

HEMORAJİK ŞOK SONRASI AKCİĞERDEKİ İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA NİTRİK OKSİT'İN ROLÜ

Dr. Bülent Kılıçoğlu

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Cerrahi Kliniği

Dr. Sibel Serin Kılıçoğlu

SB Z.T. Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

■ Özet

Hemorajik ve hipovolemik şok sonrası iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı akciğer doku hasarı etkilerinin araştırılması, serbest oksijen radikallerin bu fizyopatolojik olaylar zincirindeki rolleri tek tek incelendi. Antioksidan bir madde olan nitrik oksidin bu etkilere yararlı yönleri derlenerek sunuldu.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, Akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı.

■ Hemorajik Şok ve Fizyopatolojisi

Akciğerde belirli bir süre kan akımının kesilmesi ile iskemik hasar oluşur. Kan akımındaki hipotansiyon veya volüm azalması neticesinde yetersiz doku perfüzyonu oluşur. Bu durum organ yetmezliğine neden olan birçok fizyopatolojik etkileri tetikleyerek doku hasarı meydana getirir.

İskemi-reperfüzyon hasarındaki en önemli rol şoktur. Blalock etiyolojik nedenlere göre şoku dört gruba ayırmıştır: Kardiyojenik, vazojenik, hipovolemik (hemorajik), nörojenik (1).

Dolaşımdaki intravasküler volüm azalması sonucu hemorajik şok gelişir. Ortaya çıkan semptomların çoğu adrenerek aktivitedeki artış ve hipoperfüzyon sonucu oluşur. Hipovolemi sonrası periferik vasküler rezistansta artış, soluk soğuk cilt vardır, hemen mutlaka taşikardi bulunur. Fizyopatolojik olarak ise organ ve hücresel disfonksiyon ortaya çıkar. Bazal metabolizma için gerekli olan ihtiyacı karşılayabilecek O₂ taşınmasındaki yetersizlik hemorajik şokta esas problemi teşkil eder. Hücresel düzeydeki fizyopatolojik olayları etkileyen faktörlerin başında kanamanın derinliği ve süresi gelir (2).

Oksijen dokularda depo edilemez. Oksidatif metabolizmanın çalışmasına kan dolaşımı devamlı etki eder ve O₂ sıklıkla metabolik ihtiyaç olarak ortaya çıkar. Oksijen gereksinimi metabolik ihtiyaca göre değişmekte ve kritik seviyenin altına indiğinde oksijen alımı ve tüketimi düşmekte, bu da oksijen açığını ortaya çıkartmaktadır. Anaerobik metabolizma artmakta, laktat yapımında artma ve metabolik asidoz gelişmektedir. Eğer açık uzun süreli olursa ATP ve fosfokreatin azalır (4). Doku hipoksisi sonucu sodyum pompa fonksiyonlarında azalma oluşur ve plazma potasyum seviyesi artar. Asit baz dengelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Şokta ilk değişiklik iyonların aktif transport sistemlerine bağlı gelişmektedir ve bunun neticesinde membran bütünlüğünde bozulma, intravasküler iyonize kalsiyumda azalmayla birlikte membran depolarizasyonu ve intravasküler ödem sonucunda hücrelölüm gelişmektedir (2, 3).

Organ cevaplarıysa erken ve geç dönemde ortaya çıkar. Şokta renal cevap çok ağırdır. Sadece total renal kan akımındaki düşme değil, intrarenal kortekste medullaya kan akımında bozukluk oluşur (3, 5). Renin salınımına bağlı sempatik uyarılmayla anjiyotensin anjiyotensin II'ye dönüşür. Anjiyotensin II kuvvetli vazokonstriktör bir ajandır ve iskeminin daha ağırlaşmasına, aldosteron ile ADH salınımına neden olur. Glomerüller filtrasyonda artış olur (3, 5).

Şok sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hepatik nekroz oluşmasına rağmen epinefrin, norepinefrin ve kortizol yardımıyla kompensatuar mekanizmalar devreye girer.

Şok geçici endotoksin ve TNF formasyonuna neden olur. İmmün sistem birkaç gün sonra etkilenir ve daha sonra septik şok ile beraber ölüm gelişir. Myokard iskemisi sonucu aritmi ve extrasistol oluşabilir. Myokard fonksiyonlarının bozulması sonucu venöz basınçta yükselme ve debide düşüş gelişir (5, 2).

