

Septik Şok ve Araşidonik Asid Metabolitleri (Prostaglandinler, Tromboksan, Lökotrinler ve Sitokrom P-450)

Uğur ORAL (*), Anış ARIBOĞAN (**)

SUMMARY

Septic Shock and Arachidonic Acid Metabolites (Prostaglandin, Thromboxanes, Leukotrienes, and Cytochrome P-450)

Arachidonic acid which is a precursor fatty acid for eicosanoids, metabolizes via three enzymatic pathway; cyclooxygenase, lipooxygenase and cytochrome P-450. The products of cyclooxygenase pathway are prostaglandines and thromboxane A2. Lipooxygenase pathway produces leukotrienes and the cytochrome P-450 induces oxygenated metabolites of arachidonic acid.

Recent studies shown that arachidonic acid metabolites or eicosanoids have critical roles to mediate endotoxin-induced shock pathophysiology. Numerous studies have been created for evaluate the therapeutic effects of eicosanoid synthesis inhibitors and blocker of specific receptors.

Key words: arachidonic acid, prostaglandines, thromboxane, leukotrienes, cyclooxygenase, lipooxygenase, cytochrome P-450, sepsis, shock.

Analhtar kelimeleri: araşidonik asid, prostaglandin, tromboksan, lökotrin, sitokrom P-450, sepsis, şok.

Günümüzde sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitelerinin en önemli problemi olma özelliğini korumakta ve ortaya çıkan selüler değişikliklerin anlaşılması gelecekteki tedavi planlarının ana temasını oluşturmaktadır.

Septik şoka ait hücre fizyopatolojisinde üzerinde önemle durulan bir mediyatör grubu da araşidonik asit metabolitleridir. Bugün birçok klinik çalışma ve araştırma bu mediyatörlerin sepsis ve septik şokdaki rollerinin anlaşılmasına yöneliktir. Biz de makalemizde araşidonik asit metabolizmasını ve septik şokdaki rollerini özetlemeyi amaçladık.

TARİHSEL GELİŞİM: İlk kez 1930 yılında Kurzok ve Lieb ⁽¹⁾ kontrakte uterus dokusunda seminal sıvı artıklarını ortaya koymuşlardır. von Euler ⁽²⁾ bu lipid-benzeri maddenin prostattan kaynaklandığını bulmuş ve prostaglandin (E2 ve F1a) adını vermiştir.

1976'da Moncada siklooksijenaz yolun major metaboliti olan prostasiklin'i tespit etmiştir ⁽³⁾.

1978 yılında Samuel insan trombositinde Tromboksan B2'yi belirlemiştir ⁽⁴⁾. Bu madde Tromboksan A2'nin stabil bir formudur. Bu substratların adı "Tromboksan" olarak korunmuştur. Çünkü bunlar trombosit agregasyonunu (trombozisi) sağlamakta olan oksetan türevleridir.

Araşidonik asidin yeni keşfedilen bir metabolit grubu da lökotrinlerdir. Bunlar lökositler tarafından üretilmekte ve "trien" yapıdadırlar ⁽⁵⁾. "Slow-reacting substance of anaphylaxis" de anafilakside saptanan bir substrattır. Bunun da bir lökotrin olduğu, mast hücreleri ve nötrofiller tarafından sentezlendiği 1980 yılında belirlenmiştir ⁽⁶⁾.

Araşidonik asid, dihomolinolenik asid ve eikopenaenoik asid; prostaglandinlerin, tromboksan ve lökotrinlerin prekürsörleridir. İlk iki asid aynı zamanda eikosatetraenoik ve eikosatrienoik asid olarak da bilinmektedir. "Eikosanoidler" bu yağ asidi ürünlerinin jenerik adı olarak kabul edilmiştir.

Northover ve Subramanian ⁽⁷⁾ köpeklerde erken aspirin tedavisinin endotoksik şokda yaşam süresini uzattığını bildirmişlerdir. Herman ve Vayne ⁽⁸⁾ de renal vende endotoksik şok sırasında prostaglandin-E benzeri maddelerin arttığını saptamışlardır. Bu sahadaki bir diğer önemli buluş ta Ferreira ve ark. ⁽⁹⁾ non-steroidal antiinflamatuar ajanların prostaglandin sentezini inhibe ettiğini ortaya koymalarıdır. Son yıllarda da septik şok fizyopatolojisinde eikosa-

(*) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(**) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

noidlerin rolü ve etkinliği araştırmaların major konusu olma özelliğini korumaktadır.

