

Nitrik Oksit ve Akciğerler

Metin Özkan, İsmail Yüksekol

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Ankara

ÖZET

Nitrik oksit (NO) neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve sağlıklı bireylerin ekspiryum havasında 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde majör rol oynamaktadır. Ekshale edilen NO ölçümünün, bazı akciğer hastalıklarının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde ya da bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu derlemenin amacı NO'nun akciğerlerdeki kaynağı ve rolünü irdelemektir.

Anahtar sözcükler: nitrik oksit, akciğer

Toraks Dergisi, 2003;4(1):88-94

ABSTRACT

Nitric Oxide and the Lungs

Nitric oxide (NO) is virtually present in every organ system, and can be detected in exhaled breath of healthy subjects in a concentration of 5 to 10 ppb (parts per billion). It plays a major role in the lung physiology and pathology. There are many studies about the value of measuring exhaled NO in diagnosing and monitoring the response to therapy in some diseases or using NO in the treatment. The aim of this review is to evaluate the source and the role of NO in the lungs.

Key words: nitric oxide, lung

1987 yılında o güne kadar, egzoz gazında ve sigara dumanında bulunduğu ve hava kirliliğinin bir unsuru olduğu bilinen ve “endothelium-derived relaxing factor” olarak adlandırılan maddenin nitrik oksit (NO) olduğu anlaşılmıştır [1-4]. Nitrik oksit, neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve ekspiryum havasında 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde majör rol oynamaktadır.

Nitrik oksit, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir moleküldür. Nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin, L-sitrullin ve NO'ya dönüşür [3,5] (Şekil 1). Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı diğer ko-faktörlerin [nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin

adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmodulin] bulunması gerekir [3-6].

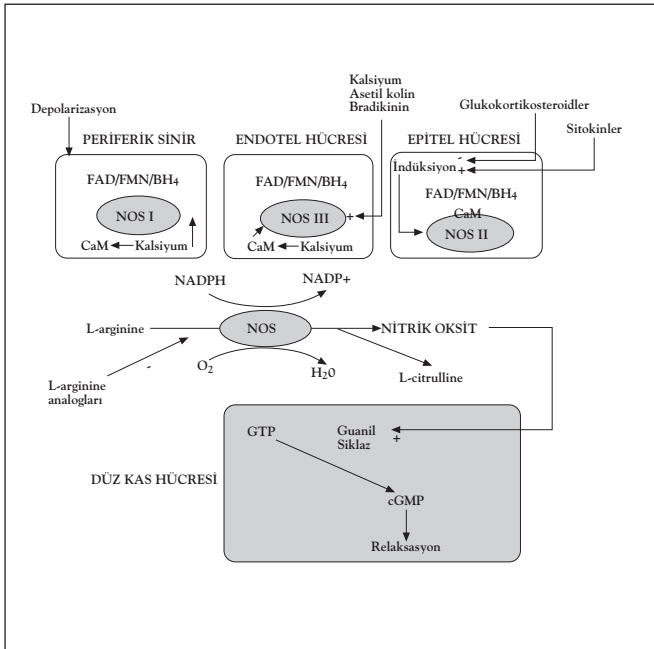
Nitrik oksit sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu vardır (Tablo I). Bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelial NOS-eNOS), 12 (nöral NOS-nNOS) ve 17 (indüklenebilen NOS-iNOS) üzerinde bulunmuştur [7,8]. Nitrik oksit sentezleyen enzim-I ya da nNOS ve NOS-III ya da eNOS sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzim aktivasyonu için hücre içi kalsiyumun artması gerekir) salınır. Nöral dokularda NOS-I ve vasküler endotelde ise NOS-III bulunur. Solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde NOS-II ya da iNOS bulunur (kalsiyuma bağımlı değildir). Özgül sitokinlerin indüklemesi sonrasında fazla miktarda salgılanır. İnterferon- γ , IL-1 β , TNF- α , endotoksin veya egzotoksinlerce indüklenmesi sonucunda NOS-I ve NOS-III'ten (ikisi birlikte, constitutive NOS-cNOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir. Glukokortikosteroidler bu indüksiyonu ve NO sentezini inhibe eder (Şekil 1) [7,8].