Gastrointestinal sistemde şok sonrası mukozal bariyer yıkımına bağlı olarak bakteriyal translokasyon oluşur (2, 5, 6, 7). Splenik dolaşımında hipovolemiye sekonder portal kan akımı ve hepatik kan akımı etkilenir. Hemorajik şok sonrası %1-2 oranında erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) gelişir (1, 2, 5). Alveolokapiller yüzeydeki değişikliklerde proteinöz nitelikli sıvı intravasküler yüzeyden, intertisyuma ve sonuç olarak alveolar boşluğa sızar (8).

■ İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi ile dokularda kan akımının engellenmesi sonrası hücrelölüm bozukluğa yol açan bir dizi olay başlar. Farklı dokular iskemiye değişik sürelerde dayanabilirler. Hücrelölüm fonksiyon için oksijen çok gerekli bir temel yakıt kaynağıdır. Yüksek fosfat bağlarını temin eden aerobik metabolizma, normal hücre fonksiyonu için gereklidir. Oksijen yokluğunda oksidatif fosforilasyon kaybolur, ATP yapımı düşer (1, 2). Anaerobik metabolizma ile laktik asit yapımı artar ve laktik asidoz gelişir. Asidoz normal enzim kinetiğini bozar, daha düşük enerjili bağlar yapılı ve hücre normal homeostazisini korumak için ihtiyacı olan enerjiden kaybeder. İskemik dokulardan reperfüzyon ile enerji ihtiyacı sağlanır ve toksik metabolitler uzaklaştırılır. Ancak toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesi ciddi metabolik bir dizi olaya neden olabilir (9). Kan akımı iskemik bir sahadan tekrar geçirilirse asidik kan sistemik dolaşıma katılır ve metabolik asidoz yapar. İntraselüler mesafeden sızan potasyumun reperfüzyondan sonra dolaşıma geçmesi erken dönemde hiperkalemi yapar. İskemik kas hücrelerinden myoglobülin ve intraselüler enzimlerin salınımı rabdomyolizise neden olur. Böbrek toplayıcı tüplerinde myoglobülinlerin çökmesi akut böbrek yetmezliğine neden olabilir ve bu olay hiperkalemiyi şiddetlendirir (10, 11).

■ İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri bilindiği gibi birçok fizyopatolojik durumda mikrovasküler düzeyde parankimal hücre hasarı sonrası ortaya çıkan yüksek reaktif özellikleri olan moleküllerdir (12, 13). Normalde serbest radikallerin küçük bir kısmı mitokondriyal elektron transport zincirindeki sızıntı yerlerinden fizyolojik olarak üretilirler (14). Patolojik durumlarda serbest radikalleri ksantin oksidaz metabolizmasından, aktif nörofillerden, katekolamin oksidasyonundan, endotelial hücrelerden ve prostaglandinlerden derive olurlar (15). Ratlarda yapılan bir çalışmada barsaklarda iskemik ve reperfüzyon sonrası serbest oksijen radikallerin açığa çıktığı gösterilmiş ve bunun multipl organ yetmezliğinde tetiği çeken faktör olduğu tespit edilmiştir. Hemorajik şok da bu patolojik olaylardan biridir. Yapılan çalışmalarda hemorajik şok süresince hipokside kalan dokuların reperfüzyonu ile serbest oksijen radikallerin dolaşıma geçtiği gösterilmiştir (16, 17).

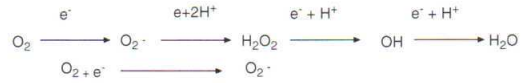
Pek çok çalışmada serbest oksijen radikallerini iskemi-reperfüzyon hasarının reperfüzyon komponentinin medyatörleri olarak göstermiştir. Reperfüzyondan 2-5 dakika sonra yüksek bir oksidatif formasyon oluşur ve ksantin oksidaz adlı enzim serbest radikal yapımını katalizler. Bu enzim normal olarak ksantin dehidrogenaz formunda bulunur ve NAD⁺ kullanarak hipoksantin ksantine dönüşümü katalize eder. Ksantin oksidaz hipoksantini ksantine çevirmek için moleküler oksijen kullanır ve sonuçta süperoksit radikali ortaya çıkar (18, 19).