"EİKOSANOİD" SENTEZİ: Vücutta eikosanoidlerin sentezi belirli aşamaları gerektirmektedir. Bu aşamalar:

a-Sitooksijenaz yolla; Prostaglandinler ve Tromboksan A₂,

b-Lipooksijenaz yolla; Lökotrinler ve 5-12 ve 15-hidroksi eikosa tetraenoik asid,

c-Sitokrom P-450 yolu ile de; "oxygenated" araşidonik asid metabolitleri oluşması olarak gruplandırılabilir.

I) Fosfolipidlerden araşidonik asid sentezlenmesi: Araşidonik asid (5,8,11,14-eikosatetraenoik asid) eikosanoidler için prekürsör olan esansiyel yağ asididir ve sentezi için gerekli olan fosfolipidler, -Fosfatidil kolin, -Fosfatidil etanol amin, -Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat'tır (10-15).

a) Fosfatidil kolin ve Fosfatidil etanol amin'den Fosfolipaz A₂ ile araşidonik asid direkt olarak sentezlenir (10,11).

b) Fosfatidilinositol 4,5 bifosfat'tan Fosfolipaz-C ile "İnositol 4,5-1,4,5-trifosfat ve 2,3 diacylgiserol" oluşur (12,13). Bunların her ikisi de önemli ikincil mesajcılardır (14,15). "Diglycerid" lipaz, daha sonra "diacyl" glyserolden araşidonik asid salınımını sağlar (16).

II) Araşidonik asidden metabolitlerinin sentezlenmesi:

A) Siklooksijenaz yol: Prostaglandin H sentetaz (siklooksijenaz) ile prostaglandin ve tromboksanın sentezlenmesidir.

Prostaglandin H sentetaz (Sitooksijenaz): Araşidonik asidin prostaglandinler ve tromboksana kataliz edilmesini sağlamaktadır (17). Bu önemli enzimin özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

1-Memeli preparatlarında hemen tüm organlarda bulunur. Subsellüler çalışmalarda endoplazmik retikulum üzerinde integral membranda, nükleer zarfta ve plazma membranında yer aldığı belirlenmiştir (18,19).

2-68.000 Dalton ağırlığındadır. Enzimatik aktivitesi

iki fazlıdır: I. fazda, araşidonik asidi prostaglandin G₂ ye çevrilir. II. fazda, prostaglandin H sentetaz, prostaglandin G₂'yi prostaglandin H₂ ye çevirir. Bu tüm prostaglandinler ve tromboksan için gerekli olan araşidonik asid kaskadıdır (20,21).

3-Eikosanoidlerin sentezi, araşidonik asit salınımına ve "Prostaglandin H sentetaz" izoenziminin indüklenmesine bağlıdır.

4-"Prostaglandin H sentetaz" enzim aktivasyonunun regülasyonu özellik taşır (22-27). Bu mekanizmanın;

a-"Prostaglandin H sentetaz"ın indüksiyonu

b-"Prostaglandin H sentetaz"ın inhibisyonu, olarak incelenmesi doğru olacaktır.

-Prostaglandin H sentetaz"ın indüksiyonu: Birçok ajan "Prostaglandin H sentetaz"ı indükleyerek araşidonik asid ve eikanoid sentezini regüle etmektedir. Bunun için 2 farklı havuz modeli tasarlanmaktadır (23,24).

1. "Tesis edilmiş-"Constitutive" Havuz" yarı ömürlü uzun olan "Prostaglandin H sentetaz" deposudur. Salınan araşidonik aside ulaşması zaman alır.

2. "Stimüle edilmiş havuz" kısa yarı ömürlü olan aktif haldeki enzimleri kapsamaktadır. Son enzime "Prostaglandin H sentetaz-2" denilmektedir. Bu gen erken-cevaptan sorumlu tutulmaktadır.