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Metin Özkan
GATA Göğüs Hastalıkları AD
B Binası, 06018, Etilik, Ankara
Tel: (0312) 304 4412
Faks: (0312) 304 2010
e-posta: mozkan@gata.edu.tr

Tablo I. Nitrik oksit sentezleyen enzimler

NOS İziform	Diğer Adı	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO Miktarı	Kromozom
Tip I	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)	12
Tip II	iNOS	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit, immün hücreler, hava yolu epiteli	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek (nanomol)	17
Tip III	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, plateletler, miyokard ve endokard, mast hücreleri, nötrofiller	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)	7

NO: nitrik oksit, NOS: nitrik oksit sentezleyen enzim, nNOS: nöral NOS, iNOS: indüklenebilen NOS, eNOS: endotel kökenli NOS.



Şekil 1. Nitrik oksit (NO) kaynakları ve oluşumu. Nitrik oksit sentezleyen enzim (NOS) NADPH, oksijen, flavoproteinler (FAD, FMN), kalmodulin (CaM) ve tetrahydrobiopterinin (BH₄) varlığında L-arginini, sitrullin ve NO'ya dönüştürür. NOS I ve III nöronal ve endotelial hücrelerde yer alır ve enzim aktivasyonu için intrasellüler kalsiyum artışına gereksinim duyar. NOS II kalsiyuma bağımlı değildir. Bütün NOS enzimleri argininin analoglarına inhibe edilir. Nitrik oksit, guanil siklazı aktive eder ve hücre içinde cGMP düzeyini artırır ve bu, düz kaslarda gevşemeyle sonuçlanır.

Nitrik oksidin akciğerlerdeki hücresel kaynakları epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır [9].

Nitrik oksit bir kez sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan "cyclic guanosine monophosphate" (cGMP) miktarını artırır [5,9]. Oluşan bu biyokimyasal olaylar düz kas kasılması, vasküler tonüs ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Nitrik oksit aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondrial proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak ölmelerine yol açar ve savunma sisteminde rol oynar. Tablo II'de NO'nun akciğerlerde değişik biyolojik sistemlerdeki fonksiyonları gösterilmiştir.

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızlı okside olarak nitrit (NO₂) ve nitrata (NO₃) dönüşür. İnsan vücudunda NO, hemoglobine bağlandığında inaktif olur (Şekil 2). Bu bağlanma, oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır [9]. Bu kadar hızlı inaktif olması belki de nitrik oksidin etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür.

Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından da inaktif edilmektedir. Böylece süperoksit dismutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü

Tablo II. Nitrik oksidin akciğerdeki fonksiyonları

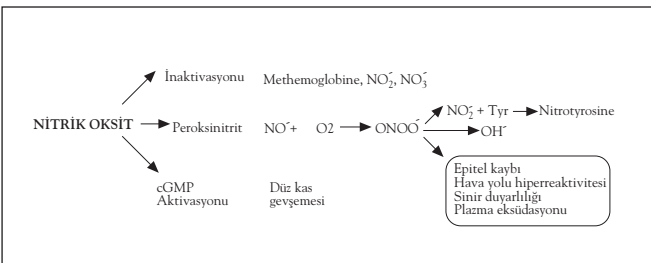
YARARLI	ZARARLI
1. Bronkodilatasyon	1. Semptomlarda ve hava yolu obstrüksiyonunda artışa neden olan inflamatuvar yanıt
2. Arteriyel vazodilatasyon	2. Bronşiyal vazodilatasyon, astımlı hastalarda görülen hava yolu hiperemisi
3. Mukosilyer klirensin düzenlenmesi	3. Post-kapiller venüllerdeki kan akımını artırarak hava yollarında ödem
4. Savunma sistemleri: Bakteri, virüs ve parazitlere toksik etki	4. Pulmoner damarlardaki vazodilatasyona bağlı ventilasyon-perfüzyon dengesizliği
	5. Doğrudan veya submukozal bezlerdeki kan akımını artırarak mukus sekresyonunda artış
	6. T-helper 2 (Th2) aktivasyonunda dolaylı artışa bağlı olarak astmatik inflamasyonda artış
	7. Hava yollarında inflamatuvar hücrelerce oluşturulan süperoksit anyonları ile birleşerek peroksinitrit iyonları oluşturması

uzatılabilir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO^-) oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir (Şekil 2).

