

Deneyisel travmatik diyafragma rüptürü sonrası gelişen kardiyο-respiratuvar etkileri üzerine nitrik oksit prekürsörü L-Arginin'in etkisi

Hayrettin ÖZTÜRK, Ayten GEZİCİ, Selçuk OTÇU, Ali İhsan DOKUCU, Sedat KAYA, Gökhan KIRBAŞ, Selçuk YÜCESAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Nükleer Tıp, Anesteziyoloji ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları, Diyarbakır

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı deneyisel diafragma rüptüründe kardiyο-respiratuvar fonksiyonlar üzerine L-Argininin koruyucu etkilerini incelemektir.

Yöntem: Çalışmada 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Grup I (Sham kontrol); Sadece torakotomi yapıldı. Grup II, III ve IV'de sol torakotomi sonrası mide toraks içine çekildi ve insüflatör kullanılarak karın içi basıncı yükseltildi. GIII'de 45. dk'dan itibaren L-Arginine (L-Arg), G IV'de ise L-NAME verildi. Tüm gruplarda bazal, 30, 45 ve 60. dk'larda arteriyal kan basıncı, kalp atımı, arteriyal kan gazı (PaO₂, PaCO₂, pH), akciğer sintigrafi çalışması ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: GII sıçanlarda mide herniasyonu ve karın içi basıncının artırılmasından sonra GI ile karşılaştırılmasında PaO₂, ve pH değerlerinde düşme ve PaCO₂'de yükselme saptandı. GIII sıçanlarda L-Arg infüzyonu sonrası 60. dk'da ölçülen kan gazı değerlerinin GII'deki değerlerle karşılaştırılmasında ise PaO₂, ve pH değerinde yükselme ve PaCO₂'de düşme saptandı. GIV sıçanlarda L-NAME infüzyonu sonrası ölçülen kan gazı değerlerinin GII ile karşılaştırılmasında değişiklik saptanmadı. Akciğer sintigrafisinde GII, GIII ve GIV'de kontrol grubuna göre pulmoner aktivite tutulumunun azaldığı, GIII ile GII ve GIV'ün karşılaştırılmasında pulmoner aktivite tutulumunun belirgin arttığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, sıçanlarda diafragma rüptürü sonrası akut dönemde organ herniasyonuna bağlı ortaya çıkan kardiyο-respiratuvar bozukluklar üzerine NO prekürsörü L-Arginin iyileştirici yönde etkisinin olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diafragma rüptürü, nitrik oksit, travma, kardiyο-respiratuvar komplikasyonlar

Summary

The role of L-arginine, a nitric oxide precursor, on deteriorating cardio-respiratory effects in experimentally produced traumatic diaphragmatic injury

Aim: We studied the protective effects of L-Arginin on cardio-respiratory complications in a diaphragmatic rupture model consisting of 40 Sprague-Dawley rats in four groups.

Method: In Group I, only thoracotomy was performed. In Group II, III and IV, following left thoracotomy, the stomach was pulled into thorax and the intraabdominal pressure was increased by an insufflator. L-Arginine (L-Arg) was given in GIII and L-NAME was given in GIV at the 45th minute of the study. The parameters such as arterial blood pressure (BP), heart rate (HR), arterial blood gases analysis (pO₂, pCO₂, pH) and pulmonary scintigraphy were measured at the baseline, 30th, 45th and 60th minutes of the study. The left lungs were extracted for histopathological examination.

Results: In the values of blood gases analysis following the performing herniation model the pO₂ and pH values decreased and pCO₂ values increased in GII in comparison with GI. The mean values of blood gases analysis in GIII following L-Arg infusion at the 60th minute of the study were found to be increased for pO₂ and pH values and to be decreased for pCO₂ values in comparison with the values of GII. Following L-NAME administration to the GIV, there was no difference found between GII and GIV. Pulmonary uptake decreased in GII, GIII and GIV when compared with GI, whereas pulmonary uptake in GIII was significantly increased in comparison with GII and GIV.

