

Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyonuna Bağlı Gelişen Akciğer Hasarının Önlenmesi

PREVENTION OF LUNG INJURY CAUSED BY ISCHEMIA REPERFUSION OF THE LOWER EXTREMITIES

Ufuk YETKİN¹, Özalp KARABAY², L. Seden DURU³

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

³İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Akut alt ekstremitte iskemik / reperfüzyonu (I/R) sonrası ortaya çıkan akciğer hasarı önemli derecede postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Akciğer hasarının gelişmesinde yer alan en önemli etken nötrofillerin aktive olarak endotele yapışması sonucunda serbest oksijen radikallerini ve proteolitik enzimleri ortaya çıkartmasıdır. Bunlar da interstisyel ödem ile karakterize pulmoner incinmeye ve disfonksiyona yol açarak, bazı olgularda uzamış ventilatör ve inotropik destek gereksinimine neden olurlar. Akciğer hasarının oluşumunu engellemek için yapılması gereken en önemli yaklaşım nötrofil infiltrasyonunun önlenmesidir. Antioksidan ajanların, pulmoner mikrovasküler permeabilite artışını ve nötrofil akümülyasyonunu önleyerek, I/R sonrasında ortaya çıkan uzak doku ve organ hasarına karşı koruyucu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Oksidan strese bağlı akciğer hasarı ile bunun sonucu gelişen bazı sekeller değişik anti-oksidan ajanların kullanılması ile azaltılabilir veya engellenebilir.

Anahtar sözcükler: İskemi / reperfüzyon hasarı, serbest oksijen radikalleri, aortik oklüzyon, akciğer hasarı

SUMMARY

Pulmonary injury after acute lower extremity ischemia / reperfusion causes significant postoperative mortality and morbidity. The most important factor in pulmonary injury is adherence of activated neutrophils to endothelium and releasing the free oxygen radicals and proteolytic enzymes. These cycle cause pulmonary injury and dysfunction characterized with interstitial edema and some cases need long-term ventilation and inotropic support. The most important approach to prevent pulmonary injury is to prevent neutrophil infiltration. It was shown that antioxidant agents prevent pulmonary microvascular permeability increase and neutrophil accumulation and have preventive effect on organ and distant tissue injury. Pulmonary injury due to oxidant stress and its sequelae can be decreased or prevented with different antioxidant agents.

Key words: Ischemia / reperfusion injury, free oxygen radicals, aortic occlusion, lung injury

Ufuk YETKİN

1379 Sok. No: 9, Burç Apt. D: 13

35220 Alsancak / İZMİR

Tel: 0 535 211 45 06

Fax: 0 232 243 48 48

e-posta: ufuk_yetkin@yahoo.fr

Alt ekstremitte iskemik ve reperfüzyonu (I/R) sık karşılaşılan ve klinik açıdan önemli bir olaydır. Akut alt ekstremitte I/R hasarı özellikle aort cerrahisinde aortaya geçici süreyle klempe uygulanması sonucu ortaya çıkmaktadır (1). İskemik kalan ekstremitede lokal

hasar, iskemik alanın dışındaki bölgelerde de uzak organ hasarı meydana gelebilmektedir. Özellikle alt ekstremitte I/R dönemi sonrası ortaya çıkan uzak organ hasarında, akciğerler hedef organ konumundadır ve klinik olarak büyük önem taşımaktadır (1,2). Çünkü

interstisyel ödem ile karakterize pulmoner incinmeye ve disfonksiyona yol açarak, bazı olgularda uzamış ventilatör ve inotropik destek gereksinimine neden olabilmektedir (3). Zimon ve ark.nın (4) yapıları bir çalışmada, akut alt ekstremité iskemî gelişen ve cerrahi olarak tedavi edilen hastaların %64'ünde postoperatif erken dönemde pulmoner komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Meydana gelen akciğer hasarının şiddetinin preoperatif iskemî süresi ile belirgin bir korelasyon gösterdiği de belirlenmiştir.