Nitrik oksit sentezleyen enzimin inhibitörlerinin bulunması, NO'nun fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerini saptamada önemli rol oynamıştır. L-arginin analogları [Ng-monometil-L-arginin (L-NMMA), N^G-nitro-L-arginin (L-NO-ARG), N^G-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME), N^G-imi-noetil-L-ornitin (L-NIO)] endojen NO sentezini inhibe ederler [10].

SOLUNUM SİSTEMİNDE NO

Solunum havasında NO (sağlıklı bireylerde 5-10 ppb) ve bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanması, NO'nun hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgulardır [11-15]. Nitrik oksidin akciğerdeki etkileri Tablo II ve III'te gösterilmiştir. Nitrik oksidin akciğerdeki hücresel kaynakları, epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler, düz kas hücreleri, mast hücresi,



Şekil 2. Nitrik oksit (NO) oluşuktan sonra: 1) Methemoglobin, nitrite (NO_2^-) ve nitrate (NO_3^-) dönüşerek inaktive olur; 2) süperoksit anyonları (O_2^-) ile birleşerek peroksinitrite (ONOO^-) dönüşür. Peroksinitrit, hidroksil radikalleri (OH^-) ve tirozinle (Tyr) birleşerek nitrotyrosini oluştururlar. OH^- ve ONOO^- astım patogenezinde rol alan moleküllerdir; 3) guanil siklaz aktivasyonu ile cGMP'yi artırarak düz kas gevşemesine neden olmaktadır.

mezotel hücreleri, nötrofil, makrofaj ve lenfositlerdir. Üç NOS izoformu da akciğerde mevcuttur (Tablo IV). Özgül olarak NOS I, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlardan salınır, NOS III ise endotel hücrelerinde yer alır. NOS II normal hava yolu epitelinde yer alır ve sitokinler, endotoksin ve reaktif oksijen radikalleri tarafından indükle-nir [16].

Ekshale edilen nitrik oksidin potansiyel kaynakları, pulmoner dolaşım, alt ve üst hava yolları ve paranazal sinüslerdir. Özellikle üst solunum yollarında ve paranazal sinüslerde yüksek konsantrasyonlarda NO sentezlenmektedir.

Nitrik oksidin yüksek oranda yayılabilme kapasitesi, hemoglobine bağlanabilme kapasitesinin oksijene göre 3000 kat daha fazla olması ve akciğerdeki zengin damar yapısı, pulmoner dolaşımı NO için biyolojik bir atık deposu haline getirmekte ve ekshale edilen NO'da pulmoner dolaşımın rolü bulunmamaktadır.

NİTRİK OKSİDİN AKCIĞER FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

Vasküler etkiler

Nitrik oksit oldukça güçlü bir vazodilatördür. Nitrik oksidin vasküler düz kaslarda gevşemeye yol açan etkileri açıkça gösterilmiştir [20,21]. Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olabilirken tersi durumda NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekshale edilen NO (eNO) oranları anlamlı derecede düşüktür [22]. Nitrik oksit ayrıca antitrombotik etkiye de sahiptir. Nitrik oksit inhalasyonunun, dolaşımdaki trombositlerin ve tromboembolik hipertansiyonda trombozların *in vivo* aktivasyonlarını azalttığı gösterilmiştir [23]. Selektif pulmoner vazodilatör etkisiyle ventilasyon-perfüzyon defektlerini düzeltme özelliği nedeniyle ARDS'de kullanımı, NO'nun tedavideki yeri bölümünde ele alınacaktır.