Conclusion: The use of the precursor of nitric oxide, L-Arginin, may provide protective effects on cardio-respiratory complications, in the acute period, of the thorax following to the traumatic rupture of diaphragm.

Key words: Hernia, diaphragm, trauma, nitric oxide, diaphragmatic rupture

Adres: Dr. Hayrettin Öztürk, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır
Yayına kabul tarihi: 30.01.2002

Giriş

Travmatik diyafragma rüptürü sonrası göğüs boşluğu içerisine karın içi organların fitikleştiği hastalarda kardiyο-respiratuvar bozukluk oluşmaktadır (19). Pulmoner ventilasyon-perfüzyon bozukluğu arteriyel hipoksiye yol açmakta ve bu durum önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (5).

Nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinde yerleşmiş NO sentaz enzimi aracılığı ile semiesansiyel amino asit L-argininden sentezlenir ve damar tonusu, trombosit fonksiyonu, sinir iletisi, inflamasyon ve immün cevapta rol oynayan önemli bir endojen biyolojik mediatördür (5). Nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinir uçlarından salınan NO, intrasellüler guanosin 3'5' siklik monofosfat (cGMP) konsantrasyonunu yükselterek pulmoner düz kas tonusunu düşürür (6,8,9). L-Arginine Methyl Ester NO'nun fizyolojik prekürsörüdür (13). L-NAME'in ise NO'nun spesifik inhibitörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9,11,13). NO'nun deney hayvanlarında, erişkin ve çocuk yaş grubu doğumsal kalp hastalıklı olgularda, pulmoner vazokonstriksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (4,15,16).

Çalışmamızda, diyafragma rüptürü oluşturarak organ fitikleşmesi yaptığımız sıçanlarda, akut dönemde karın içi basıncının artırılması ile birlikte ortaya çıkan olumsuz kardiyο-respiratuvar etkiler üzerine NO prekürsörü L-Argininin etkilerini çok yönlü olarak irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlara, sodyum thiopental (50 mg/kg ip) verilerek anestezi uygulandı ve vücut ısıları 37°C'de sabit tutuldu. Sağ karotid arter kanüle edilerek arteriyel kan basıncı ve kalp atımı değerleri Protokol Tip (Pro-paq 106 EL, NELLCOR, USA) basınç ölçer yardımıyla ölçüldü. Karotid arterden alınan kan örnekleri kan gazı ölçümü için kullanıldı. Sol juguler ve sağ femoral ven ilaç ve izotonik (3 ml/h) verilmek amacıyla kanüle edildi. Tüm ilaç ve sıvılar enjektör pompası ile (P6000, TIVA, Alaris Medical Systems, Hampshire, UK) infüzyon tarzında verildi.

Çalışmamızda deney modeli Jameel ve arkadaşları-

nın (7) tariflediği yönteme benzer şekilde uygulandı. Deney gruplarında sol tarokotomi yapıldı ve sol diyafragma transvers olarak 1 cm uzunluğunda lasere edildi. Mide sol hemitoraks 1/3 orta kısmına kadar çekilerek toraks duvarına iki sütürle tespit edildi. Toraks duvarı kapatıldıktan sonra sol hemitorakstaki hava kateter yardımıyla alındı. Hemen sonrasında sıçanların karın duvarı 3 mm'lik insizyonla çıkılarak karın içine 6F kateter yerleştirildi ve insüflatör yardımıyla karın içi basıncı 15 mmHg'ye kadar yükseltildi.

Tüm gruplarda işlemde hemen önce (bazal) ve işlemden 30, 45 ile 60. dk sonra arteriyel kan basıncı, kalp atımı kayıtları arteriyel kan gazı ve akciğer sintigrafi çalışması yapıldı. Çalışmanın sonunda sıçanlar letal dozda pentotal kullanılarak sakrifiye edildi ve sol akciğer dokusu histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Tüm sıçanlar kateterize ve monitorize edildikten sonra hemodinamik dengelerin sabit olması için 15 dakika beklendi. Sıçanlar her biri 10 denekten oluşan 4 gruba ayrıldı.