Akciğerlerdeki bu incinmenin mekanizmasının ortaya konması ve tedavinin hedefe yönlendirilebilmesi amacıyla bugüne dek birçok deneysel ve klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (5). Olayın etiyojijisinde yer aldığı iddia edilen faktörlerden birisi "washout" fenomenidir. Reperfüzyon sırasında sistemik dolaşıma katılan birçok kimyasal mediyatörün ve olası mikroembolilerin rolü olarak bu etken birçok çalışmada yer almıştır (6). Plazmada ve dokuda artmış serbest oksijen radikalleri, çeşitli sitokinler (IL-6, IL-8 ve TNF - α gibi), trombosit aktive edici faktör (PAF), eicosanoid ve lökotrien

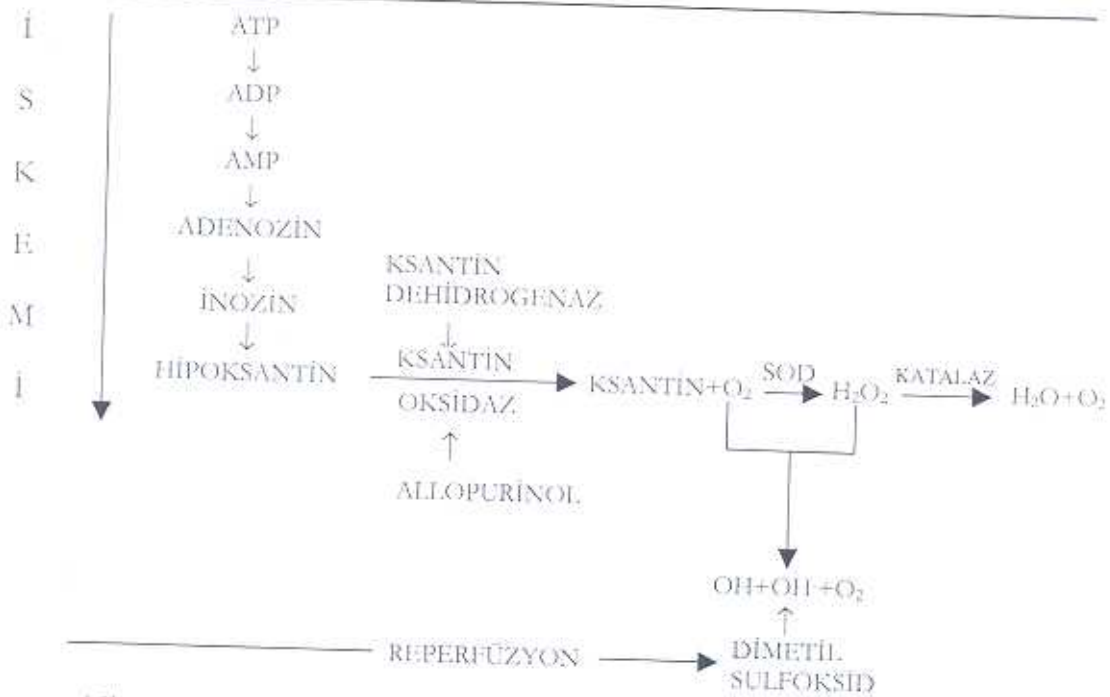
salınımı gibi birçok mekanizma bildirilmişse de kesin bir görüş birliği yoktur (1,7,8).

Bu yazıda, alt ekstremitenin akut arteriyel oklüzyonu sonrası ortaya çıkan geçici I/R hasarının akciğer dokusu üzerinde yaptığı hasarı ve bu hasarı önlemedeki alternatif seçeneklerin aktarılması amaçlanmıştır.