Tablo III. Nitrik oksidin bazı sistemlerdeki fonksiyonları

Hedef Sistemler	Biyolojik Fonksiyon	Mekanizma
Akciğerler [12, 14, 17])	Bronkodilatasyon	Bronkodilatör yanıtla sonuçlanan iNANC sinir sisteminde nörotransmitter olarak rol alır
	Hava yolu obstrüksiyonu	Hava yolu damarlarında vazodilatasyon ve ödem
	Vazodilatasyon	cGMP oluşumu
İnflamatuar sistem [14]	Antiinflammatuar etki	Th1 lenfosit aktivasyonunda azalma
	Pro-inflamatuar etki	Lökosit göçünde artış, eozinofillerde ve Th2 lenfositlerde dolaylı artış
Savunma mekanizmaları [12,14-16]	Konak savunmasına katılır	NO ve/veya oksitleri NO ₂ (nitrojen dioksit), N ₂ O ₃ (dinitrojen trioksit) ve ONOO ⁻ (peroksinitrit) bakterisid ve sitotoksik etkiye sahiptir.

Hava yolu etkileri

Nitrik oksit, tıpkı vazodilatör etkisi gibi bronkodilatör etkiye de sahiptir. Bu etkisini, doğrudan bronş düz kas hücresi içindeki cGMP oranını artırarak ve dolaylı olarak da inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik (iNANC) nöronların bir nörotransmitteri olarak işlev yaparak göstermektedir.

Hava yollarında, kolinerjik (asetil kolin), α -adrenerjik (norepinefrin) ve eksitatör nonadrenerjik nonkolinerjik (eNANC) (NK: nörokinin) olmak üzere bronkokonstriksiyona neden olan üç nöral mekanizma vardır (Tablo IV). β adrenerjik (epinefrin) ve iNANC (vazoaktif intestinal peptid, VIP ve NO) bronkodilatasyona yol açan mekanizmalardır. Proksimal hava yollarında ağırlıklı olarak iNANC nöral sistem aktif olarak mevcuttur ve bu, insan hava yollarındaki tek endojen bronkodilatör sistemdir.

İnflamasyondaki rolü

Nitrik oksit, pro-inflamatuar veya antiinflammatuar etkileyle akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit oldukça reaktif bir moleküldür ve doğrudan ya da peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterir ve savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar [4,5]. Ancak aynı özellikler astımda görülen inflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir [24,25]. Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar (Şe-

kil 2). İnflamatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır.

Çeşitli gözlemlerle eNO artışının hava yolu inflamasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar sitokinler, özellikle IFN- γ hava yolu epitelinde NOS II sentezini indüklemektedir. Kortikosteroid ve lökotrien antagonistleri gibi antiinflammatuar ilaçların uygulanması eNO seviyelerini ve NOS II sentezini azaltmaktadır [5,24,25]. Buna karşın viral ÜSYE ve bronş provokasyon testleri sonucunda artmaktadır [26]. Artan NO aynı zamanda vazodilatör özellikleri nedeniyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine neden olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna da neden olabilmektedir. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de astımda NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir.

HAVA YOLU HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ VE ÖNEMİ

Ekspiryum havasında NO ölçümü

Elektrokimyasal yöntemlerle ancak milyonda bir birim (ppm) NO ölçümü yapılabilmektedir. Oysa "chemiluminescence" yöntemi ile milyarda bir (ppb) oranında ölçüm yapılabilmektedir. Bu yöntem NO'nun ozon ile reaksiyonu sonu-

Tablo IV. Hava yollarındaki nöral mekanizmalar

Nöral mekanizma	Medyatör	Etki	Astımda aktivite
Kolinerjik	Ach	Bronkokonstriksiyon	Artmış
α -adrenerjik	NE	Bronkokonstriksiyon	Artmış
e-NANC	NK	Bronkokonstriksiyon	Artmış
β -adrenerjik	E	Bronkodilatasyon	Azalmış
i-NANC	VIP, NO	Bronkodilatasyon	Azalmış

cunda ortaya çıkan ışık enerjisinin bir tüpte toplanması ve toplanan bu ışık enerjisinin NO seviyesiyle oranlanması esasına dayanır.

Ekshale edilen gazların toplanması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar genellikle “online” ve “offline” yöntemler olarak iki grupta toplanabilir [27]. “Offline” yöntemde ekspire edilen hava bir rezervuar içinde toplanarak farklı zaman ve yerde ölçüm yapılabilir. “Online” yöntemde ise hasta nefesini cihaza üfler ve o anda ölçüm yapılır. eNO seviyeleri uygulanan yönteme göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle “offline” yöntemde bu 5-10 ppb (sağlıklı bireylerde) seviyesindedir. “Online” yöntemde NO seviyeleri akım hızına göre değişiklik gösterebilir.