Grup I (Sham kontrol); Sadece torakotomi uygulandı.

Grup II (Tedavi verilmeyen); Sol torakotomi sonrası mide toraks içine çekildi ve insüflatör yardımı ile karın içi basıncı 15 mmHg'ye yükseltildi.

Grup III (L-Arg); Sol tarokotomi sonrası mide toraks içine çekildi ve insüflatör yardımı ile karın için basıncı 15 mmHg'ye yükseltildi. Torakotomiden sonraki 45. dakikadan itibaren L-Arginine Methyl Ester (L-Arg), Sigma, Chemical CO., St. Louis, USA) 3 mg/kg/dk hızında 10 dakika süreyle infüzyon tarzında verildi.

Grup IV (GIV, L-NAME); Sol torakotomi sonrası mide toraks içine çekildi ve insüflatör yardımı ile karın içi basıncı 15 mmHg yükseltildi. Torakotomiden sonraki 45. dakikadan itibaren NG L-Arginine Methyl Ester (L-NAME), (30 µg/kg/dk, Sigma, Chemical CO., St. Louis, USA) 10 dakika süreyle infüzyon tarzında verildi.

Akciğer sintigrafi çalışması: Sıçanlar gama kamera

masasına supin pozisyonunda yatırıldı ve tespit edildi. Çalışmada Toshiba GCA 601 E gamma kamera ve ona bağlı tek delikli kolimatör ve ilgili bilgisayarlar kullanıldı. 1 mCi Tc-99m macroaggregated albuminin (MAA) (Amersham, UK and Mallinckrodt, Holland) femoral ven'den verilmesini takiben bazal, 30, 45 ve 60. dk'larda 128x128 matrikste 2 dakikalık süre ile 140 keV ve % 20 enerji penceresinden görüntüler alındı. Elde edilen statik görüntülerden sol ve sağ akciğer ilgi alanları (ROIs) çizilerek bu alanlarda tutulan aktivite miktarlarının hesaplanması yapıldı.

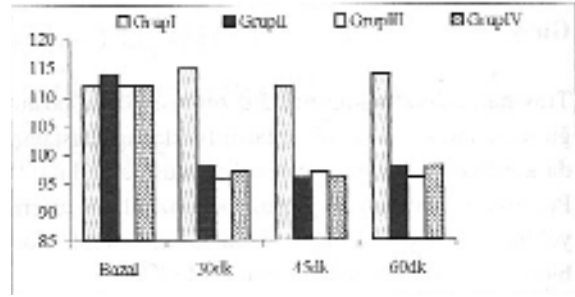
Histopatolojik değerlendirme: Histopatolojik değerlendirme için 40 sıçandan alınan sol akciğer dokusu % 10 formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara alındı. Bloklardan alınan 4 µM kalınlığındaki kesitler Hemotoksilen-Eosin (HE) ile boyandı. Işık mikroskopisinde pulmoner alveoler ve vasküler yapıdaki değişiklikler incelendi.

İstatistiksel analiz: Değerler ortalama±SD olarak alındı. Verilerin karşılaştırılmasında ANOVA Tukey Multiple Range Test kullanıldı. Fark (p) değeri 0.05'den küçük olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

