

Septik Şokta Nitrik Oksidin Etkileri

Uğur ORAL (*), Anış ARİBOĞAN (**)

ÖZET

Derlememizde nitrik oksidin septik şok patogenezindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Nitrik oksid vazodilatör, antitrombojenik ve nörotransmisyon etkileri olan endojen bir mediyatördür. Nitrik oksid L-argininden iki tip endotelial bir enzim olan "nitrik oksid sentetaz" ile sentezlenmektedir; "nitrik oksid sentetaz" mevcuttur; "constitutive" (temel) ve "inducible" (indüklenebilir) nitrik oksid sentetaz. Septik şok fizyopatogenezinde özellikle endotoksin ve sitokinler tarafından uyarılan "indüklenebilir NO sentetaz" rol oynamaktadır. Nitrik oksid septik şokun terminal mediyatörü kabul edilmekte ve vazokonstriktör tedaviye yanıtı vazodilatasyonda, doku hasarından ve "host" defansın sorumlu tutulmaktadır.

L-NMMA gibi nitrik oksid sentetaz inhibitörleri, glikokortikoidler ve metilen mavisinin nitrik oksidin sistemik etkilerini engelleyerek septik şok tedavisine yeni bir yaklaşım getirdikleri bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: sepsis, septik şok, nitrik oksid, arginin, endotoksin, sitokinler

SUMMARY

The Effects of Nitric Oxide in Septic Shock

We aim to discuss the role of nitric oxide in septic shock in this review. Nitric oxide is an endothelial derived endogenous mediator. It can provide vasodilator effect in cardiovascular system, modulate the function of blood cells especially inhibition of platelet aggregation and acts as a neurotransmitter. Nitric oxide is synthesized from L-arginine by nitric oxide synthetase enzymes. There are two different nitric oxide synthetase enzymes in organism; constitutive and inducible NO synthetase. In sepsis after exposure to endotoxin and cytokine cascades, inducible nitric oxide synthetase which is implicated septic shock physiopathology may expressed extensively and produce nitric oxide. Nitric oxide is demonstrated as a terminal mediator in septic shock may cause severe vasodilation which produces resistance to vasoconstrictive therapy, contributes tissue damage directly or with oxygen radicals, inhibit platelet aggregation and an effective in host defense. Nitric oxide synthetase inhibitors like L-NMMA, glyco-corticoids and methylene blue are new therapeutic approaches which can reverse the systemic effects of nitric oxide in septic shock.

Key words: sepsis, septic shock, nitric oxide, arginine, endotoxine, cytokines

GİRİŞ

Vasküler endotel yapı birçok vazoaktif maddenin kaynağıdır. Bunlar içerisinde nitrik oksid (NO) veya diğer adıyla "endotel kaynaklı rölaksasyon faktör" (EDRF) en önemlisidir (1).

NO, vazodilatör ve antitrombojenik etkileri olan endojen bir mediyatördür (2,3,4). Son 10 yıldır Gram (-) sepsis ve septik şok fizyopatolojisine yönelik çalışmalar NO konusunda yeni ufuklar açmıştır. Bu derlememizde nitrik oksidin septik şok patogenezindeki rolüne ilişkin çalışmaları gözden geçirdik.

Nitrik oksid veya "endotel kaynaklı bir rölaksasyon faktör"ün varlığı ilk kez 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (5,6) tarafından bildirilmiştir. Bu otörler endotel içeren izole arter preparatlarında damar düz kas hücrelerinde rölaksasyon oluştuğunu farkederek "endotel-bağımlı vasküler rölaksasyon fenomeni" olarak adlandırmışlardır (5,6). Bu olayın diffüzyon yeteneğine sahip bir madde tarafından gerçekleştirildiği düşünülmüş ve bu endojen mediyatörün NO olduğu 7 yıl sonra kesinleşmiştir (3,4). Bugün endotel kaynaklı NO vasküler tonüsün fizyolojik regülatörü kabul edilmektedir. Ayrıca pek çok hücrenin NO sentezleme yeteneğine sahip olduğu ve NO'nin nörotransmisyon, "host" defans, hücresel adhezyon regülasyonunda önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur (1,7,8).

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

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

NİTRİK OKSİD SENTEZİ

Önemli bir endojen mediyatör olan nitrik oksid, semiesansiyel bir aminoasit olan L-argininden endotelial bir enzim olan nitrik oksid sentetaz ile sentezlenmektedir (8,9). Organizmada iki tip nitrik oksid sentetaz mevcuttur:

1. "Constitutive" (temel) nitrik oksid sentetaz
2. "Inducible" (indüklenebilir) nitrik oksid sentetaz

Temel nitrik oksid sentetaz endotel hücreleri, çeşitli nöronlar, endokardiyum, miyokardiyum ve trombositlerde bulunmakta, kalsiyum ve kadmlin bağımlı aktivite göstermektedir (1,6,8,10,12-15). Temel NO sentetaz tarafından sentezlenen NO, hücreler arası ve intrasellüler bağlantılarda fizyolojik mediyatör olarak görev yapmaktadır (12).