Astım

Astımlı hastalarda hava yollarında NOS II enzim salınımı ve buna bağlı eNO salınımının arttığı ve steroid tedavisiyle bunun normale döndüğü birçok çalışmada gösterilmiştir [24]. Astımda NO, büyük oranda alt solunum yollarından ve NOS II aktivasyonundaki artışla oluşmaktadır. Nitrik oksit ölçümleri astım için özgül değilse de artmış NO oranları, astımın diğer kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir. Dupont ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, eşik değer 15 ppb olarak alındığında astım tanısı için özgüllük %90 ve pozitif tahmin değeri %95 olarak saptanmıştır [28].

Nitrik oksit ölçümünün astımdaki diğer kullanım alanı subklinik formların (SFT normal, bronkodilatör yanıt negatif, fakat balgam eozinofilik katyonik protein yüksek) saptanıp steroidle tedavi edilmesi ve klinik olarak hastalık tablosunun ortaya çıkmasının önlenmesidir [24]. Hava yolu duyarlılığını saptamaya yönelik bronş provokasyon testi, eNO ölçümüyle birlikte yapıldığında daha özgül hale gelmektedir [26].

Astımda NO ölçümünün bir diğer kullanım alanı ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Normal koşullarda balgamda eozinofil sayısı veya serumda medyatör ve diğer inflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invazif sayılabilecek yöntemler yerine bir tek NO ölçümü daha pratik görünmektedir. Kaldı ki, eNO değerlerindeki artış, inflamasyon göstergele-

rindeki artışla paralellik göstermektedir [26]. Bu yolla gereksiz yüksek dozda steroid kullanımının önlenmesi önemli bir avantajdır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

Stabil KOAİ’li ve kronik bronşitli hastalarda muhtemelen sigara içimine ve sigara dumanındaki yüksek NO’nun eNOS’un etkinliğini azaltan düzenleyici

etkisine (down regulation) bağlı olarak eNO normal saptanmaktadır [29]. Artmış nötrofilik inflamasyon ve oksidan/antioksidan dengesizliğine bağlı olarak, kontrol altında olmayan semptomatik KOAİ’lilerde eNO yüksek saptanır [24].

Kistik Fibrozis (KF)

Kistik fibrozisli hastalarda eNO seviyeleri düşüktür. Aslında KF’de yoğun nötrofilik inflamasyon ve artmış oksidatif strese rağmen NO’nun düşük olması, muhtemelen bu hastalarda saptanan NOS II yetersizliğidir [30].

Bronşektazi

Bronşektazili hastalarda hastalığın yaygınlığıyla orantılı olarak eNO yüksek saptanmaktadır [31]. Bu durum aktif inflamasyonun göstergesidir ve tıpkı astımda olduğu gibi steroid tedavisiyle normale dönmektedir. Bazı çalışmalarda ise bronşektazide eNO normal saptanmakta ve bunun nedeni olarak artmış sekresyonların NO’yu hapsetmesi gösterilmektedir [32].

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon pulmoner arterlerde anormal kalınlaşma ve pulmoner vasküler dirençte artma ile karakterizedir. Nitrik oksit endotel kökenli güçlü bir vazodilatör ve düz kas proliferasyonu inhibitörüdür. Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda düşük saptanması, bunun hastalık patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir [22].

NİTRİK OKSİDİN TEDAVİDEKİ YERİ

Pulmoner hipertansiyon

Selektif pulmoner vazodilatör etkisi saptandıktan sonra NO’nun pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Endojen NO’nun yarılanma ömrü sadece 0.1-5 saniyedir. Buna karşın, inhale edilen NO’nun gaz değişim ünitelerine ulaşip alveoler duvardan pulmoner kapiller kana geçene kadarki yarılanma ömrü 15-30 saniyedir. Pulmoner vazodilatasyonun yaklaşık 10 ppm dozunda ortaya çıktığı saptanmıştır [33]. Nitrik oksidin büyük bir kısmı, da-

ha pulmoner dolaşımdayken hemoglobine bağlanarak inaktive olur ve böylece sodyum nitroprusid ve nitroglicerine gibi sistemik hemodinamik değişikliklere yol açmaz.

Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalardan elde edilen verilere göre bu hastalarda endotel kaynaklı vazodilatör faktörler (prostasiklin, NO) ile vazokonstriktör medyatörler [endotelin-1 (ET-1), tromboksan A2 (TXA2)] arasında denge sızlik vardır [34]. Bunu destekleyen bir bulgu, NOS inhibitörleri uygulanmasının pulmoner ve sistemik hipertansiyonla sonuçlanmasıdır. Bir prostasiklin analogu olan epoprostenolün sistemik uygulanmasıyla hipotansiyon, yüzde kızarma ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Oysa inhale nitrik oksidin etkilerinin pulmoner dolaşımda sınırlı kalması önemli bir avantajdır.

Nitrik oksidin pulmoner hipertansiyondaki bir diğer kullanım alanı da bu hastalara uygulanacak tedavilerin planlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda inhale NO'ya iyi yanıt alınan olguların oral vazodilatör ilaçlardan yarar gördüğü, yanıt alınamayanların ise transplantasyona aday oldukları ve o güne kadar kronik epoprostenol tedavisine alınmalarının uygun olduğu saptanmıştır [22].

ARDS

ARDS'nin en önemli bulgusu fizyolojik şant ve ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği sonucu ortaya çıkan ciddi hipoksemdir. Nitrik oksit ve prostasiklin gibi inhale vazodilatörler, özellikle iyi ventile olan bölgelerdeki damarlarda vazodilatasyon yaparak oksijenasyonu artırmakta ve V/Q dengesizliğinde düzelmeye yol açmaktadır. Nitrik oksit, 1.25-40 ppm dozlarında hipoksik solunum yetmezliği tedavisinde sürekli kullanılmaktadır [35]. Ancak tedaviye ara verme veya ani kesme durumunda oksijenasyonda ciddi bozulmaya ve pulmoner arter basıncında ani artışa neden olmaktadır.

Diğer Akciğer Hastalıkları

Nitrik oksit tedavisinin yararlı olduğunun gösterildiği diğer alanlar patent duktus arteriosus ve patent duktus ovaleye bağlı sağdan sola şantın neden olduğu inatçı pulmoner hipertansiyon, doğuştan kalp hastalığına yönelik onarımdan sonra ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon ve akciğer transplantasyonundan sonra düşen pulmoner hipertansiyondur.

Sonuç olarak, çeşitli yöntemlerle solunum havasında veya solunum materyallerinde NO veya NO metabolitlerinin ölçümü, hava yollarının durumunu oldukça kolay ve invazif olmayan bir yöntemle yansıtmaktadır. İnvazif olmaması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle çocuklarda ve yaşlı hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde NO ile ilgili, eNO kullanılarak yapılan artan sayıda çalışma mevcuttur [36-51].

KAYNAKLAR

1. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-26.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9.
3. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-11.
4. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 1992;6:3051-64.
5. Ozkan M, Dweik R. Nitric Oxide and Airway Reactivity. *Clin Pulm Med* 2001;8:199-206.
6. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunohistochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993;9:371-7.
7. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 17 478-88.
8. Chartrain NA, Geller DA, Koty PP et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 6765-72.
9. Dweik R. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Clev Clin J Med*. 2001;68:486-493.
10. Ellis JL, Udem BJ. Inhibition by L-NG-Nitro-L-Arginine of Nonadrenergic-Noncholinergic-mediated relaxation of human Isolated Central and Peripheral Airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1543-47.
11. Jang AS, Choi IS, Lee S, et al. Nitric oxide metabolites in induced sputum; a marker of airway inflammation in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1136-1142.
12. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 1998;101:660-6.
13. Barnes PJ. Nitric Oxide. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Third edition. London: Academic Press, 1998.p.369-88.
14. Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998;92:701-15.
15. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol*. 1987;92:639-46.
16. Barnes PJ. Nitric Oxide. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Third edition. London: Academic Press, 1998;369-88.
17. Guo FH, Uetani K, Haque SJ, et al. Interferon and interleukin 4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators. *J Clin Invest* 1997;4:829-38.
18. Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24:905-14.
19. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993;48:1034-1043.
20. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
21. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
22. Ozkan M, Laskowski D, Dweik RA, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2002;179:233-43.
23. Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, Collen D, Janssens S. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res* 1997;81:865-9.
24. Barnes PJ. Nitric Oxide and Airway Disease. *Ann Med* 1995;27:389-93.
25. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne

- EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-35.
26. Khatri SB, Ozkan M, McCarthy K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Erzurum SC. Alterations in Exhaled Gas Profile during Allergen-induced Asthmatic Response. *Am J Respir Crit Care Med* 2001. 164:1844-8.
27. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.
28. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the accuracy of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:861.
29. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates DH, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:609-12.
30. Downey D, Elborn JS. Nitric oxide, iNOS, and inflammation in cystic fibrosis. *J Pathol* 2000;190:115-6.
31. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-93.
32. Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL, Tipoe GL, Ooi GC, Lam WK. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Correlation with clinical parameters. *Chest* 2002;121:88-94.
33. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:384-9.
34. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:208-12.
35. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
36. Nitrik oksit. Haluk Türктаş (ed). *Astma Patogenezi*. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1996;61-75.
37. Çalikoğlu M, Çalikoğlu İ, Ulubaş B. Astım ve Nitrik Oksit. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50:395-400.
38. Gülay Z, Abacıoğlu YH, Uçan ES, Yuluğ N. Tüberkülozda makrofajların spesifik ve nonspesifik uyarılara nitrik oksit yanıtı. *İnfeksiyon Dergisi* 1995;9:111-6.
39. Erinçler T, Lülecı N. ARDS'de nitrik oksit inhalasyonu. *İç Anadolu Tıp Dergisi* 1996;6:53-7.
40. Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. Nitrik oksidin fizyolojisi ve klinik etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 1996;13:258-60.
41. Ertürk A, Şahan S, Gülhan M, Erbaş D, Çapan N. Ortamdaki nitrik oksit konsantrasyonunun ekshale nitrik oksite etkisi. *Toraks Dergisi* 2001;2:45.
42. Türктаş H, Levent E, Oğuzlügen İK, Erbaş D. Effects of inhaled budesonid and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients. *Gazi Medical Journal* 1998;9:167-71.
43. Oğuzlügen İK, Türктаş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksit ölçümü. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47:259-64.
44. Oğuzlügen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. *Toraks Dergisi* 2000;1:65-70.
45. Gülhan M, Ertürk A, Gültekin İB, Ünal P, Erbaş D, Çapan N. Plevra sıvısında nitrit/nitrat ölçümünün tanılal değeri. *Toraks Derneğı Ulusal Akciğer Sağığı Kongresi*, Belek, Antalya, 9-13 Nisan 2000.
46. Türктаş H, Oğuzlügen İK, Erbaş D. Hafif astımda montelukastın klinik, solunum fonksiyonları ve inflamasyon parametrelerine etkisi. *Toraks Derneğı Ulusal Akciğer Sağığı Kongresi*, Belek, Antalya, 9-13 Nisan 2000.
47. Türктаş H, Oğuzlügen İK, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D. Astımlı hastalarda ekshale nitrik oksit değeri ile inflamasyon parametrelerinin korelasyonu. *Toraks Derneğı Ulusal Akciğer Sağığı Kongresi*, Belek, Antalya, 9-13 Nisan 2000.
48. Bostancı İ, Türктаş İ, Erbaş D. Allerjik rinit ve astımlı çocuklarda polen mevsiminin inflamatuvar göstergelere etkisi. *Toraks Dergisi* 2001;2:92.
49. Türктаş H, Oğuzlügen İK, Erbaş D. Adding montelukast to inhaled corticosteroids in stepwise approach for managing asthma. *Turkish Respiratory J* 2001;2:16-21.
50. Oğuzlügen İK, Türктаş H, Erbaş D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma* 2002;39:517-22.
51. Oğuzlügen İK, Türктаş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2002;3(3):232-5.