Birçok mitojen, hormon ve biyolojik ajan örneğin "epidermal growth factor", "platelet-derived growth factor", PMA, IL-1, IL-2, c-Adenozin 3'-5' monofosfat; prostaglandin H sentetazı indüklerler. Bakteriyel endotoksinler de "Prostaglandin H sentetaz-2"yi indüklenme yetiindedirler ve enflamatuvar cevaptan primer olarak sorumludurlar (25-27). Örneğin "Prostaglandin H sentetaz -2" ile tavşan alveol makrofajında endotoksinin primer olarak Tromboksan B₂ sentezini indüklediği saptanmıştır (26). Son olarak murin peritoneal makrofajında ve insan monositinde saptanan "Prostaglandin H sentetaz-2"nin endotoksinler tarafından uyarılmasının deksametazon ile bloke edildiği saptanmıştır (27).

"Constitutive" Prostaglandin H sentetaz'da birçok dokuda bulunmakta ancak deksametazon tarafından inhibe edilememektedir (23).

"Prostaglandin H sentetaz" enzim aktivasyonunun inhibisyonu:

-Nonsteroid anti-enflamatuar ajanlar "Prostaglandin H sentetaz" aktivasyonunu inhibe ederler (7,26).
-Makrofaj-benzeri P388D3 hücreleri de uygun arazi-donik asid konsantrasyonunda "Prostaglandin H sentetaz" aktivasyonunu inhibe etmektedirler (22).

B- Lipooksijenaz yol: Araşidonik asidlerin lipooksijenaz yolu; 3 tip enzim içermektedir (28-30):

5-lipooksijenaz, 12-lipooksijenaz, 15-lipooksijenaz.

a. 5-Lipooksijenaz (28-29); Aktivasyonu için adeno-zin tri fosfat ve iyonize kalsiyum gerekmektedir. Araşidonik asidi "5-hidroperoksi-eikosatetraenik asid"e çevirir. Bu da daha sonra Lökotrin A4 ye çevrilmektedir. Lökotrin A4 instabil bir mediatördür ve hemen aşağıdaki substratlara dönüşür;

a. "Lökotrin A4 hidrolaz" ile Lökotrin B4,
b. "Glutation-S-transferaz" ile diğer metabolitler.
c. "Gama-glutamiltanspeptidaz" ile diğer metabolitler.

Lökotrin C4 daha sonra Lökotrin D4'e çevrilir. Lökotrin D4 de bir peptidaz ile Lökotrin E4'e çevrilir.

b. 12-Lipooksijenaz (29); Araşidonik asidi "12-hidroperoksi-eikosatetraenik asid" ve altı metabolitlerine; "di-hidroksi eikosatetraenik asid" ve "tri-hidroksi eikosatetraenik asid"e çevirir.

12-Lipooksijenaz primer olarak trombositlerde bulunur ve predominant olarak beyin dokusunun lipooksijenazıdır.

c. 15-Lipooksijenaz (30); 70-kilodalton ağırlığında bir enzimdir. Eritrosit, lökositler ve havayolu hücrelerinde saptanmış ancak biyolojik rolü henüz açıklık kazanmamıştır.

C- Sitokrom P-450 (31):

-Araşidonik asidin önemli bir yoludur. Sitokrom P-450 enzimine birçok dokuda rastlansada özellikle karaciğer, vasküler endotel ve henle kulpununun kalın yükselen kolunda bulunmaktadır.

Metabolitleri araşidonik asidin epioksidasyonu ile oluşan "5,6,8,9,11,12,14,15 epoksid"lerdir. Bu metabolitler böbrek ve karaciğerde büyük miktarda oluşturulmaktadır.

Bunlar "epioksid hidralaz" ile "vikinaldiol"lere çevrilir. Bu metabolitlerin bir kısmı siklooksijenaz yola girer ve "W" ve "W10-1" aktif metabolitlerini oluştururlar. Sonuçta "20 ve 19-hidroksi-eikosatetraenik asidler" oluşur. Bu metabolitler septik veya diğer şok tiplerinde yükselmektedir.