İndüklenebilir NO sentetaz organizmada sürekli olarak bulunmamakta ancak IL-1, TNF ve gama interferon gibi sitokinler veya endotoksin tarafından aktive edilmektedir (1,6,8,11). Endotel, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, kardiyak miyositler ve endokard hücreleri indüklenebilir NO sentetaz içermektedir. Bu enzim kalsiyum bağımsızdır ve Temel NO sentetaza göre çok daha fazla miktarda ve uzun etkili NO sentezleyebilmektedir.

Pekçok hücrede bulunan indüklenebilir NO sentetaz enziminin salınımı IL-8, IL-10, "transforming growth factor-beta" ve "platelet derived growth" faktör tarafından baskılanmakta, glikokortikoidler tarafından da indüksiyonu inhibe edilebilmektedir (16-19). Bugün septik şok fizyopatogenezinden özellikle indüklenebilir NO sentetaz sorumlu tutulmaktadır.

Nitrik oksidin özelliklerini ele alırken L-arginin bir guanidino-analogu olan NG monometil-L-arginin (L-NMMA) ve NW-nitro L-arginin Metil Ester (L-NAME)'den söz etmek gerekir. Nitrik oksid sentetaz inhibitörleri olarak adlandırılan bu grup L-arginin ile kompetisyona girerek NO sentezini inhibe etmektedirler (12). Antagonist özellikteki bu ajanlar özellikle L-argininden nitrik oksid sentezlenmesine ait basamakların belirlenmesinde ve nitrik oksidin etki mekanizmalarının ortaya konmasında önemli roller üstlenmektedirler (20-25).

NİTRİK OKSİD ETKİ MEKANİZMASI

Nitrik oksidin iki temel etkisi vardır:

1. Düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkan ve kısa süren intra ve inter-sellüler modülasyon,
2. Yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkan ve uzun süren sitotoksik ve sitostatik etki.

Temel enzim tarafından sentezlenen NO, guanilat siklazı aktive eden bir mediyatör olarak görev yapmaktadır (1,6,8). Moleküler düzeyde NO'nun bağlanması ile bu enzim aktive olmakta ve intrasellüler siklik 3', 5' guanosin monofosfat (c-GMP) seviyesi artmaktadır. c-GMP, NO'nun indüklediği vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu ve lökosit adezyonu modülasyonundan sorumludur (26-31).

İndüklenebilir enzim tarafından salgılanan büyük miktarda nitrik oksid de guanilat siklazı stimüle eder (11). Ayrıca toksik etkileri de vardır. Hatta nitrik oksid tanımlanmadan çok önce bu mediyatöre ait toksik etkiler sigara içenlerde ve anestetik gazla maruz kalanlarda tespit edilmiştir (32). NO, mitokondrial respirasyonu inhibe etmektedir (33). Demir-sülfür-merkezi enzimlerle etkileşime girerek DNA yapısını bozmakta, oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikalleri, peroksinitrit gibi zararlı ürünleri oluşturmaktadır (34-39). Bugün septik şok fizyopatogenezinde NO'ya ait her iki aktivitenin de önemli olduğu kabul edilmektedir (40).

SEPTİK ŞOK ve NİTRİK OKSİD

Nitrik oksidin septik şok kliniğinin ortaya çıkmasında organizma üzerine etkileri;

- A- Kardiyovasküler düzeyde,
- B- Hücresel düzeyde,
- C- İmmün düzeyde olmak üzere üç aşamada değerlendirilebilir:

A- KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Nitrik oksidin kardiyovasküler etkileri;

- a) Vazodilatasyon
- b) Kardiyak disfonksiyon ile karakterizedir

a) Nitrik oksidin vazodilatasyon etkisi

Bir makro molekül olan glikolipid yapıdaki lipopolisakkaridler (LPS) kardiyovasküler yetersizlik, vazokonstrüktif tedaviye cevapsızlık ile karakterize Gram (-) bakterilere bağlı endotoksik şokun majör komponentleridirler (41). Endojen bir vazodilatatör olan NO, LPS tarafından indüklenen vasküler hipoaktivite ve vazokonstrüktörlere cevapsızlığın primer sorumlusu kabul edilmektedir (40-44).

Septik şok başlangıcında arter kan basıncı düşmekte ve kardiyak output artmaktadır (41). Bu hiperdinamik safha vazodilatasyona bağlıdır. Dilate damar yapıları aynı zamanda vazokonstrüktör tedaviye duyarız kalmaktadır. Endotoksinin özellikle kondüktan ve rezistan arterlerde vasküler rölaksasyon oluşturduğu, IL-1 ve TNF'nin de benzeri etkileri olduğu bilinmektedir (40-50). Endotoksin, IL-1 ve TNF'nin endotel, düz kas hücresi, izole arter, arter ve ven kültürlerinde indüklenebilir, NO sentetaz salınımını arttırdığı deneysel çalışmalarda ortaya konulmuştur (50-53). Ancak bu enzimi indükleyen intrasellüler ve muhtemelen yeni protein sentezi ile gerçekleşen mekanizma henüz açıklık kazanmamıştır. Vasküler yapılarda indüklenebilir NO sentetaz enziminin varlığında rölaksasyon oluşmakta, vazokonstrüktör ajanlara ve sempatik stimuluslara cevapsızlık oluşmaktadır (1,54,55).