Diğer serbest oksijen radikalleri muhtemelen nonenzimatik yollarla oluşmaktadır. Örneğin Fe⁺³, oldukça reaktif bir radikaldır ve hidrojen peroksit ile süperoksit tarafından oluşturulmaktadır (2, 14). Serbest demir muhtemelen iskemik süreçte hasara uğrayan hücrelerden salınmaktadır veya damar dışına çıkan eritrositlerden ayrılan

hemoglobin tarafından salınmaktadır.

Reperfüzyon sırasında ortaya çıkan serbest radikaller lipid ve nükleik asitlerin peroksidasyonu, sulfidril gruplarının oksidizasyonuna, sitokrom enzimlerinin inaktivasyonuna, transport proteinlerinin yapılarında değişikliklerle doku hasarına neden olurlar. Hasara uğrayan veya iskemik kalan bölgeye aktif granülositlerin gelmesi önemli bir reaktif oksijen radikali kaynağıdır (20). Katalitik siklusları sırasında, birçok enzim serbest radikallerin açığa çıkmasını sağlar. Bunlardan üzerinde en çok çalışılan ksantin oksidaz olup, oksijenin hidrojen peroksit redüksiyonu sırasında süperoksit radikalini meydana getirir.

Hidroksil grubunun oluşumu



Haber-Weiss adı verilen bir metalin katalizlediği reaksiyon sonucunda hidroksil radikalinin oluşması, süperoksit anyon radikallerinin doku hasarına yol açmasında esas tehlikeli mekanizmadır (6).



■ Nötrofiller

Sistemik inflamatuvar cevap iskemiye bağlı doku yarananmasının önemli bir fizyopatolojik komponentidir. Bilindiği gibi sistemik inflamatuvar cevabın nedenleri iskemi-reperfüzyon hasarı ve nötrofil aktivasyonudur (21).

İskemik - reperfüzyon sonrası nötrofillerin aktive olmasıyla serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Ayrıca aktif nötrofillerden PAF, Lökotrien B₄, TNF ve interlökin (İL)ler gibi birçok medyatör salınır. Bu medyatörler hipoksi sonrası hücrelerdeki bir

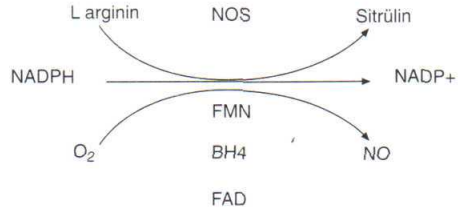
çok fizyopatolojik değişikliklerde rol oynarlar (22). Reperfüzyon sonrası salınan bu medyatörler akciğerlerde mikrosirkülasyonda permeabilite artışına neden olur. Bilindiği gibi travma, enfeksiyon ve iskemik-reperfüzyon hasarı sonrası akciğerlerde sıklıkla akut inflamasyon cevabında bozukluklar görülmektedir. Akciğerlerdeki lokal inflamasyonda TNF, İL-1 gibi sitokinler erken dönem medyatör cevaplarında önemli rol oynarlar (23). Aktif nötrofillerin akciğer ve diğer organlarda birikmesi multipl organ yetmezliği gelişmesi için önemli bir adımdır. Hemorajik şoka bağlı geniş miktardaki iskemik dokunun reperfüzyonu ortaya çıkan medyatörler periferik mikrosirkülasyonda lokal vazodilatasyona neden olur. Bu sonuçlar hemorajik şok ile gelen hastalarda tedaviye anında başlanmasına rağmen hemorajik şok sonrası geç dönemde ortaya çıkan renal yetmezlik, hepatic yetmezlik, sepsis ve dissemine intravasküler koagülopati gibi birçok postoperatif komplikasyonun fizyopatolojisini anlamamızı sağlar(9).

İskemik-reperfüzyonun mikrosirkülasyon düzeyindeki hasarı indüklemesi için nötrofil ile endotelial hücre ilişkisi gereklidir. Endoteliuma nötrofillerin adezyonunun artması, iskemik boyunca ve reperfüzyondan sonra bariz olarak görülür.

■ Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) şaşırtıcı çeşitlilikteki biyolojik sistemlerde aracı olarak tanınır. NO, damar düz kaslarını gevşeterek vazodilatasyon sağlayan endotel kökenli gevşetici faktörün eşidir. NO aynı zamanda nörotransmitter gibi etki göstererek trombosit agregasyonunu engeller ve makrofaj fonksiyonlarında önemli bir rol oynar. NO ileri derecede toksiktir, anestetik olarak kullanılan ve kimyasal olarak stabil olan "gülme gazı" olarak da adlandırılan bir serbest radikal gaz olan nitroz oksid N₂O ile karıştırılır. NO çok kısa ömürlüdür. 6-10 saniyede etki gösterir, daha sonra oksijen ve su tarafından nitrat ve nitritlere dönüştürülür (24).