I/R BAĞLI AKCIĞER HASARINDA ASKORBİK ASİDİN ETKİSİ

Akciğer hasarının gelişmesinde adı geçen artmış proenflamatuar ajanların yanısıra ksantin oksidaz, süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri de ortaya çıkmaktadır (9). Sonuçta oluşan bu toksik serbest oksijen radikalleri (SOR), yağ asit radikalleri ile etkileşerek lipid peroksidasyon reaksiyonunu oluştururlar ve hücre hasarına neden olurlar (10) (Tablo I). Askorbik asit (vitamin C) indirgeyici etkisiyle serbest oksijen radikallerini ortamdandan kaldıran ve neden oldukları hasarı önleyen güçlü bir antioksidandır (11,12).

Tablo I. İskemik Reperfüzyonun Biyokimyasal Mekanizması



*ATP azalması vasküler permeabiliteyi artırır.

Akciğerlerde reperfüzyon hasarının gelişmesinde yer alan en önemli etken aktive olan nötrofillerin endotel duvarına yapışarak SOR'ni ve proteolitik enzimleri ortaya çıkartmasıdır (13). Bu artmış polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu; PMNL degranülasyonuna sebep olur. Bunu takiben artan SOR ve proteazlar akciğer endotel hasarı ile sonrasında artmış pulmoner kapiller permeabiliteye neden olurlar (14). Ortaya çıkan SOR'lerinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için süperoksit dismutaz, allopürinol, katalaz, lipid peroksidaz, manitol gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (10) (Tablo II). Bu çalışmaların sonucunda I/R sonrasında ortaya çıkan uzak doku organ hasarına karşı antioksidan maddelerin pulmoner mikrovasküler permeabilite artışını ve akümülesyonunu önleyerek koruyucu etki sağladıkları gösterilmiştir (10,11,15). Bu maddeler arasında bulunan suda eriyen endojen kaynaklı bir antioksidan olan C vitamini (askorbik asit) hücre içi Ca^{2+} birikimini ve SOR hasarını baskılayarak I/R hasarını azaltabilmektedir (12,16). C vitamini membran içindeki ve ekstrasellüler sıvılardaki lipid peroksidasyonunu önleyerek süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca etkileşime girer. Bunları ortamdaki temizler, ayrıca güçlü indirgeyici etkisiyle de SOR'ni de ortamdaki kaldırarak sebep oldukları hasarı önler (11,16). Fiziksel stres ile plazma askorbik asit düzeyinde düşüş olur. Oral veya parenteral yolla askorbik asit dışardan verildiğinde plazma seviyesi geçici olarak normale dönerek, stres bitimine dek bu düzeyini korur ve akciğerlerde oluşacak hasarı azaltan faktör olarak yararlanılabilmektedir (16).

Tablo II. Serbest oksijen radikalleri oluşumunu engelleyen ajanlar

Süperoksit dismutaz
Allopürinol
Katalaz
Mannitol
Vitamin E

I/R AKCIĞER HASARINDA APROTİNİNİN'İN ETKİNLİğİ

Akcięerlerde ortaya çıkan hasarın patogenezinde rol alan mediyatörün tümör nekroz faktörü - alfa (TNF- α) olduğu düşünülmektedir. Alt ekstremité iskemisinin serum TNF- α düzeyinde hızlı bir artışa yol açtığı da birçok çalışmada gösterilmiştir (17-19).

Aprotininin bir proteaz inhibitörü olup kallikreinin sistemi aktivasyonunu ve kısmen de nötrofil aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (20). Aprotininin esas etkinliği serin proteazlar üzerinde değişik derecelerde olmakla beraber ayrıca; plazmin, tripsin ve nötrofil orijinli lizozomal elastaz ile katepsin inhibisyonuna da yol açtığı in vitro deneylerde kanıtlanmıştır (21). Ayrıca inflamasyon sırasında damar bütünlüğünün korunmasına da katkıda bulunmaktadır (20,21). Tüm bu özellikleri nedeniyle aprotininin kardiyopulmoner bypass ve diğer inflamasyon durumlarında kallikrein inhibisyonu yoluyla vazodilatasyon ve permeabilite artışı sağlayarak, doku ödemine neden olan bradikinin ve PMNL aktivasyonunu azaltarak koruyucu etki sağlamaktadır (20). Aprotininin, aktive nötrofillerin salgıladıkları proteazların neden olduğu endotel harabiyetini önleyerek ve bradikinin düzeyini düşürerek daha iyi bir pulmoner mikrosirkülasyon sağladığı bildirilmiştir (22). Bunun sonucunda da aprotinin kullanımının akciğer hasarının önlenmesinde etkili olduğu belirtilmiştir.