İn vitro olarak bu etkiler c-GMP tarafından oluşturulmakta, L-NMMA ve diğer NO sentetaz inhibitörleri tarafından geri çevrilebilmektedir (22-24). İn vivo olarak da NO sentezinin inhibisyonu ile endotoksin, IL-1 veya TNF'un hipotansif etkileri engellenebilmektedir (20,21). Burada özellikle belirtilmesi gereken nokta NO sentetaz inhibitörlerinin direkt vazokonstrüktör etkilerinin olmadığı, vasküler tonus üzerine etkilerinin tamamen indüklenebilir nitrik oksid sentetazın inhibisyonu ile ortaya çıktığıdır.

Endotoksine bağlı vazodilatasyonda kalsiyum bağımlı nitrik oksid sentetazın da rolü inkar edilemez. Deneysel çalışmalarda endotoksinin intravenöz verilmesiyle hızla hipotansiyon ortaya çıkmaktadır. Bu etkinin bradikinin gibi mediyatörlerin salınımı sonucu ortaya çıktığı ve sözkonusu mediyatörlerin temel enzim tarafından NO yapımını stimüle ettiği düşünülmektedir (56,57).

Nitkim endotoksin tarafından erken dönemde ortaya çıkan hipotansiyon L-NMMA tarafından geri çevrilememektedir. Ancak bu mekanizma da şimdilik anlaşılamamaktadır.

Hayvan çalışmalarında endotoksin veya sitokinlerle oluşturulan şok modellerinde NO'nin aşırı üretildiğine dair biyokimyasal deliller de dikkat çekmektedir. Örneğin endotoksin enjeksiyonunu takiben, NO'nin yıkım ürünleri olan nitrit ve nitratların plazma konsantrasyonları artmakta ve NO'nin deoksihemoglobin ile reaksiyonu sonucu oluşturan nitrosohemoglobin kanda tespit edilebilmektedir (37-40,43). Septik şokda NO sentezindeki artış ekstrasellüler arginin seviyesi ile de yakından ilgilidir. L-arginin eklenen endotoksemik kobay modellerinde c-GMP miktarı yalnızca LPS uygulananlara göre çok daha yüksek bulunmaktadır (7,42,58-60). Bu sonuç septik şokda argininin düz kas hücresine doğrudan girişinin de olduğu gibi bir yaklaşımı da gündeme getirmektedir.

Vasküler NO yapımındaki artışa Gram (-) dışındaki şok tiplerinde de rastlanmaktadır. Örneğin stafilokokkal toksinin NO sentetazın açığa çıkmasını indüklediği ve aşırı NO üretilmesinin Gram (+) şok tablosunu yarattığı fikri öne sürülmektedir (58,61). NO sentetaz inhibisyonunun anafilaktik şok oluşturulan hayvan modellerinde mortalite oranını azalttığı bildirilmektedir (25,58). Uzun süren, ciddi hemorajik şok olgularında şiddetli vazodilatasyon ve vazokonstrüktörlere cevapsızlığın da indüklenebilir NO sentetaz ile oluşabileceği düşünülmektedir (61).

b) Nitrik oksidin kardiyak disfonksiyondaki rolü

Gram (-) septik şokda "stroke" volümde azalma, ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve biventriküler yetersizlikle karakterize kalp yetersizliği tablosu ortaya çıkmaktadır (40-43). İlginç olan septik şok başlangıcında kardiyak outputun yüksek olmasına rağmen bu artışın kan basıncının düzenlenmesi için yeterli olmamasıdır. Benzeri kardiyak patolojiler sağlıklı kişilerde de endotoksin uygulamasını takiben 5-6 saat içerisinde gelişmektedir (30,45,62). Temel NO sentetaz enzimi endokardiyum ve miyokardiyumda saptanmıştır (1,40). İzole papiller adale preparatlarında da nitrik oksidin miyokard kontraksiyon süresini kısalttığı ve rölaksasyonu akselere ettiği belirlenmiştir (3,4,5,26). Bu bilgilere

göre septik şokda kardiyak yetersizliğinin NO tarafından indüklenen c-GMP tarafından oluşturulduğu düşünülebilir (1,4,5,26).