EİKOSANOİD'LER VE FARMAKOLOJİK

AKTİVİTELERİ: Sitooksijenaz ve lipooksijenaz yol ile oluşan metabolitler birçok sistemik reaksiyonda mediyatör rol oynamaktadırlar. Bu metabolitler ve sistemler üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

A- Sitooksijenaz Yol Metabolitleri (32-36);

a) Prostaglandin D2: Çok miktarda mast hücrelerinde sentezlenir. Damarlar üzerinde vazokonstriksiyon ve vazodilasyon (düşük konsantrasyonlarda) etkisi vardır. Bronkokonstrüksiyona sebep olur. Trombosit agregasyonunu önler (32,33).

b) Prostaglandin E2: Böbrek, trombosit ve kan hücrelerinde sentezlenir. Vazodilasyon sağlar. Natriüretik, diüretik etkisi vardır. Gastrik sekresyonu inhibe eder. Uterus kontraksiyonuna sebep olur. Birçok dokuda adenil siklaz sentezini indükler (32-35).

c) Prostaglandin F2a: Birçok dokuda değişen miktarlarda sentezlenir. Bronkokonstrüksiyon ve vazokonstriksiyon yapar. Uterus düz kasını kasmaktadır (33,34).

d) Prostaglandin I2 (Prostasiklin): Endotel hücresi, makrofaj, akciğer ve böbrekte sentezlenir. Potent vazodilatatör ve antiagregandır (32,34,35).

e) Tromboksan A2: Trombositler, makrofajlar, monositler, akciğerde sentezlenir. Vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyona sebep olur. Proagregandır ve monosit agregasyonunu inhibe eder (35,36).

B- Lipooksijenaz Yol Metabolitleri (37-41,72);

a) Lökotrin B4; Lökositler, akciğer parankim dokusu ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Lökositler için potent bir kemotaktik substrattır (38,39).

b) Lökotrin C4; Lökositler, akciğer parankim dokusu ve makrofajlar tarafından sentezlenir. "Glutamiltanspeptidaz" ile lökotrin D4'e çevrilir (40).

c) Lökotrin D4; Lökotrin C4'ün aktif bir metabolitidir. Vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyona sebep olur. Kapiller permeabiliteyi ve bronşiyal mukus sekresyonunu artırır. Sepsis ve ARDS sırasında

sentezi artar (40,41).

d) Lökotrin E4; Lökotrin D2'nin bir metabolitidir. ARDS'de üriner atılımı artır (40,41).

ENDOTOKSEMİ VE SEPTİK ŞOK SIRASINDA EİKOSANÖİD SENTEZİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER: Araşidonik asid metabolitleri ile endotoksinler arasındaki etkileşim şu şekilde özetlenebilir (33-39);

- a. Endotoksinler araşidonik asid metabolitlerinin sentezini indüklerler.
- b. Araşidonik asid metabolitleri endotoksemik şok-daki patolojiyi indüklerler.
- c. Araşidonik asid metabolitlerinin inhibisyonu endotoksinlere bağlı olarak gelişen kliniğinin sonucunu etkilemektedir.

Bu konudaki araştırmalara ait önemli bazı sonuçları da şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1-Endotoksemi ve septik şokda endojen eikosanoid sentezinin artmaktadır (33-35).
- 2-Tromboksan B2 ve 6-keto-prostaglandin-F1a seviyeleri endotoksin dozu ile bağımlı olarak yükselmekte ve plazma düzeyleri mortaliteyi etkilemektedir (36).
- 3-5-Lipooksijenaz metabolitleri de endotoksemi olgularında ve septik şokda yükselmektedir (37).
- 4-Endotoksemik kobyada safrada N-acetyl lökotrin E4 (sülfido peptid lökotrinlerin safradaki stabil bir metabolitidir) seviyesinde ve akciğerde lökotrin C4 seviyesinde artma belirlenmiştir (38).
- 5-Endotoksemik koyunlarda plazma Lökotrin B4 seviyesinde önemli bir artma olmaktadır (37,38).
- 6-Endotoksemik domuzlarda bronş lavaj sıvılarında Lökotrin B4 seviyesi yükselmektedir (38,39).
- 7-ARDS ve komplike sepsis hastalarında bronş lavaj sıvılarında sülfidopeptid lökotrinler ve lökotrin B4 saptanmıştır (39).