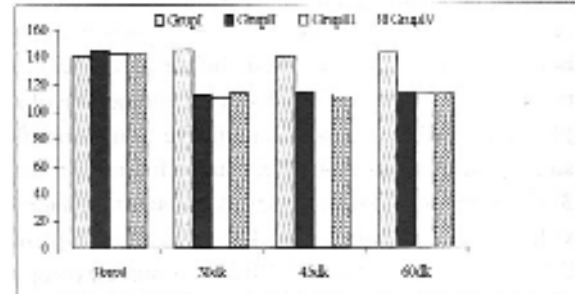
Bulgular

Tüm gruplarda bazal kan basıncı değerleri benzer sonuçlar verdi (Grafik 1). GI'de ortalama kan basıncı bazal, 30, 45 ve 60. dakikalarda sırasıyla 112±4, 115±5, 112±4, 114±4 mmHg olarak bulunurken, GII'de 114±2, 98±5, 96±3, 98±4 mmHg bulundu ve GI ile karşılaştırılmasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). GIII'de 112±2 mmHg olan bazal kan basıncı 30, 45 ve 60. dakikalarda sırasıyla 96±3, 97±5, 96±4 mmHg olarak saptandı. GIV'de ise 112±4, 97±5, 96±3, 98±5 mmHg bulundu. GIII ve GIV'ün GI ile karşılaştırılmasında kan basıncında düşme saptanırken (p<0.05), GII ile karşılaştırılmalarında ilaç tedavisinden etkilenilmediği görüldü ve anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm gruplarda bazal kalp atımı değerleride benzer bulundu (Grafik 2). GI'de ortalama kalp atımı bazal, 30, 45 ve 60. dk'larda sırasıyla 140±10, 143±10, 140±10, 142±8/dk ve GII'de 145±10, 112±5, 114±3, 114±4/dk olarak saptandı. GII değerlerin GI ile karşılaştırılmasında kalp atımında anlamlı düşme



Grafik 1. Grupların kan basıncı ortalamaları (mmHg).



Grafik 2. Grupların kalp atımı ortalamaları (dk).

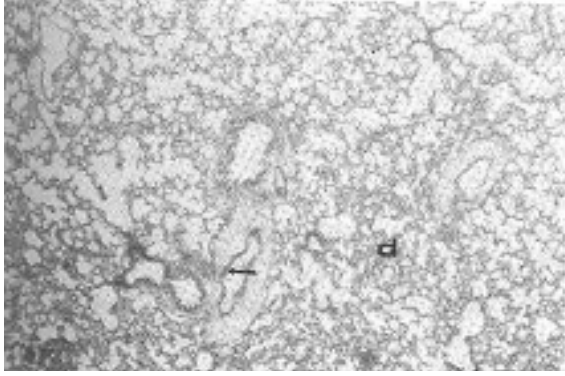
gözlemlendi (p<0.05). GIII'de kalp atımı değerleri 142±10, 110±5, 112±3, 114±4/dk, GIV'de 143±10, 113±4, 110±5, 112±4/dk olarak bulundu. GIII ve GIV'ün GI ile karşılaştırılmasında kalp atımında düşme saptanırken (p<0.05), GII ile karşılaştırılmalarında ilaç tedavisinden etkilenilmediği görüldü (p>0.05).

Tüm grupların bazal PaO₂, PaCO₂ ve pH ölçüm sonuçları benzer sonuçlar verdi (Tablo 1). GI'de 30,

Tablo I. Gruplara ait arteriyel kan gazı değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması.

		Bazal	30 dk	45 dk	60 dk
GI	PaO ₂	98.2±4.5	98.1±4.2	98.4±4	98.2±4.1
	PaCO ₂	39±5	39±5	39±4	39±2
	pH	7.39±0.05	7.38±0.06	7.39±0.04	7.38±0.05
GII	PaO ₂	98.4±1	76±2*	75±3*	74±3*
	PaCO ₂	39±5	52±2*	54±2*	56±1*
	pH	7.38±0.05	7.32±0.01*	7.30±0.01*	7.30±0.02*
GIII	PaO ₂	98.2±1.2	75±2*	75±3*	85±2*†
	PaCO ₂	39±5	54±1*	53±1*	42±3*†
	pH	7.38±0.05	7.32±0.02*	7.30±0.01*	7.34±0.01*†
GIV	PaO ₂	98±0.05	76±3*	76±2*	70±2*
	PaCO ₂	39±4	54±1*	54±2*	58±2*
	pH	7.38±0.06	7.30±0.01*	7.30±0.01*	7.29±0.01*

*p<0.05, bazal değerle ve GI ile karşılaştırma, †p<0.05, GII ile karşılaştırılma.



Resim 1. L-Arg grubunda (GIII) vasküler endotel tabakası intakt (tek ok) ve pulmoner damarlarda belirgin vazodilatasyon (d) görülmektedir (HE, X40).