Nitrikim endotoksin veya inflamatuvar sitokinlere maruz kaldıktan sonra endokardiyum ve miyokardiyumda indüklenebilir NO sentetaz enzimi ortaya çıkmaktadır (40,42). Muhtemelen septik şokdaki ventriküler yetersizliğin en önemli nedeni budur. Deneysel çalışmalarda koroner dolaşımındaki NO sentetazın indüklenmesi ile vazodilatasyon ve vazokonstriktör tedaviye cevapsızlık dikkat çekmektedir (11,26,52). Ancak kalpte endotoksin veya sitokinlerin miyokard performansı üzerine olan etkilerinin direkt indüklenebilir NO sentetaz tarafından mı oluşturulduğu henüz açıklık kazanmamıştır. NO sentetaz inhibitörlerinin sistemik uygulanması ile arter kan basıncında artma, kalp atım hızı ve kardiyak outputta azalma dikkat çekmektedir (20,24,63). Ancak bu ajanların direkt kardiyak etkileri henüz ortaya konamamıştır.

B- NİTRİK OKSİDİN HÜCRESEL DÜZEYDE ETKİLERİ

Septik şokda multipl organ yetersizliğinin doku hipoksisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (41). Ancak bu konuda gerçek mekanizma henüz tam olarak açıklanamamaktadır. İskemiden sonra serbest oksijen radikalleri oluşumunun arttığı ve bu radikallerin iske mi/reperfüzyon hasarında önemli rol oynadığı kesindir (41). NO'nin de serbest oksijen radikalleri ile birlikte veya tek başına sitotoksik olabildiği belirlenmiştir (31,37-39,61).

Sepsisin bir diğer özelliği de endotel hasarlanmadır. Endotel hücre kültürlerinde endotoksin, interfe-ron veya TNF-alfa hücre ölümüne sebep olmaktadır (64). Bu mediyatörlerin invitro sitotoksik etkileri muhtemelen NO tarafından oluşturulmaktadır (9,44). Nitrikim NO sentetaz indüksiyonunun kortikoste-roidler ile önlenmesi veya L-NMMA ile enzim aktivitesinin inhibe edilmesiyle sitotoksik etkiler engellenebilmektedir (20-22).

Endotel hasarının yanında nitrik oksid vasküler permeabiliteyi de artırmaktadır (40-44). Ancak bu mekanizmada henüz açıklık kazanamamıştır. NO'nin hepatosit ve pankreas adacıklarındaki hasarı indük-

lediği invitro olarak belirlenmiştir (65-68). Ancak invitro koşullarda kolaylıkla saptanan NO'nin sitotoksik etkilerinin invivo olarak denetlenmesi çok güçtür.

Aşırı NO üretiminin biyokimyasal etkileri de tartışmalıdır. Bilindiği gibi total vücut oksijen tüketimi (VO₂) doku hipoksisinin belirleyicisi kabul edilmektedir. NO, invitro ortamda mitokondrial enzimler ile doku oksijen kullanımını inhibe etmektedir (33). NO sentetaz inhibisyonunun VO₂'u düzelteceği düşünülebilir. Fakat invivo olarak NO'nin VO₂ üzerindeki etkileri denetlenememektedir. Çünkü arter kan akımı değişiklikleri respiratuvar zincir enzimlerini direkt olarak etkilemekte ve ortaya çıkan VO₂ değişiklikleri NO'nin direkt etkisinin denetlenmesini sınırlandırmaktadır.

C- NİTRİK OKSİDİN İMMÜN DÜZEYDE ETKİLERİ

Sepsis tedavisinde enfeksiyona karşı gelişen "host defans" çok önemlidir. Nitrikim immün baskılaması olan hastalarda septik şok tablosu çok daha çabuk gelişmekte ve ölümle sonuçlanmaktadır (70). Sepsis olgularında NO'nin potansiyel koruyuculuğu kabul edilmektedir (17,44,71). Makrofajlar ve nötrofillerden salınan NO host defansta rol almakta, intraselüler ve ekstraselüler patojenlere karşı primer defans mekanizmasında mediyatör rolü oynamaktadır (35,69,71). Makrofaj-kökenli NO'nin *Toksoplasma Gondrii*, *Leishmania Majör* ve *Mycobacterium Avium* gibi intraselüler mikroorganizmaların öldürülmesinde yer aldığı da saptanmıştır (69). NO ayrıca lökosit fonksiyonlarının regülasyonunda supresör mekanizmalarda rol almaktadır (14,16). Ancak insan makrofaj ve nötrofillerinde sentezlenen NO'nin immün sistem üzerindeki değiştirici etkileri henüz invivo olarak denetlenmemektedir.

NİTRİK OKSİD SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Septik şokda NO sentetaz inhibitörlerinin etkileri vazokonstriksiyon, arter kan basıncında ve kardiyak kontraktılıtelerde artış, nitrik oksid indüklü doku hasarında azalma, mikro sirkülasyonda lökosit ve trombosit agregasyonunda artış olarak sıralanabilir (20-25,70,72). Invivo koşullarda bunların bir kısmı yararlı olmakla birlikte zararlı etkiler de gözardı edilemez.