EİKOSANÖİD SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ VE RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ: Yapılan çalışmalarda endotoksemik hayvan modellerinde eikosanoid sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri kullanmanın klinik açıdan olumlu etkileri bildirilmektedir (42,45,48,50).

A) Birçok non-steroidal antienflamatuar ajan; indometasin, asetil salisilik asid, flurbiprofen ve ibuprofen hayvan modellerinde denenmektedir (42).

Bunların septik şokda özellikle kardiyopulmoner sistem ve doku hasarı üzerine olumlu etkileri ile yaşam süresini uzattıkları saptanmıştır.

Burada özellikle ibuprofenin septik şokdaki etkileri üzerinde durmak gerekmektedir:

- 1-İbuprofeninin, septik şok sırasında sistemik hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon, protein ve sıvı tutulumu, oksijen transportu ve akciğer ödemi üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (43,44).
- 2-Endotoksin infüzyonu ile gelişen erken TNF-pulmoner etki ibuprofen ile önlenabilmektedir (45).
- 3-İbuprofen nötrofil fonksiyonlarını; nötrofil agregasyon stimulusunu ve adezyonunu inhibe ederek koruyabilmektedir (46,47).

Septik şok sırasında ibuprofen ve diğer non-steroidal antienflamatuar ajanların sitooksijenazı inhibe etmekten öte benzeri etkileri olduğuda bildirilmektedir. Bu farmakolojik etkiler:

- 1-Lökotrin B4 yapımının inhibisyonu
- 2-Superoksid anyon yapımının inhibisyonu
- 3-Hidroksil radikalleri ve yanık-induced fibrolizin inhibisyonu olarak özetlenebilir (48,49,50).

B) "Tromboksan A2 sentetaz" inhibisyonu veya Tromboksan A2 reseptör antagonistleri ile erken tedavinin endotoksemik hayvanlarda septik kliniği geriletliği ve yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir (51,52). Bu tür etkiye sahip farmakolojik ajanlar septik şokda;

- Pulmoner hipertansiyon,
- Kardiyak outputta düşme ve hipotansiyon,
- Renal kan akımında azalma,
- Glomerüler filtrasyon hızında düşme,
- Trombositopeni,
- Renal glomerüler fibrin birikimi,
- Renal glomerüler mikrotrombi oluşumu gibi patolojilerde gerilemeye sebep olmaktadır (51,52). Bu ajanların endotoksik uyarımda Tromboksan A2 sentetaz inhibitörleri gibi Tromboksan B2 plazma seviyesini değiştirmedığı yalnız oluşmuş olan tromboksan A2 formunu etkilediği saptanmıştır.

C) "5-Lipooksijenaz inhibitörü" uygulamaları da de-neysel çalışmalarda dikkat çekmektedir (37,53,54). Örneğin;

- Dietilkarbanazin'in hayvan modellerinde oluşturulan endotoksik şok da yaşam süresini uzattığı (53),

-CGS8515'nin endotoksin kaynaklı hipotansiyonu kontrol altına aldığı (53),
 -AA-861'nin nötropeni ve sürekli oksijen radikali sentezini azalttığı (54),
 -L-651,392'nin pulmoner hipertansiyon ve bronko-konstrüksiyonu azalttığı, artan arteriyel-alveoler oksijen farkını ve akciğer mikrovasküler permeabilitesini minimuma indirdiği belirlenmiştir (37).

D) Bir diğer yaklaşım, "spesifik lökotrin reseptör blokerleri" uygulanmasıdır (55,58,60). Bu konuya yönelik çalışmalarda;

Carregean-pretreat farelerde, trombositopeni ve hemokonsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (55). Sülfidopeptid lökotrin antagonisti; FPL 57231'nin bronkokonstrüksiyon ve ve pulmoner hipertansiyonu azalttığı belirlenmiştir (57).