I/R AKCIĞER HASARINDA PENTOKSİFİLİN ETKİNLİğİ

1936 yılında Blix tarafından sığırların submaksiller bezinden elde edilen musinden izole edilmiş olan sialik asit (SA), memelilerde geniş bir yayılım gösteren nörominik asidin asitileşmiş bir aldesidir (23). SA serum ve dokularda bulunan glikolipid ve glikoproteinlerin terminal oligosakkarit zincirlerinin önemli bir komponentidir. Serum SA düzeyindeki değişiklikler eritrositlerin bütünlüğündeki, permeabilitesindeki ve viabilitesindeki değişiklikleri de yansıtmaktadır (24). Bu değişiklikler hücre hasarına ve çeşitli komplikasyonların oluşumuna yol açabilmektedir. Son yıllarda

yapılan çalışmalarda SA ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın bir ilişki bulunmuştur (25,26). Ayrıca aterosklerotik periferik damar hastalıklarında ve albüminüri ile seyreden vasküler hasarlı hastalarda da serum SA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (27).

SA hücre membranlarında taşıdığı negatif yük nedeniyle membranın gerinliğinin devamını sağlar. Bu negatif yükün hemoreolojik ve hemodinamik etkinliği belirgindir. Bazı proteinlerin siyalizasyonu esnasında trombosit agregasyonu, fibrinojenin koagülasyonu teüklemesi, kapiller permeabilitenin artması, damar duvarına lipoproteinlerin adezyonu ve eritrosit agregasyonu gibi patolojik olaylar meydana gelebilmektedir (24,28).

Pentoksifilin bir metilksantin derivesi olup eritrosit akışkanlığını artırarak nutrisyonel özellikteki kan sirkülasyonunu artırmış olur. Ayrıca trombosit agregasyonunu ve yükselmiş fibrinojen düzeylerini de azalırken fibrinolitik aktiviteyi artırır. Böylelikle kanın antifibrinolitik kapasitesi ve viskozitesi azalmış olur (29). Bu hemoreolojik ve hemostatik etkileri sayesinde pentoksifilin, I/R sonucunda oluşan patolojik değişiklikler üzerinde olumlu yönde etkileri görülür (30).

I/R AKCIĞER HASARININ ÖNLENMESİNDE TAKROLİMUS KULLANIMI

Akciğer dokusu alt ekstremite I/R hasarının en çok etkilendiği hedef organdır. Reperfüzyon sırasında bazı hüneral mediatörler bu hedef organ hasarında rol oynamaktadır (1). "Streptomyces tsukubaensis" adlı toprak mantarından üretilen takrolimus (FK506), immunosupresif bir ajandır. Reperfüzyon hasarında etkili olduğu gösterilmiş olan bu ajanın nötrofil infiltrasyonunu düzenleyerek nötrofil agregasyonunu ve hücrelerin adherensini arttıran TNF'nin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (31,32). Akciğer hasarının oluşumunu engellemek amacıyla yapılacak en uygun yaklaşım nötrofil infiltrasyonunu önlemektir. Takrolimus da güçlü bir immunosupresif olmasının yanı sıra enflamasyon sırasında nötrofil infiltrasyonunu da düzenlemektedir (33). FK506'nun doku hasarını önlemedeki rolü, muhtemelen nötrofil kemotaksisini, infiltrasyonunu ve faktör salınımını inhibe etmesi ve

SOR'nin serbestleştirimini azaltmasıyla gerçekleşmektedir. Bu rolü yerine getirmek için FK506'nın nötrofil infiltrasyonunu sitokin ve lenfokinlerin salınımına olan etkisi ile düzenlediği varsayılmaktadır (32,34).