Endotoksik veya sitokin-indüklü şok modellerinde NO sentetaz inhibitörlerinin arter kan basıncını yükselttiği, vasküler yapıların alfa-antagonistlere duyarlılığını artırdığı saptanmıştır (20-22). Bu ajanların kardiyak output üzerine etkileri henüz açıklık kazanmamıştır. Kardiyak outputu değiştirmedikleri veya kompensasyonu azalttıkları bildirilmektedir (44,58,72). Buna göre NO sentetaz inhibitörlerinin kalp üzerindeki etkilerinin kan basıncını yükseltmek suretiyle dolaylı olduğu düşünülmektedir.

İnvivo koşullarda NO sentetaz inhibisyonunun doku hasarı üzerine etkileri de henüz açıklık kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda L-NMMA uygulaması (>300 mg) ile karaciğer ve gastrointestinal hücrelerdeki hasarlanmanın önlenemediği bildirilmiştir (65-67,73). Hatta hayvan çalışmalarında yüksek doz L-NMMA uygulaması ile doku hasarı artmakta ve mortalite yükselmektedir (63,71). Endotoksik şokta doz bağımlı L-NMMA toksisitesinin hem indüklenebilir hem de esansiyel NO sentetazın nonselektif inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (44,58).

İndüklenebilir NO sentetazın inhibisyonu muhtemelen vazodilatör etkiyi azaltacak, perfüzyon basıncını artırarak temel NO sentetazın fizyolojik etkilerini etkilemeden NO'nin toksik etkilerini baskılayacaktır. Aksine temel enzimin inhibisyonu ile NO tarafından düzenlenen birçok fizyolojik hadise bloke olacak hatta şiddetli vazokonstriksiyon ile doku perfüzyonu engellenecektir.

Son yıllarda yüksek doz L-NMMA ile NO-agonist ilaçların birlikte kullanılmasını öneren yayınlarda dikkat çekmektedir (40,42,45,58). Bu çalışmalar vasküler fonksiyonların regülasyonu için daima NO gerektiği sonucunu desteklemektedir. Hayvan modellerinde L-NMMA'nın yan etkilerinin hidrasyon ve vasküler tonusla da yakın ilişkisi olduğu da ortaya konmuştur (11,22,26,43,44). Endotoksin ile oluşan vazodilatasyonda hipodinamik safhaya girilmişse vazokonstriktör kullanımının sakıncalı olduğu bilinmektedir. Bu aşamada L-NMMA'da dahil olmak üzere herhangi bir vazokonstriktör ajanının uygulanması doz bağımlı yan etkilere sebep olacaktır. Deneyisel çalışmalarda intravasküler volümün düzenlenmesi halinde L-NMMA uygulamasının klinik açıdan yüz güldürücü olduğu bildirilmektedir (22,26,41).

NİTRİK OKSİD ve ORGANİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsan organizmasında NO'nin vasküler tonusun önemli bir regülatörü olduğu kesindir (1-5). En önemli problem NO'nin endotoksin veya sitokin-indüklü vasküler reaksiyonun da önemli bir mediyatörü olup olmadığının kanıtlanmasıdır. Buna göre NO'nin insanda sağlıklı ve patolojik koşullardaki etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir.

Bu konuda sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda NO'nin vasküler tonusu düzenleyici önemli bir mediyatör olduğu ortaya konmuştur. Örneğin önkola uygulanan lokal L-NMMA'nın nitrik oksid sentezini inhibe ettiği ve vasküler tonusu artırdığı saptanmıştır (74). Bu durum NO'nin arter tonusunun regülatörü olduğu sonucunu doğurmaktadır (1-7). L-NMMA uygulaması superfasiyal venöz tonus üzerine invivo ve invitro olarak etkisizdir (74). Buna göre venöz vasküler yapıların bazal koşullarda NO sentezlemediği söylenebilir.

Yine sağlıklı gönüllülerde NO sentetazın ani inhibisyonunun trombosit agregasyonu üzerinde etkisi olmadığı da saptanmıştır (1,29,58). Bu da endotel veya trombosit kaynaklı NO'nun sistemik dolaşımdaki trombositlerin regülasyonunda etkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Sonuçta olağan koşullarda sistemik L-NMMA uygulamasının kalsiyum bağımlı nitrik oksid sentetaz enzimini inhibe ettiği, venöz tonus ve sistemik trombosit aktivasyonunu etkilemeden arter kan basıncını yükselttiği kabul edilmektedir.

Septik şok olguları için durum farklıdır. Sepsis patogeneğinde nitrik oksidin ağırlıklı rolü olduğu birçok olay ile kanıtlanmaktadır. Örneğin sepsiste nitrik oksid yapımının artışı plazma nitrit ve nitrat konsantrasyonundaki artış desteklemektedir (34-39,41). Benzeri bulgular immünoterapi amacıyla IL-2 uygulanan tümör olgularında da izlenmektedir (70). Septik şok olgularında nitrik oksidin prekürsörü olan argininin seviyesinin azaldığı da saptanmıştır (40,42). Ancak bu azalma NO sentezindeki artışa bağlanabileceği gibi sepsis sırasında plazma aminoasid konsantrasyonundaki global azalmanın da bir sonucu olabilir (75).