NO sentezi: NO sentezi için substratlar arginin O₂ ve NADPH'dir. FMN, FAD hem ve tetrahidrobiopterin enzimin koenzimleri ve NO ile sitrülün de reaksiyonunun ürünleridir (şekil 1). İki grup enzim izole edilmiştir. Yapısal (fizyolojik gereksinimden bağımsız olarak sabit hızda sentezlenir) ve endotel, sinir dokusu, trombositlerde bulunan Ca²⁺ kalmodülin bağımlı enzim. Uyarılabilen, Ca²⁺ bağımsız enzim ise hepatosit, makrofaj ve nötrofillerde yer alır. NO sentezi için spesifik uyarıcılar hücre tipine göre değişir; tümör nekrotizan faktör ve interlökin 1'in enzim sentezini artırdığı gösterilmiştir (25).



Şekil 1. Nitrik oksit sentezi.

NO damar düz kas tonüsünün kontrolünde önemli yer tutar, endotel hücrelerinden sentezlenir ve guanilat siklazın sitozolik formunu aktive ettiği damar düz kas hücrelerine diffüze olur. Bunun sonucunda oluşan cGMP artışı myozin hafif-zincir kinazı fosforileyerek inaktif hale getiren protein kinaz G'nin uyarılması sonucu kas gevşemesine neden olur (26).

NO makrofajlarda nitrik oksit sentetaz aktivitesi genellikle düşüktür, fakat enzim sentezi bakteriyel lipopolisakkarid ve enfeksiyona cevap olarak salınan α -interferon tarafından belirgin olarak stimüle edilir. Uyarılmış makrofajlar oksijen serbest radikalleri oluştururlar ve bunlar NO ile birleşerek NO'nin kendisinden daha fazla bakterisidal etkiye sahip bileşikler meydana getirirler. NO biyolojik sistemlerde oksijen radikalleri, özellikle de süpe-

roskit anyonu (O₂-) ile reaksiyona girmekte ve sitotoksik peroksinitrit (ONOO-) ürünlerini açığa çıkartmaktadır. Peroksinitrit güçlü bir oksitleyici olup, doğrudan sülfidril gruplarına bağımlı enzimleri inaktive etmesi bakımından önemlidir (27).

NO'in yara iyileşmesindeki rolü son yıllarda yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar fazdan yeniden şekillenme fazına kadar her aşamada NO'in etkilediği olaylar söz konusudur. Yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar başta olmak üzere yara dokusundaki birçok hücreden NO salgılanır.

■ Akciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı

Bir organda belirli bir süre kan akımının kesilmesi iskemik hasar oluşturur. Bu hasar çok boyutlu olup patofizyoloji genellikle bütün vücut organları için aynıdır. Akciğerler metabolizması için gerekli oksijeni üç ayrı kaynaktan sağlarlar. Bunların en önemli olanı pulmoner arterlerdir. İkinci sırada bronşial arterler ve de eksternal olarak da soluduğumuz oksijeni difüzyon yoluyla akciğerlerin oksijen kaynakları teşkil eder. Akciğerlerin 30 dakika gibi kısa bir süre pulmoner arterlerin klemplenmesi ile iskemiyeye maruz bırakılması iskemiyereperfüzyon hasarının oluşması için yeterlidir. İskemi – reperfüzyon hasarını iki bölümde incelemek mümkün olabilir (28).

İskemi süresince oluşan hasarın derecesini belirleyen en önemli faktörler, iskemi süresi, organın maruz kaldığı ısı derecesi, havayla dolu bir şekilde kalıp kalmadığı ve özel bir koruma solüsyonuyla yıkayıp yıkılmadığıdır. Bu süre içerisinde esas olarak hasara uğrayan damar duvarını kaplayan endoteldir. Ayrıca akciğer parankimi oluşturan düz kas hücreleri ve pnömositler de iskemiden etkilenirler.