I/R AKCIĞER HASARININ ÖNLENMESİNDE KULLANILMA OLAN DİğER ETKİN AJANLAR

Alt ekstremitelerin iskemisi sonrası gelişen akciğer hasarında rol oynayan serbest oksijen radikallerinin blokajı veya nötrofil aktivasyonunun azaltılması amacıyla günümüzde halen kullanımda olan vitamin E, vitamin A, allopurinol, L-arginin, nitrik oksit, karnitin, melatonin, mannitol, N-asetil sistein ve deferoksamin gibi çeşitli antioksidan veya antiinflatuar ilaçlar da tercih edilmektedir (8,18,21,35).

Bazı deneylerin sonuçları nitrik oksit (NO) donörleri (L-arginin gibi) kullanarak serbest oksijen radikallerinin yıkımını sağlayarak reperfüzyon hasarı düzeyinin azaltılabileceğini göstermiştir (18,36,37). Açıkçası NO, reperfüzyon sonrasındaki bu agresif serbest radikallerin nötralizasyonunda özel bir rol oynamaktadır. Reperfüzyon sonrası gelişen litik reaksiyonlarda meydana çıkan bu radikallerin NO tarafından elimine edildiği gösterilmiştir (3,18,36). Bu durum da NO'nun akciğerleri reperfüzyon sonrası gelişecek agresif metabolik yıkımlardan korumada ne kadar etkin olduğunu ve kullanımının gerekliliğini açıklamaktadır.

Antioksidan özellikleri belirgin olan vitamin A, C ve E'nin sadece alt ekstremite I/R hasarı ile oluşan akciğerlerin olumsuz etkilenmesindeki koruyuculuklarının yanı sıra tüm vücut dokularının I/R hasarında da yıkıcı olumsuz etkilerin azaltılmasında rol oynayacağı gösterilmiştir (9,11,17).

SONUÇ

Akut alt ekstremite I/R olayı sonrası oluşan akciğer hasarı azımsanmayacak derecede morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır. Hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, akciğer kompliansında düşme ve hidrostatik özellik taşımayan pulmoner ödem, I/R hasarı oluşmuş akciğerlerde görülen patolojik olaylardır. Klinik yansımada akut akciğer hasarı gibi subklinik seyirli geçici bir durumdan Adult Respiratuar Distres Send-

romu (ARDS) gibi ciddi bir tabloya kadar varan sonuçlar görülebilmektedir (4).

Özellikle aort cerrahisini takiben oluşan I/R hasarına uğramış dokularda artan IL-8 seviyesini, mRNA genetik ekspresyonundaki artışın tetiklediği bildirilmiştir (38). Tüm bu aktive edici mekanizmaların ulaştığı ortak sonuç PMNL aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu olup bunlar da PMNL degranülasyonuna yol açmaktadırlar. Degranülasyon sonrası miktarı yükselen proteazlar ve SOR, akciğer endotel hasarına ve buna bağlı gelişen artmış pulmoner kapiller geçirgenliğe neden olmaktadır (39).

Klinikte özellikle aort cerrahisinde, aort-kros-klomp zamanının uzadığı olgularda ameliyat sonrası oksidan streşe bağlı akciğer hasarı ve bunun sonucunda oluşabilecek sekeller anti-oksidan ajanların kullanılması ile azaltılabilir hatta önlenbilir.