Son veriler NO sentetaz inhibitörü uygulamasının septik şokta hayat kurtarıcı olabileceği şeklindedir. Sepsise bağlı hipotansiyonu olan olgularda düşük doz L-NMMA kullanımı ile kan basıncında anlamlı bir yükselme sağlandığı bildirilmektedir (43-45). Aynı etki Gram (+) septik şok izlenen hastalarda da saptanmıştır (45). Burada sözkonusu olan arter kan basıncındaki yükselme, periferik vasküler rezistansdaki artışa bağlıdır yoksa kardiyak output, pulmoner arter ve santral venöz basınçlarda anlamlı bir etki görülmemiştir (20,41,44,45,62). Ancak L-NMMA uygulanan olgularda trombosit aktivasyonu ile ilgili istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır (44). Örneğin sepsiste trombosit sayısındaki azalma L-NMMA uygulaması ile daha da belirginleşmektedir (41,45). Nitekim invitro çalışmalarda nitrik oksidin trombositlerin sitokinler tarafından stimüle edilen endotel agregasyonunu önlediği belirlenmiştir (140-43,58). Muhtemelen L-NMMA sistemik trombosit aktivasyonunu arttırmakta ve trombosit tüketimine öncülük etmektedir.

Nitrik oksid sentetaz inhibitörlerinin etkilerini temel mi yoksa indüklenabilir enzim üzerinden mi gösterdikleri klinik olarak ayırdedilememektedir. Her ne kadar septik şok olgularında noradrenalin veya diğer vazokonstriktör ajanlar etkisiz kalsa da L-NMMA uygulaması ile arter kan basıncının %50 oranında artış sağlandığı saptanmıştır (41-43). Ancak bu artış sağlıklı gönüllülerdeki değerlere göre çok daha düşüktür. Buna göre sepsisteki vasküler patolojilerin özellikle indüklenabilir enzim oranındaki aşırı artış sonucu geliştiğini düşünmek daha doğru olacaktır.

SEPTİK ŞOK TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Sepsis bir mediyatörler kaskadı olarak tanımlanırsa nitrik oksid muhtemelen tüm inflamatuvar sitokinlerin final mediyatörüdür. Buna göre endotoksin veya sitokinlere yönelik antikor tedavi uygulanması NO sentezinin indüklenmesini sınırlayabilir (41). Kortikosteroidler de nitrik oksid sentetaz indüksiyonunu engellemektedir (19,75). Buradaki önemli ayrımı eğer nitrik oksid sentetaz indüklenmişse kortikosteroid tedavinin nitrik oksid sentezini önleyemesidir.

Alternatif bir tedavi de nitrik oksidin hedef organlar üzerine etkilerini ortadan kaldırılmasıdır. Nitrik oksidin modüle ettiği c-GMP'nin etkileri metilen mavisi ile azaltılabilir (26,76). Örneğin metilen mavisi; karaciğer yetersizliği olan hipotansif olgularda metilen mavisi ile arter kan basıncı yükseltilebilmektedir (72,76,77).

Nitrik oksid sentezinin L-NMMA ile inhibe edilmesi septik şok tedavisinde gerçekten önemli bir gelişmedir. L-NMMA uygulaması ile özellikle vazopressörlere cevap artırabilmektedir (23,41-44,49-50). Ancak L-NMMA toksik açıdan henüz araştırılma düzeyindedir. L-NMMA'nın sağlıklı gönüllülerdeki etkileri olumludur ancak septik olgularda trombosit aktivasyonuna etkileri düşündürücüdür. Önemli bir nokta da nitrik oksid sentezinin inhibisyonu ile "host defans"ın bozulmasıdır. Ancak bu etki klinik uygulamada önemli bulunmamaktadır.

SONUÇ

Günümüzde birçok faktöre bağlı bir klinik tablo olan septik şokta nitrik oksidin rolü ve etkilerinin ortaya konması son derece karmaşık bir konu olma özelliğini korumaktadır. Bu konuya yönelik çalışmaların NO'nin fizyolojik etkilerinin ortaya konması ve septik şokta tedavi planına getireceği katkıların tartışmasız olduğu da bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Lüscher TF, Rubanyi GM, Masaki T, et al: Endothelial control of vascular tone and growth. *Circulation* 87:V1, 1993.
2. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* ii:997, 1989.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524, 1987.
4. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S: Vascular endothelial cells synthesise nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664, 1988.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373, 1980.
6. Furchgott RF: The discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation* 87:V3, 1993.
7. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, et al: L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 153:1251, 1988.
8. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109, 1991.
9. Schulz R, Smith JA, Lewis MJ, et al: Nitric oxide synthase in cultured endocardial cells of the pig. *Br J Pharmacol* 104:21, 1991.
10. Schulz R, Nava E, Moncada S: Induction and potential biological relevance of a Ca²⁺ independent nitric oxide synthase

