69]	Kapalı kafa travması	15	Serebrospinal sıvı nitrit ve nitrat konsantrasyonu travmadan 30-42 saat sonra en yüksek düzeye çıkmış ve bunlar ölümcül seyretmiştir. ISS ile serebrospinal sıvı nitrat ve nitrit düzeyleri korele olup hipotermi etkisiz bulunmuştur.
Golikov ve ark. ^[70]	Kranyoserebral travma + multipl travma	46	Hipovolemik şokta olan bu hastalarda 1. gün plazma nitrit düzeyi azalmış ve 3-7. güne doğru normale dönmüştür. ACE* hidrokortizon / nitrit yükselmiş; NO travmada düşük kan basıncı ile ilişkili bulunmamıştır.

sistemlerde homeostazın sürdürülmesi ve savunma sisteminin güçlendirilmesi için önemlidir. Damarlarda yeterli miktarda NO sentezlenemezse vazodilatasyon azalmakta, antioksidan vitamin düzeyleri düşmekte, ateroskleroz ve vaskülopatiler gelişmektedir.

Her türlü akut olayda (travma, stres, akut enflamasyon gibi) salınan iNOS hem doku koruyucu hem de zarar verici bir etki gösterebilir. Bugüne dek yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar hem metodolojideki farklılıklardan hem de bu paradoksal etkiden kaynaklanmaktadır. Bu konudaki yeni çalışmalar hem sistemik hem de lokal etkilere yöne-

lik inhibe edici ajanların kullanımı ile tekrarlanabilir modeller üzerinden yapılmalıdır. Hayvan deneylerindeki bulumların insan modellerine aynen uygulanması olası olmadığından daha fazla sayıda iyi planlanmış ve tekrarlanabilen metodolojisi olan klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, iNOS selektif olarak inhibe edilerek bazal düzeyde NO salınımı sağlanabilirse aşırı üretimin zararlı etkilerine karşı korunma sağlanabilir. Yani bütün amaç, bazal düzeydeki salınımı olumsuz etkilemeden, sadece aşırı salınımın kontrol altına alınması ve artan miktarın etkisiz hale getirilmesi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bronk JR. Human metabolism: functional diversity and integration. Edinburgh: Longman; 1999.
2. Daly JM. The evolution of surgical nutrition: nutrient and anabolic interventions. *Ann Surg* 1999;229:19-20.
3. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 1996;20:454-9.
4. Anup R, Balasubramanian KA. Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J Surg Res* 2000;92:291-300.
5. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-51.
6. Lemaire LC, van Lanschot JJ, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ, Wells CL, Gouma DJ. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997;84:1340-50.
7. Rowlands BJ, Soong CV, Gardiner KR. The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis. *Br Med Bull* 1999;55:196-211.
8. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35.
9. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-10.
10. Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg* 1998;228:652-63.
11. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology* 1999;117:378-87.
12. Anup R, Aparna V, Pulimood A, Balasubramanian KA. Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals. *Surgery* 1999;125:560-9.
13. Folch E, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Closa D. Free radicals generated by xanthine oxidase mediate pancreatitis-associated organ failure. *Dig Dis Sci* 1998;43:2405-10.
14. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA, Andersson K, Wernerman J. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:78-84.
15. Bray TM. Dietary antioxidants and assessment of oxidative stress. *Nutrition* 2000;16:578-81.
16. de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med* 1999;26:202-26.
17. Haji MP. Antioxidant therapy in the critically ill. *British Journal of Intensive Care* 2000;10:88-92.
18. Rice-Evans C. Free radicals and antioxidants in normal and pathological processes. In: Rice-Evans CA, Bruckdorfer KR. *Oxidative stress, lipoproteins and cardiovascular dysfunction*. London: Portland Press; 1995. p. 1-31.
19. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-610.
20. Sarella AI, Mathie RT. The role of nitric oxide in surgical practice. *Surgery* 1996;14:154-6.
21. Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, editors. *Nitric oxide in health and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
22. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997;15:323-50.
23. Gukovskaya A, Pandol S. Nitric oxide production regulates cGMP formation and calcium influx in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol* 1994;266(3 Pt 1):G350-6.
24. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
25. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998;19:221-357.
26. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995;221:220-35.
27. Janero DR. Nutritional aspects of nitric oxide: human health implications and therapeutic opportunities. *Nutrition* 2001;17:896-903.
28. Payne D, Kubes P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 1):G189-95.
29. Alican I, Kubes P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. *Am J Physiol* 1996;270(2 Pt 1):G225-37.
30. Christopherson KS, Bredt DS. Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *J Clin Invest* 1997;100:2424-9.
31. Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes NA, Levell NJ, Dowd PM, Foreman JC. Inhibitors of nitric oxide synthase in human skin. *J Invest Dermatol* 1996;106:113-8.
32. Schaffer MR, Tantry U, van Wesep RA, Barbul A. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res* 1997;71:25-31.
33. Paulsen SM, Wurster SH, Nanney LB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human burn wounds. *Wound Repair Regen* 1998;6:142-8.
34. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med* 2000;109:150-8.
35. Nieves C Jr, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomed Pharmacother* 2002;56:471-82.
36. Ochoa JB, Bernard AC, Mistry SK, Morris SM Jr, Figert PL, Maley ME, et al. Trauma increases extrahepatic arginase activity. *Surgery* 2000;127:419-26.
37. Angele MK, Smail N, Knoferl MW, Ayala A, Cioffi WG, Chaudry IH. L-Arginine restores splenocyte functions after trauma and hemorrhage potentially by improving splenic blood flow. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 1):C145-51.
38. Angele MK, Smail N, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. L-arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma-hemorrhage. *Surgery* 1998;124:394-402.