Reperfüzyon sırasında dokudaki harabiyetin derecesini belirleyen en önemli etken endotelin durumudur. Zira reperfüzyon sırasında bazı önemli

fizyolojik mekanizmalar aktif hale gelir. Süperoksit iyonu ve çok kolay tepkimelere yol açabilen diğer oksidatif maddeler hem iskemi hem de reperfüzyon sırasında fazla miktarlarda üretilir ve direkt olarak protein ve lipidlere hücum ederek etkilerini gösterirler; anti-oksidan ajanların bir çoğu reperfüzyon sırasındaki hasarı azaltmaktadır. Endotelin hasarı sonucu endotel hücreleri birbirine yapıştıran bağlar hasar görür ve hücreler arasından ekstraselüler bölgeye kaçak olur. Endotelin prostasiklin salınımı bozulur ve reperfüzyon sırasında prostasiklin-tromboksan dengesi bozulur, trombosit agregasyonu artar. Mikrosirkülasyonda trombosit agregasyonları sebebiyle tıkanıklıklar oluşur ve doku içerisinde etkin kan dolaşımı sağlanamaz. Hasara uğramış endotel komplement sistemini aktive eder ve güçlü kemotaktik maddelerden olan C5a endotel yüzeyine yapışarak nötrofilleri hasar bölgesine çağırır. En önemli hasar ise nötrofillerin gelmesiyle oluşur. Bozulmuş endotelde nötrofilleri kendisine çeken üzerinde yer alan intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), p-selektin ve nötrofiller üzerinde yer alan CD11a ve CD18 reseptörleridir (24, 25). Bu reseptörler nötrofillerin hasar bölgesine gelmelerinden sonra endotelde yapışmalarına ve endotel üzerinde kaydıktan sonra açılmış olan hücre aralarında dokuya sızmalarına neden olurlar. Bu reseptörlere karşı geliştirilmiş olan antikolar akciğer iskemiyereperfüzyon hasarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Reperfüzyon sırasında endotelden salgılanan NO'nun da büyük önemi vardır. NO nötrofillerin yapışmasını (CD11b ve CD18 üzerinden), birikmesini ve içerdiklerini boşaltmalarını inhibe eder. Ayrıca hem trombosit agregasyonunu engeller, hem de vazodilatasyon yaparak vasküler dengenin korunmasını sağlar. Endotel hücresi, reperfüzyon sırasında NO sentezini sağlayan endotelial nitrik oksit sentetaz (iNOS) enziminin sayısını artıran genleri aktive ederler ve bu şekilde artmış NO miktarı ile hasarı engellemeye çalışırlar. Fakat bütün bunla-

ra rağmen NO kana karıştığı zaman çok çabuk bir şekilde hemoglobine bağlanarak inaktive olur. Yine nötrofillerden salgılanan süperoksit iyonları ve diğer oksidan maddeler hemen NO ile etkileşime girerler ve NO'nun etkilerini ortadan kaldırırlar. Hatta fazla miktarlarda NO'nun üretildiği durumlarda, süperoksit iyonları NO ile reaksiyona girerek daha zararlı bir madde olan peroksinitrit oluşumuna sebep olurlar ve doku hasarını daha da artırır. Diğer bazı sitokinler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), trombosit aktivasyon faktörü (PAF), interlökin-8 (İL-8), hipoksi esnasında artar ve reperfüzyon sırasında oluşan nötrofil'e bağımlı hasarın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (29).

Akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı, klinik olarak akciğer nakillerinden sonra, pulmoner tromboendarterektomi, kollabe akciğerin reekspansiyonunu ve akciğer embolisi sonrası fibrinolizisi takiben ortaya çıkar. Artmış mikrovasküler geçirgenliğe bağlı ödem, artmış pulmoner vasküler rezistans ve gaz değişiminin bozulması ile karakterizedir. Akciğer nakillerinden sonra %10 civarında rastlanan bir hadisedir. Çoğunlukla mortal olarak seyredir. Akciğer grafilerinde bilateral yaygın infiltrasyonlarla kendini gösterir ve harabiyetin ciddiyetine göre infiltrasyon kendini belli eder (29).

Akciğer iskemi reperfüzyon hasarı konusunda yayımlanmış binlerce çalışma vardır ve konu en ince ayrıntılarına kadar incelenmiş olmasına rağmen, hala bu karışık patofizyolojik mekanizmanın birçok yönü aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla, tekil etkenler üzerine odaklanılmış ve klinik kullanımı olmayan, pahalı birçok madde bulunmuştur.