- in the myocardium. *Br J Pharmacol* 105:575, 1992.
11. Fleming I, Gray GA, Schott C, et al: Inducible but not constitutive production of nitric oxide by vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 200:375, 1991.
12. Gattwaite J, Charles SL, Ghes-Williams R: Endothelium derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336, 1988.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Characterization of the L-arginine nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 101:325, 1990.
14. Bath PMW, Hassall DG, Gladwin A-M, et al: Nitric oxide and prostacyclin: Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium *in vitro*. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11:254, 1991.
15. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* ii:1057, 1987.
16. McCall TB, Palmer RMJ, Moncada S: Interleukin-8 inhibits the induction of nitric oxide synthase in rat peritoneal neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 186:680, 1992.
17. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY: Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 192:1155, 1992.
18. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:10043, 1990.
19. Di Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, et al: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 172:1246, 1990.
20. Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, et al: Reversal of endotoxin mediated shock by N-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 172:1132, 1990.
21. Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, et al: N-methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: Implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:3629, 1990.
22. Gray GA, Schott C, Julou-Schaeffer G, et al: The effect of inhibitors of the L-arginine/nitric oxide pathway on endotoxin induced loss of vascular responsiveness in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 103:1218, 1991.
23. Kilbourn RG, Gross SS, Lodato RF, et al: Inhibition of interleukin 1-a-induced hypotension by N-amino L-arginine. *J Natl Cancer Inst* 84:1008, 1992.
24. Thimermann C, Vane J: Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 182:591, 1990.
25. Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, et al: Aspecific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol* 96:418, 1989.
26. Gruetter CA, Gruetter DY, Lyon JE, et al: Relationship between 3:5 monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glycyl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: Effects of methylene blue and methemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther* 219:181, 1981.
27. Ignarro LJ, Kadowitz PJ: The pharmacological and physiological role cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 718:49, 1982.
28. Ignarro LJ, Kadowitz PJ: The pharmacological and physiological role cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 24:171, 1985.
29. Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, et al: Evidence for the inhibitory role of guanosine 3:5 monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 57:946, 1981.
30. Paton WDW: L-arginine-induced hypotension. *Lancet* ii:1016, 1990.
31. Agullo L, Garcia A: Different receptors mediate stimulation of nitric oxide-dependent cyclic GMP formation in neurons and astrocytes in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 182:1362, 1992.
32. Norman V, Keoth CH: Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 205:915, 1965.
33. Stadler J, Billar TR, Curran RD, et al: Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 260:C910, 1991.
34. Pellat C, Henry Y, Drapier JC: IFN-gamma-activated macrophages: Detection by electron paramagnetic resonance of complexes between L-arginine derived nitric oxide and nonheme iron proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 166:119, 1990.
35. Hibbs JB Jr, Vavrin Z, Taintor RR: L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanisms causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 138:555, 1987.
36. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, et al: DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3030, 1992.
37. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al: Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1620, 1990.
38. Hogg N, Darley-Usmar D, Wilson MT, et al: Production of hydroxyl radicals from the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide. *Biochem J* 281:419, 1992.
39. Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al: Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide and nitric oxide. *J Biol Chem* 266:4244, 1991.
40. Battafarano RJ: Role of nitric oxide during sepsis. *Crit Care Med* 20:1504, 1992.
41. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al: Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 113:227, 1990.
42. Lorente JA, Landin L, Pablo RD, et al: L-arginine pathway in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 21:1287, 1993.
43. Wright CE, Rees DD, Moncada S: The protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 26:48, 1992.
44. Nava E, Palmer RMJ, Moncada S: Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: How much is beneficial? *Lancet* 338:1555, 1991.
45. Lorente JA, Landin L, Renes E, et al: Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med* 21:759, 1993.
46. Vallance P, Palmer RMJ, Moncada S: The role of induction of nitric oxide synthesis rabbits. *Br J Pharmacol* 106:459, 1992.
47. Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG: Interleukin-1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. *J Clin Invest* 83:331, 1992.
48. Julou-Schaeffer F, Gray GA, Flemming I, et al: Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves the L-arginine pathway. *Am J Physiol* 259:H1038, 1990.
49. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280, 1989.
50. Hollenberg SM, Cunnion RE, Parrillo JE: The effect tumor necrosis factor on vascular smooth muscle. *Chest* 100:1133, 1991.
51. Salvemini D, Korb R, Anggard E, et al: Immediate release of nitric oxide like factor from bovine aortic endothelial cells by *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:2593, 1990.
52. Pfeilschifter J, Schwarzenbach H: Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate c-GMP formation in rat mesangial cells. *FEBS Lett* 273:185, 1990.
53. Marsden PA, Ballermann BJ: Tumor necrosis factor activates soluble guanylate cyclase in bovine glomerular mesangial cells via an L-arginine dependent mechanism. *J Exp Med* 172:1843, 1990.
54. Bernhardt J, Tschudi MR, Dohi Y, et al: Release of nitric oxide from human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 180:907, 1991.
55. Gonzalez C, Fernandez A, Martin C, et al: Nitric oxide from endothelium and smooth muscle modulates responses to sympathetic nerve stimulation: implications for endotoxin shock. *Biochem Biophys Res Commun* 186:150, 1992.
56. Bruning TA, Chang PC, Blauw GJ, et al: The nitric oxide pathway is involved in serotonin mediated vasodilation in the human forearm: no additional evidence for the involvement of the 5-HT receptor subtype. *Abstr J Vasc Res* 29:90, 1992.
57. Katori M, Majima M, Odol-Adome R, et al: Evidence for the involvement of a plasma kallikrein-kinin system in the immediate hypotension produced by endotoxin in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 98:1383, 1989.
58. Stoclet JC, Fleming I, Gray G, et al: Nitric oxide and