Lökotrin D4 antagonisti; SKF 104353 de hemokonsantrasyon ve lökopeniyi azaltmaktadır (58). Lökotrin D4/E4 reseptör antagonisti; akut splenik permeabilite değişikliklerini önlemektedir (59). Lökotrin B4 antagonisti; LY233978; ise lökopeni, hemokonsantrasyon ve hipotansiyonu azaltmaktadır (60).

E) Bazı çalışmalarda da kombine tedavi; sitooksijenaz inhibitörleri, lökotrin reseptör antagonistleri ve lipooksijenaz inhibitörleri ile denenmektedir (61,63,65). Örneğin ibuprofen ve LY171883N'nin birlikte uygulanması gibi.

Kombine tedavi ile; arter basıncı ve kardiyak output üzerine daha etkin cevap saptanmamıştır. Ancak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı üzerindeki etkileri daha anlamlı bulunmuştur (61).

Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitörü (SF&F 86002)'nın de kobay modelinde ARDS için etkin bir koruyucu olduğu da bildirilmektedir. Bu tedavide akciğer wet/dry oranını artmakta, total bronkoalveoler lavajda protein, hemokonsantrasyon ve trombositopeni azalmaktadır (63). Siklooksijenaz ve histamin blokajı'nda porsin modelinde septik şok kaynaklı akciğer yaralanmasını geciktirmektedir (63).

SONUÇ

Buraya kadar özelliklerini ve septik şok kliniği üze-

rine etkilerini çeşitli açılardan özetlemeye çalıştığımız araziidonik asid metabolitlerinin üzerinde önemle durulması gereken bir mediyatör grubu olduğu yadsınamaz.

Henüz araştırma aşamasında olan metabolitlerin septik şok kliniğindeki etkileri ve bunlara yönelik tedavi planlarının klinik düzeyde uygulanması ile septik şok olgularında yaşam süresinin ve mortalite oranının önemli derecede etkileneceğini söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kurzok R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen: The action of semen on the human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med* 28:268, 1930.
2. Von Euler US: Zurkenntnis der pharmakologischen wirkungen von natisekre ten und exrakten männlicher accessorischer geschlechtsdrusen. *Naunyn-Schmeidebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 175:78, 1934.
3. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263:663, 1976.
4. Samuelsson B, Goldyne M, Granstrom E: Prostaglandins and thromboxanes. *Annu Rev Biochem* 47:997, 1978.
5. Samuelsson B, Borgeat P, Hammarstrom S: Introduction of a nomenclature: leukotrienes. *Prostaglandins* 17:785, 1979.
6. Piper PJ, Vane JR: Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature* 223:29, 1969.
7. Northover BJ, Subramanian G: Analgesic-antipyretic drugs as antagonists of endotoxin shock in dogs. *J Pathol Bacteriol* 83:463, 1962.
8. Herman AG, Vane JR: Release of renal prostaglandins during endotoxin-induced hypotension. *Eur J Pharmacol* 39:79, 1976.
9. Ferrari SH, Moncada S, Vane JR: Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from spleen. *Nature* 231:237, 1971.
10. Blackwell GJ, Duncombe WG, Flower RJ, et al: The distribution of aggregation and its modification by drugs. *Br J Pharmacol* 59:353, 1977.
11. Bills TK, Smith JB, Silver MJ: Selective release of arachidonic acid from the phospholipids of human platelets in response to thrombin. *J Clin Invest* 60:1, 1977.
12. Billah MM, Lapetina EG: Evidence for multiple metabolic pools of phosphatidylinositol in stimulated platelets. *J Biol Chem* 257:11856, 1982.
13. Purdon AD, Smith JB: Turnover of arachidonic acid in the major diacyl and ether phospholipids of human platelets. *J Biol Chem* 260:12700, 1985.
14. Berridge MJ, Irvine RF: Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 312:315, 1984.
15. Berridge MJ: Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochemical J* 220:345, 1984.
16. Prpic V, Weiel JE, Somers SD, et al: Effects of bacterial lipopolysaccharide on the hydrolysis of phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate in murine peritoneal macrophages. *J Immunol* 139:526, 1987.
17. Smith WL, Marnett LJ, DeWitt DL: Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther* 49:153, 1991.
18. Smith WL: Prostaglandin synthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Annu Rev Physiol* 48:251, 1986.
19. Smith WL, DeWitt DL, Allen MA: Bimodal distribution of the prostaglandin I2 antigen in smooth muscle cells. *J Biol Chem* 258:5922, 1983.
20. Marnett LJ, Chen YN, Maddipati KR, et al: Localization of the peroxidase active site of PGH synthase. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 19:458, 1989.