45 ve 60. dk'daki değerlerle, bazal ölçümlerin karşılaştırılmasında fark saptanmadı ($p>0.05$). GII sıçanlarda mide herniasyonu ve intraabdominal basıncın artırılması ile birlikte 30, 45 ve 60. dk'larda elde edilen ortalama PaO₂, PaCO₂, pH değerleri bazal ve GI ile değerleri karşılaştırıldığında PaO₂, pH ölçümlerinde düşme, PaCO₂'de ise yükselme kaydedildi ($p<0.05$). GIII sıçanlarda 45. dakikadan itibaren L-Arg infüzyonu sonrası 60. dk'da ölçülen PaO₂ 85±2 mmHg PaCO₂ 42±3 mmHg ve pH değerleri 7.34±0.01 olarak bulundu. Altmışıncı dakikada elde edilen bu değerlerin 30 ve 45. dk'daki ve GII değerleri ile karşılaştırılmasında PaO₂, pH ölçümlerinde yükselme, PaCO₂'de ise düşme saptandı ($p<0.05$). GIV sıçanlarda 45. dk'dan itibaren L-NAME infüzyonu ile birlikte 60. dk'da ölçülen değerlerin GII ile karşılaştırılmasında fark saptanmazken, GIII ile karşılaştırılmasında PaO₂ ve pH ölçümlerinde düşme, PaCO₂'de ise yükselme saptandı ($p<0.05$).

Gruplara ait pulmoner sintigrafi sonuçları değerlendirildiğinde, bazal sol akciğer pulmoner aktivite tutulumu 85763 sayım bulunurken, GI'de 84753, GII'de 61999, GIII'de 76956 ve GIV'de 41842 sayım olarak saptandı. GI değerinin bazal ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırılmasında fark saptanmadı ($p>0.05$). GII, GIII ve GIV değerlerin GI ile karşılaştırılmasında pulmoner aktivite tutulumunun azaldığı bulundu ($p<0.05$). L-Arg grubunun tedavi verilmeyen ve L-NAME grubu ile karşılaştırılmasında pulmoner aktivite tutulumunun belirgin arttığı bulundu ($p<0.05$). En az aktivite tutulumu L-NAME grubunda saptandı.

Deney sonlandırıldıktan sonra sadece bir sıçanda karın içi basıncının artırılması ile birlikte barsakların bir kısmının toraks boşluğu içine geçtiği saptandı. Histolojik kesitlerin ışık mikroskopisinde değerlendirilmesinde vasküler endotel tabakasının intakt olduğu ve L-Arg grubunda tedavi verilmeyen ve L-NAME grubuna göre pulmoner damarlarda belirgin vazodilatasyonun geliştiği gözlemlendi (Resim 1).

Tartışma

Çalışmamızda Jameel ve arkadaşlarının tariflediği (7) deney modeline benzer şekilde sol hemitoraks içine mide herniasyonu yapıldıktan sonraki 30, 45 ve 60. dakikalarda karın içi basıncının artırılması ile birlikte deney gruplarında kan basıncının azaldığı, kalp atımlarının yavaşladığı, PaO₂'nin azaldığı, PaCO₂'nin arttığı ve asidoza gidış gözlemlendi. Çalışma modelinin yalnızca akut dönemdeki tabloyu yansıtmaması dezavantajı olarak düşünülmüştür. Kan basıncı ve kalp atımdaki düşmeye, midenin sol hemitoraks içine herniasyonu sonrası intratorasik basıncındaki yükselmenin intratorasik venlere basısına ek olarak, mediasteninin sol tarafa yer değiştirmesi süperiyor ve inferiyor vena kavaya basısına bağlı venöz dönüšte ve kardiyak debideki azalma neden olabilir. Hipoksemi ve asidoza ise, aynı taraf akciğerdeki kollaps ve aynı zamanda mediasteninin kontralateral hemitoraksa itilmesine bağlı kontralateral alveoler hipoventilasyon sonucunda PaO₂'de düşme ve arteriyel PaCO₂'de yükselme neden olmaktadır.