Referanslar:

1. Shomaker WC. *Diagnosis and Treatment of the Shock Syndromes*. In: Ayes SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shomaker WC (eds). *Textbook of Critical CARE*. Wb Sa-

- unders, Philadelphia 1996, pp. 85-102.
2. Fink MP. Shock. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (eds). *Intensive Care Medicine*. Little, Braun And Company, Boston 1991, pp 1417-1434.
3. Brit LD, Weireter Lj, Riblet JL, Asensio JA, Maull K. Priorities in the management of prfound shock. *Surg Clin North AM* 1996; 76: 645-660.
4. Sayeed MM. Ion transport in circulatory and/ or septic shock. *Am J Physiol* 1987; 252: R 809-816.
5. Shires III GT, Shires Gt, Carrico CJ. Shock. In: Schwartz SI, Shires Gt, Spencer FC (eds). *Principles of Surgery*. McGraw-Hill, New York 1994, pp 119-144.
6. Arden WA, Yacko MA, Jay M et al. Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock. *J Surg Res* 1993; 54:102-106.
7. Morales J, Kibsey P, Thomas PD, Poznansky MJ, Hamilton SM. The effects of ischemia-reperfusion on bacterial translocation, lipid peroxidation and gut histology: studies on hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma* 1993; 33: 221-227.
8. Kaplan JE, Saba TM. Humoral deficiency and reticuloendothelial depression after traumatic shock. *Am J Physiol* 1976; 230: 7-14.
9. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-647.
10. Mentzer SJ, Reilly JJ, DeCamp M, Sugarbaker DJ, Faller DV. Potential mechanism of vasomotor dysregulation after lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung transplant* 1995; 14: 387-93.
11. Mueller HW, Nollert MU, Eskin SG. Synthesis of structural analog of platelet activating factor by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Common* 1991; 176, 1557 - 64.
12. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and injury. *FreeRadic Res Common* 1989, 5; 315-18.
13. Seekamp A, Mulligan MS, Till OG, Smith W, Miyasaka M, Tamatani T et al. Role of b2 integrins and ICAM-1 in lung injury following ischemia-reperfusion of rat hind limbs. *Am J Pathol Physiol* 1991; 21 (5): 464 - 72.

14. McCord JM. Oxygen-derived free radicals. In Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. WB Saunders, Philadelphia 1996, pp 136-140.
15. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159 - 163.
16. Novelli GSH-PX, Angiolini P, Livi P, Paternostro E. Oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of experimental shock. *Resuscitation* 1989; 18: 195 - 205.
17. Lee ES, Greenburg AG, Maffiud PW, Melcher ED, Velky TS. Superoxide radicals associated with mortality. *J Surg Res* 1987; 42:1-6.
18. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol* 1988; 254: G 768 - 774.
19. Waud WR, Rajagopalan KV. Purification and properties of the NAD-dependent (type D) and O₂ dependent 8type O9 forms the rat liver xanthine dehydrogenase. *Arch Biochem Biophys* 1976; 172: 354 - 364.
20. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu Erciyes Tıp Dergisi 1992, ek-1: 340 - 350.
21. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Athophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991, 78: 651 - 655.
22. Neidmann MS, Foin AM, Sclarek HM et al. Pulmonary edema with low pulmonary capillary wedge pressure after myocardial infarction: *Critical Care med.* 1989; 4: 194 - 201.
23. Halliwell B Grootveid M. *The Measurement of Free Radical Reactions in Humans, Some thoughts for Future experimentation.* *FEBS LETTERS* 1987: 213: 9 - 14.
24. Kao SJ, Reng TC. Nitric oxide mediates lung injury: *Journal Biomed Science* 2003; 10 (1): 58 - 64.
25. Szabo C. The pathophysiological role peroxynitrite in shock. *Shock* 1996; 6 (2); 79 - 88.
26. Jun-Lin Zhou, Gua-Hua Jin. Role of nitric oxide and peroxynitrite on lung injury induced. *World Journal Gastroenterology* 2003; 9 (6): 1318 - 1322.
27. Struber H, Harringer W, Ernst M. Inhaled nitric oxide as prophylactic. *Thoracic Cardiovascular Surgery* 1999; 47 (3): 179 - 182.
28. Lu YT, Liu SF, Mitchell JH. The role of endogenous nitric oxide in modulating ischemia-reperfusion. *American Journal. Respirator Criticale Care Medicine.* 1998; 157 (1): 273 - 279.
29. Bedirli A, Sözüer EM. The role of oxygen free radical on nitric oxide organ injury following. *Int. Journal Surgery Investig.* 2000; 2 (4): 275 - 284.