21. Ulevitch RJ, Wolfson N, Virca GD, et al: Macrophages regulate the host response to bacterial lipopolysaccharides. *Prog Clin Biol Res* 299:193, 1989.
22. Lister MD, Glaser KB, Ulevitch RJ, et al: Inhibition studies on the membrane-associated phospholipase A2 in vitro and prostaglandin E2 production in vivo of the macrophage-like P38SD1 cell. Effects of manolide, 7,7-dimethyl-5, 8-eicosadienoic acid, and p-bromophenacyl bromide. *J Biol Chem* 264:852, 1989.
23. Tsai AL, Sanduja R, Wu KK: Evidence for two pools of prostaglandin H synthase in human endothelial cells. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 21A:141, 1991.
24. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, et al: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2692, 1991.
25. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, et al: Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 86:1375, 1990.
26. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 265:16737, 1990.
27. Shimizu T, Wolfe LS: Arachidonic acid cascade and signal transduction. *J Neurochem* 55:1, 1990.
28. Rouzer CA, Shimizu T, Samuelsson B: On the nature of the 5-lipoxygenase reaction in human leukocytes: Characterization of a membrane associated stimulatory factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7505, 1985.
29. Rouzer CA, Thornberry NA, Bull HG: Kinetic effects of ATP and two cellular stimulatory components on human leukocyte 5-lipoxygenase. *Ann NY Acad Sci* 524:1, 1988.
30. Nadel JA, Conrad DJ, Ueki IF, et al: Immunocytochemical localization of arachidonate 15-lipoxygenase in erythrocytes, leukocytes, and airway cells. *J Clin Invest* 87:1139, 1991.
31. McGiff JC: Cytochrome P-450 metabolism of arachidonic acid. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 31:339, 1991.
32. Bone RC: Phospholipids and their inhibitors: A critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 20:884, 1992.
33. Demling RH, Smith M, Gunther R, et al: Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol* 240:H348, 1981.
34. Demling RH, Wenber H, Hechtman H, et al: Role of subcutaneous tissue endotoxin in the production of prostanoinduced lung injury: Comparison with intravenous endotoxin response. *Circ Shock* 17:147, 1985.
35. Klosterhalfen B, Hörstmann-Jungmann K, Vogel P, et al: Time course various inflammatory mediators during recurrent endotoxemia. *Biochem Pharmacol* 43:2103, 1992.
36. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, et al: Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* 24:174, 1982.
37. Coggeshall JW, Christman BW, Lefferts PL, et al: Effect of inhibition of 5-lipoxygenase metabolism of arachidonic acid on response to endotoxemia in sheep. *J Appl Physiol* 65:1351, 1988.
38. Antonelli A, Bufi M, de Biasi RA, et al: Detection of leukotriene B4, C4 and their isomers in arterial, mixed venous blood and bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients. *Intensive Care Med* 15:296, 1989.
39. Seeger W, Grimminger F, Barden M, et al: Omega-oxidized leukotriene B4 detected in the broncho-alveolar lavage fluid of patients with non-cardiogenic pulmonary edema, but not in those with cardiogenic edema. *Intensive Care Med* 17:1, 1991.
40. Matthay MA, Eschenbacher WL, Goetzl EJ: Elevated concentrations of leukotriene B4 in pulmonary edema fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *J Clin Immunol* 4:479, 1984.
41. Stephenson AH, Lonigro AJ, Hyers TM, et al: Increased concentrations of leukotrienes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS or at risk for ARDS. *Am Rev Respir Dis* 138:714, 1988.
42. Wise WC, Cook JA, Halushka PV: Ibuprofen improves survival from endotoxic shock in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 215:160, 1980.