39. Laszlo F, Whittle BJ. Endogenous nitric oxide in the maintenance of rat microvascular integrity against wide-spread plasma leakage following abdominal laparotomy. *Br J Pharmacol* 1999;126:515-21.
40. Gomersall CD, Joynt GM, Ho KM, Young RJ, Buckley TA, Oh TE. Gastric tonometry and prediction of outcome in the critically ill. Arterial to intramucosal pH gradient and carbon dioxide gradient. *Anaesthesia* 1997;52:619-23.
41. Mathie RT, Ralevic V, Alexander B, Burnstock G. Nitric oxide is the mediator of ATP-induced dilatation of the rabbit hepatic arterial vascular bed. *Br J Pharmacol* 1991; 103:1602-6.
42. Ozmen MM, Kessaf Aslar A, Besler HT, Cinel I. Does splanchnic ischemia occur during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 2002;16:468-71.
43. Ozmen MM, Cinel İ, Besler HT, Çöl C, İşman F. Yüksek insüflasyon basınçlarında sitokinler, nitrik oksit ve serbest oksijen radikallerinin etkileşimi. In: Ulusal Cerrahi Kongresi; 6-10 Mayıs 1998; İzmir, Türkiye. 1998. p. 129.
44. Calabrese F, Valente M, Pettenazzo E, Ferraresso M, Burra P, Cadrobbi R, et al. The protective effects of L-arginine after liver ischaemia/reperfusion injury in a pig model. *J Pathol* 1997;183:477-85.
45. Thomas S, Ramachandran A, Patra S, Vidyasagar S, Balasubramanian KA. Nitric oxide protects the intestine from the damage induced by laparotomy and gut manipulation. *J Surg Res* 2001;99:25-32.
46. Snygg J, Fandriks L, Bengtsson J, Holm M, Pettersson A, Aneman A. Jejunal luminal nitric oxide during severe hypovolemia and sepsis in anesthetized pigs. *Intensive Care Med* 2001;27:1807-13.
47. Chan KL, Zhang XH, Fung PC, Guo WH, Tam PK. Role of nitric oxide in intestinal ischaemia-reperfusion injury studied using electron paramagnetic resonance. *Br J Surg* 1999;86:1427-32.
48. Vos TA, Gouw AS, Klok PA, Havinga R, van Goor H, Huitema S, et al. Differential effects of nitric oxide synthase inhibitors on endotoxin-induced liver damage in rats. *Gastroenterology* 1997;113:1323-33.
49. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995;221:220-35.
50. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Heliadis N, Herodotou A, Hatjopoulou E, Petridou E, et al. The implication of nitric oxide in the process of bacterial translocation. *Int Surg* 2000;85:23-6.
51. Hutcheson IR, Whittle BJ, 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.
52. Kavuklu B, Agalar C, Guc MO, Sayek I. Evidence that aminoguanidine inhibits endotoxin-induced bacterial translocation. *Br J Surg* 1998;85:1103-6.
53. Unno N, Menconi MJ, Smith M, Fink MP. Nitric oxide mediates interferon-gamma-induced hyperpermeability in cultured human intestinal epithelial monolayers. *Crit Care Med* 1995;23:1170-6.
54. Tamir S, Tannenbaum SR. The role of nitric oxide (NO.) in the carcinogenic process. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288:F31-6.
55. Taylor DE, Kantrow SP, Piantadosi CA. Mitochondrial respiration after sepsis and prolonged hypoxia. *Am J Physiol* 1998;275(1 Pt 1):L139-44.
56. Lai YK, Lee WC, Hu CH, Hammond GL. The mitochondria are recognition organelles of cell stress. *J Surg Res* 1996;62:90-4.
57. Gryglewski RJ, Wolkow PP, Uracz W, Janowska E, Bartus JB, Balbatun O, et al. Protective role of pulmonary nitric oxide in the acute phase of endotoxemia in rats. *Circ Res* 1998;82:819-27.