Rossaint ve arkadaşları (17) erişkin tipi solunum distressi sendromlu hastalarda NO'nun ventilasyon perfüzyon dengesinde arteriyel parsiyel oksijen basıncını artırarak belirgin düzelmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Hillman ve arkadaşları (5) akut akciğer hasarı oluşturarak yaptıkları çalışmada, inhale NO'nun büyük pulmoner damar yatakları ve küçük intraparakimal rezistan damarlarda vazodilatasyon yaptığını ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğunda düzelmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Naka ve arkadaşlarının (12) akciğer transplantasyon çalışmasında reperfüzyon periyodunda verilen inhale NO'nun olumlu etkisinin görülmediğini, buna karşın cGMP analogu 8-pCPT-cGMP verildiğinde transplantasyondan sonra pulmoner hemodinamiğin belirgin olarak düzeldiğini bildirmişlerdir. Adatia ve arkadaşları (1) ise insanlarda yaptıkları benzer bir

çalışmada, akciğer transplantasyonundan sonra NO'nun arteriyel oksijenizasyonu düzelttiğini ve intrapulmoner şantların ve pulmoner vasküler rezistansın azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda midenin toraks içine getirilmesi ve intraabdominal basıncın artırılması sonucunda tedavi edilmeyen, L-Arg ve L-NAME gruplarında oksijenizasyonun belirgin olarak bozulduğu 30 ve 45. dakikalarda yapılan ölçümlerde PaO₂ 75 mmHg düzeyine kadar düşmesiyle ortaya konulmuştur. Buna karşılık L-Arg grubunda 45. dk'dan itibaren parenteral yolla verilen L-Arg'den 15 dakika sonra NO'nun etkisi dramatik olarak ortaya çıkmış PaO₂ belirgin bir yükselme göstererek 85 mmHg değeri elde edilmiştir. Tedavi verilmeyen, L-Arg ve L-NAME gruplarında midenin toraks içine getirilmesinden sonra 54 mmHg'ye kadar yükselen PaCO₂ basınçları L-arg uygulamasından sonra dramatik olarak düşmekte ve 42 mmHg'ye gerilemektedir. Buna ek olarak pH değerlerine baktığımızda belirgin asidoza gidişin engellendiği ve bir dengenin sağlandığı ortaya çıkmaktadır. NO'nun spesifik inhibitörü L-NAME'nin kullanıldığı GIV'de tedavi verilmeyen grupta olduğu gibi PaPO₂ düşüklüğü, karbondioksit retansiyonu ve asidoz dikkat çekici bulgular olarak görülmektedir. Yukarıdaki parametreler değerlendirildiğinde NO'nun olasılıkla damar rezistansında azalma meydana getirerek vazodilatasyon yaptığını ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğunda düzelmeye neden olduğunu ve hücre içine daha çok oksijen taşınmasını sağlayarak asidozun düzelmesi yönünde etki gösterdiği ortaya çıkmaktadır. Yaptığımız sintigrafik çalışma da NO'nun perfüzyonu artırıcı etkisini desteklemektedir.

Urs ve arkadaşları (18) yüksek yerlerde oluşan pulmoner ödem sonucu ortaya çıkan arteriyel oksijenizasyon bozukluğunun NO ile düzeltilebildiğini ve akciğer sintigrafisinde NO inhalasyonundan sonra kan akımındaki yeniden dağılımın izlenebildiğini göstermişlerdir. Biz de aynı düşünceden yola çıkarak midenin toraks içine yerleştirilmesinden sonra ortaya çıkan olumsuz etkileri Tc-99m makroagregat albuminli (MMA) pulmoner sintigrafi yöntemi kullanılarak izledik. L-NAME verdiğimiz grupta bu pulmoner aktivite tutulumu azalırken, NO prekürsörü L-Arg grubunda pulmoner aktivite tutulumu belirgin artmıştır.

Köpeklerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda L-NAME'nin pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak kısa zamanlı hipoksik cevap ortaya çıkardığı gösterilmiştir (2,14). Liu ve arkadaşları (9) domuzlarda yaptıkları çalışmalarda L-NAME'nin nonadrenajik ve nonkolinerjik sinir uçlarından salınan NO'yu belirgin inhibe ederek pulmoner arterler üzerinde ortaya çıkan relaksasyonu belirgin azalttığını, NO prekürsörü L-Arginin verildiğinde inhibitör etkinin tamamı ile geriye döndüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda, kullandığımız dozda L-NAME kan basıncı ve kalp atımında değişiklik meydana getirmeyen, PaO₂'nin daha çok azaldığı, PaCO₂'nin daha çok retansiyona uğradığı ve asidozun derinleştiği gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda L-NAME grubunda daha ileri bir bozulmanın ortaya çıkmasının nedeni literatür ışığında iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, akciğerde etkili olan NO konsantrasyonunun sanılanın da üzerinde olabileceği (3), ikincisi, NO Sentezleyen enzim düzeyinde düşüklük sonucu inhibisyonun etkili olmadığı, ancak L-Arginin ile uyarının etkili olduğu (10) durumudur.

Bulgularımız değerlendirildiğinde, diyafragma rüptürü sonucunda toraks içine geçen organlar akut dönemde kardiy-respiratuvar bozulma ve bunun sonucunda da kan basıncı ve kalp atımında düşmeye, karbondioksit retansiyonu ve asidoza neden olmaktadır. Çalışmamızda kullanılan NO prekürsörü L-Arg'nin bozulmuş olan kardiy-respiratuvar işlevler üzerine iyileştirici yönde etkisi bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, et al: Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 57:1311, 1994
2. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, et al: Endothelium-derived nitric oxide regulates pulmonary and systemic vascular resistance during acute hypoxia in humans. *Circulation* 90:295, 1994
3. Condorelli P, George SC: In vivo control of soluble guanylate cyclase activation by nitric oxide: A kinetic analysis. *Biophys J* 80:2110, 2001
4. Frostell C, Fracatti MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83:2038, 1991
5. Hillman ND, Meliones JN, Black DR, et al: In acute lung injury inhaled nitric oxide improves ventilation-perfusion matching pulmonary vascular mechanics and transpulmonary vascular efficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:593, 1995.

6. Ignarro IJ: Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 3:31, 1989
7. Jameel A, Facs FRCS, and MSC W. Qi: The cardiorespiratory effects of increased intraabdominal pressure in diaphragmatic rupture. *J Trauma* 33:233, 1992
8. Katsuki S, Arnold WP, Mittal C, Murad F: Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cycl Nucleotide Res* 3:23, 1977
9. Liu SF, Crawley DE, Rohde JAL, et al: Role nitric oxide and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate in mediating nonadrenergic, noncholinergic relaxation in guinea-pig pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 107:861, 1992
10. Mhanna MJ, Ferkol T, Martin RJ, et al: Nitric oxide deficiency contributes to impairment of airway relaxation in cystic fibrosis mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 24:621, 2001
11. Moncada S, Palmer RMJ and Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109, 1991
12. Naka Y, Roy DK, Smerling AJ, et al: Inhaled nitric oxide fails to confer the pulmonary protection provided by distal stimulation of the nitric oxide pathway at the level of cyclic guanosine monophosphate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1434, 1995
13. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S: L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 153:1251, 1998.
14. Perella MA, Edell ES, Krowka MJ, et al: Endothelium-derived relaxing factor in pulmonary and renal circulations during hyoxia. *Am J Physiol* 263:R45, 1992
15. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, et al: Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 87:447, 1993
16. Romand J, Pinsky MR, Firestone L, et al: Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics after acute lung injury in dogs. *J Appl Physiol* 76:1356, 1994
17. Rossaint F, Falke KJ, Lopes F, et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:339, 1993
18. Urs S, Vollenweider L, Delabays A, et al: Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 334:624, 1996
19. Wesson DE: Thoracic injuries, in Grosfeld J.L., Coran A.G., O'Neill J.A. (eds): *Pediatric Surgery*. St. Louis. Mosby 1998, p:1007