43. Beck RR, Abel FL: Effect of ibuprofen on the course of canine endotoxin shock. *Circ Shock* 23:59, 1987.
44. Demling RH, La Londe C, Goad ME: Effect of ibuprofen on the pulmonary and systemic response to repeated doses of endotoxin. *Surgery* 105:421, 1989.
45. Evans DA, Jacobs DO, Revhaug A, et al: The effects of tumor necrosis factor and their selective inhibition by ibuprofen. *Ann Surg* 209:312, 1989.
46. Balk RA, Jacobs RF, Tryka AF, et al: Effects of ibuprofen on neutrophil function and acute lung injury in canine endotoxin shock. *Crit Care Med* 16:1121, 1988.
47. Baum TD, Heard SO, Feldman HS, et al: Endotoxin induced myocardial depression in rats: Effect of ibuprofen and SD264-688, a platelet activating factor receptor antagonist. *J Surg Res* 48:629, 1990.
48. Peesey KJ, Ronnlund RD, Chartrand SA, et al: Ibuprofen in experimental group B streptococcal shock. *Circ Shock* 24:35, 1988.
49. Hubbard JD, Janssen HF: Increased microvascular permeability in canine endotoxin shock: Protective effects of ibuprofen. *Circ Shock* 26:169, 1988.
50. Harvey CF, Sugerman HJ, Tatum JL, et al: Ibuprofen and methylprednisolone in a pig pseudomonas ARDS model. *Circ Shock* 21:175, 1987.
51. Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, et al: Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30:474, 1986.
52. Olanoff L, Cook JA, Eller T, et al: Protective effects of trans-13-APT, a thromboxane receptor antagonist, in endotoxemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:117, 1985.
53. Matera G, Cook JA, Hennigar RA, et al: Beneficial effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in endotoxin shock in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 247:363, 1988.
54. Suematsu M, Miura S, Suzuki M, et al: 5-lipoxygenase inhibitor (AA-861) attenuates neutrophil-mediated oxidative stress on the venular endothelium in endotoxemia. *J Clin Lab Immunol* 25:41, 1988.
55. Ogata M, Matsumoto T, Kamochi M, et al: Protective effects of a leukotriene inhibitor and a leukotriene antagonist on endotoxin-induced mortality in carrageenan-pretreated mice. *Infect Immun* 60:2432, 1992.
56. Ahmed T, Wasserman MA, Muccitelli R, et al: Endotoxin-induced changes in pulmonary hemodynamic and respiratory mechanics. *Am Rev Respir Dis* 134:1149, 1986.
57. Pacitti N, Bryson SE, McKechnie K, et al: Leukotriene antagonist FPL 57231 prevents the acute pulmonary effects of *Escherichia coli* endotoxin in cats. *Circ Shock* 21:155, 1987.
58. Smith E III, Kinter LB, Jgus M, et al: Beneficial effects of the peptidoleukotriene receptor antagonist, SK&F 104353, on the responses to experimental endotoxemia in the conscious rat. *Circ Shock* 25:21, 1988.
59. Cook JA, Wise WC, Halushka PV: Protective effect of a leukotriene antagonist in endotoxic shock. *J Pharmacol Exp Ther* 235:470, 1985.
60. Li EJ, Cook JA, Wise WC, et al: Effect of LTB4 receptor antagonists in endotoxic shock in the rat. *Circ Shock* 34:385, 1991.
61. Young JS, Passmore JC: Hemodynamic and renal advantages of dual cyclooxygenase and leukotriene blockade during canine endotoxin shock. *Circ Shock* 32:243, 1990.
62. Turner CR, Quinlan MF, Schwartz LW, et al: Therapeutic intervention in a rat model of ARDS: I. Dual inhibition of arachidonic acid metabolism. *Circ Shock* 32:231, 1990.
63. Byrne K, Sielaff TD, Michna B, et al: Increased survival time after delayed histamine and prostaglandin blockade in a porcine model of severe sepsis-induced lung injury. *Crit Care Med* 18:303, 1990.
64. Faist E, Ertel W, Cohnert T, et al: Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 30:8, 1990.
65. Bernard G, Reines HD, Halushka PV, et al: Prostacyclin and thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome. Effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 144:1095, 1991.