58. Oudenhoven IM, Klaasen HL, Lapre JA, Weerkamp AH, Van der Meer R. Nitric oxide-derived urinary nitrate as a marker of intestinal bacterial translocation in rats. *Gastroenterology* 1994;107:47-53.
59. Komarov AM, Reddy MN. Effect of septic shock on nitrate, free amino acids, and urea in murine plasma and urine. *Clin Biochem* 1998;31:107-11.
60. Van Dissel JT, Groeneveld PH, Maes B, van Furth R, Frolich M, Feuth HD. Nitric oxide: a predictor of morbidity in postoperative patients? *Lancet* 1994;343: 1579-80.
61. Guler O, Ugras S, Aydin M, Dilek FH, Dilek ON, Karaayvaz M. The effect of lymphatic blockage on the amount of endotoxin in portal circulation, nitric oxide synthesis, and the liver in dogs with peritonitis. *Surg Today* 1999;29:735-40.
62. Billiar TR, Harbrecht BG. Resolving the nitric oxide paradox in acute tissue damage. *Gastroenterology* 1997; 113:1405-7.
63. Preiser JC, Reper P, Vlasselaer D, Vray B, Zhang H, Metz G, et al. Nitric oxide production is increased in patients after burn injury. *J Trauma* 1996;40:368-71.
64. Abrahams M, Sjoberg F, Oscarsson A, Sundqvist T. The effects of human burn injury on urinary nitrate excretion. *Burns* 1999;25:29-33.
65. Smith LM, Cuthbertson B, Harvie J, Webster N, Robins S, Ralston SH. Increased bone resorption in the critically ill: association with sepsis and increased nitric oxide production. *Crit Care Med* 2002;30:837-40.
66. Derici U, Ozkaya O, Arinsoy T, Erbas D, Sindel S, Bali M, et al. Increased plasma nitrate levels in patients with crush syndrome in the Marmara earthquake. *Clin Chim Acta* 2002;322:99-103.
67. Fujioka S, Mizumoto K, Okada K. A decreased serum concentration of nitrite/nitrate correlates with an increased plasma concentration of lactate during and after major surgery. *Surg Today* 2000;30:871-4.
68. Uzan M, Tanriover N, Bozkus H, Gumustas K, Guzel O, Kuday C. Nitric oxide (NO) metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury. Inflammation as a possible cause of elevated NO metabolites. *Surg Neurol* 2001;56:350-6.
69. Clark RS, Kochanek PM, Obrist WD, Wong HR, Billiar TR, Wisniewski SR, et al. Cerebrospinal fluid and plas-

- ma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. *Crit Care Med* 1996;24:1243-51.
70. Golikov PP, Kartavenko VI, Nikolaeva NIu, Andreev AA, Davydov BV, Gavrilenko IA. Vasoactive factors in patients with a severe combined trauma. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1998;(3):20-2. [Abstract]
71. Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horiz* 1993;1:77-86.
72. Skimming JW, Banner MJ, Spalding HK, Jaeger MJ, Burchfield DJ, Davenport PW. Nitric oxide inhalation increases alveolar gas exchange by decreasing deadspace volume. *Crit Care Med* 2001;29:1195-200.
73. Koh Y, Kang JL, Park W, Pack IS, Lee HS, Kim MJ, Lim CM. Inhaled nitric oxide down-regulates intrapulmonary nitric oxide production in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2001;29:1169-74.
74. Johannigman JA, Davis K Jr, Miller SL, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, et al. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001;50:589-95.
75. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2000;28:1736-41.