endotoxemia. Circulation 87:V77, 1989.

59. Vallance P, Benjamin N, Collier J: The effect of endothelium derived nitric oxide on ex-vivo whole blood platelet aggregation in man. Eur J Clin Pharmacol 42:37, 1992.

60. Herbacynska-Cedro K, Lembowich K, Pytel B: N-monomethyl-L-arginine increases platelet deposition on damaged endothelium in vivo. A scanning electron microscopy study. Thromb Res 64:1, 1991.

61. Ochoa JB, Udekwo AO, Billiar TR, et al: Nitrogen oxide levels in patients following trauma and during sepsis. Ann Surg 214:621, 1991.

62. Moncada S: The L-arginine: nitric oxide pathway. Acta Physiol Scand 145:201, 1992.

63. Petros A, Bennett D, Vallance P: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. Lancet 338:1557, 1991.

64. Kilbourn RG, Belloni P: Endothelial cell production of nitrogen oxides in response to interferon gamma in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. J Natl Cancer Inst 82:1557, 1991.

65. Midgley S, Grant I, Haynes W, et al: Nitric oxide in liver failure. Lancet 338:1590, 1991.

66. Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, et al: An L-arginine dependent mechanism mediates Kupffer cell inhibition of hepatic protein synthesis in vivo. J Exp Med 169:1467, 1989.

67. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, et al: Hepatocytes produce nitrogen oxides from L-arginine in response to inflammatory products from Kuffer cells. J Exp Med 170:1769, 1989.

68. Knowles RG, Merrett M, Salter M, et al: Differential induction of brain, lung and liver nitric oxide synthase by endotoxin in the rat. Biochem J 270:833, 1990.

69. Stuehr DJ, Chu HJ, Kwon NS, et al: Purification and

characterization of the cytokine induced macrophage nitric oxide synthase: An FAD and FMN-containing flavoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 88:7773, 1991.

70. Hibbs JB Jr, Westenfelter C, Taintor R, et al: Evidence for cytokine-inducible Westenfelter C, Taintor R, et al: Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. J Clin Invest 89:867, 1992.

71. Culo F, Sabolovic D, Somogyi L, et al: Antitumour and antiinflammatory effects of biological stains. Agents Actions 34:424, 1991.

72. Geroulanos S, Schilling J, Çakmakçı M, et al: Inhibition of NO synthesis in septic shock. Lancet 339:435, 1992.

73. Vallance P, Moncada S: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide. Lancet 337:776, 1991.

74. Calver AL, Collier JG, Moncada S, et al: Effect of local intraarterial N monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: The nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. J Hypertens 10:1025, 1992.

75. 64. Vente JP, Von Meyenfeldt MF, Van Eijk HMH, et al: Plasmaamino acid profiles in sepsis and stress. Ann Surg 209:57, 1989.

76. Gryglewski JP, Zembowicz A, Salvemini D, et al: Modulation of pharmacological actions of nitrovasodilators by methylene blue and pyocyanin. Br J Pharmacol 106:838, 1992.

77. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler J, et al: Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. Crit Care Med 20:1568, 1992.

78. Rees DD, Cellet S, Palmer RMJ, et al: Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone: An insight into endotoxin shock. Biochem Biophys Res Commun 173:541, 1990.

Aldığı tarih: 1 Şubat 1995

V. KIŞ SEMPOZYUMU

ULUDAĞ / BURSA

8-10 Aralık 1995

KONULAR

I) ANESTEZİDE MONİTORİZASYON

II) GÜNÜMÜZ TÜRKİYESİNDE ANESTEZİDE MONİTORİZASYON

III) POLİTRAVMADA YOĞUN BAKIM

Kongre Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Oya Kutlay

Uludağ Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 16059 Görükle-BURSA

Tel: (0-224) 442 80 39

Faks: (0-224) 442 83 98 (Prof. Dr. Oya Kutlay'ın Dikkatine)