KAYNAKLAR

1. Fantini GA, Conte MS. Pulmonary failure following lower torso ischemia: clinical evidence for a remote effect of reperfusion injury. *Am Surg* 1995; 61: 316-319.
2. Prem JT, Hipping M, Lemmon G, Miller S, Nolan D, Peoples J. The role of glutamine in skeletal muscle ischemia / reperfusion injury in the rat hind limb model. *Am J Surg* 1999; 178: 147-150.
3. Pararajasingam R, Weight SC, Bell PR, Nicholson ML, Sayers RD. Pulmonary nitric oxide metabolism following infrarenal aortic cross-clamp-induced ischemia – reperfusion injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 47-51.
4. Zimon IN, Mavlianova NA. Respiratory disorders in patients with acute arterial occlusion of legs and ischemic syndrome. *Khirurgia* 1997; 1:6-8.
5. Javadpour M, Kelly CJ, Chen G, Stokes K, Leahy A, Bouchier – Hayes DJ. Thermotolerance induces heat shock protein 72 expression and protects against ischaemia – reperfusion – induced lung injury. *Br J Surg* 1998; 85: 943-946.
6. Goldman G, Welbourn R, Klausner JM et al. Mast cells and leukotrienes mediate neutrophil sequestration and lung edema after remote ischemia in rodents. *Surgery* 1992; 112: 578-586.
7. Bengisun U, Köksoy C, Bengisu JS et al. Ischemia and reperfusion of pulmonary hypertension and leuko-sequestration following lower limb ischemia. *Prost Leuko Essen Fatty Acids* 1997; 56: 117-120.
8. Gregory CG, Burrell – Lyle LM, Thomas SH et al. Attenuation of skeletal muscle ischemia / reperfusion by tumor necrosis factor. *J Vasc Surg* 1999; 29: 370-376.
9. Greame MR. Ischemia / reperfusion inflammatory responses and acute lung injury. *Thorax* 1997;52: 841-842.
10. Cines DB, Pollak ES, Buck CA. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3536.
11. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: Interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr* 1994; 26: 349-358.
12. Kearns SR, Kelly CJ, Barry M et al. Vitamin C reduces ischaemia – reperfusion – induced acute lung injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 533-536.
13. Bless NM, Warner RL, Padgaonkar VA et al. Roles for C-X-C chemokines and C5a in lung injury after hindlimb ischemia – reperfusion. *Am J Physiol* 1999; 276: 57-63.
14. Seekamp A, Mulligan MS, Till GO, Ward PA. Requirements for neutrophil products and L-arginine in ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 1993; 142: 1217-1226.
15. Hirose J, Yamaga M, Takagi K. Reduced reperfusion injury in muscle. A comparison of the timing of IPEC-K1 administration in rats. *Acta Orthop Scand* 1999; 70: 207-211.
16. Sağdığ K, Ener S, Gür E ve ark. İskelet kasi iskemî reperfüzyon hasarının azaltılmasında sodyum askorbat. *Damar Cerrahisi Dergisi* 1996; 2:51-57.
17. Allen BS. The role of leukodepletion in limiting ischemia / reperfusion damage in the heart, lung and lower extremity. *Perfusion* 2002; 17: 11-22.
18. Tassiopoulos AK, Carlin RE, Gao Y et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia / reperfusion of the lower extremities. *J Vasc Surg* 1997; 26: 647-656.
19. Kovési T, Royston D, Yacoub M, Roth E, Marczin N.

- Changes of exhaled nitrogen-monoxide concentration in acute ischemia – reperfusion injury of the lung. *Orv Hetil* 2002; 143: 2393-2398.
20. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE et al. Aprotinin inhibits the contact neutrophil and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1-9.
21. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-261.
22. Şirin H, Sarıbülül O, Cerrahođlu M ve ark. Alt ekstremité iskemî reperfüzyonunun yol açtığı pulmoner hasarda aprotinin'in koruyucu etkinliği. *Türk Göđüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2001; 9: 233-237.
23. Gavella M, Lipovac V. Erythrocyte sialic acid alterations in experimental diabetes. *Cellular and Molecular Biology* 1985; 31: 75-80.
24. Rogers ME, Williams DT, Nithyyananthan R et al. Decrease in erythrocyte glycoprotein sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes. *Clin Sci* 1992; 82: 309-313.
25. Şencan M, Topçu S, Dökmetaş HS, İçağastıoğlu S, İbiş M, Duman İ. Serum sialik asit düzeylerinin diabetin komplikasyonları ile ilişkisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1999; 6: 81-85.
26. Sönmez H, Öztürk ZG, Ulun T, Dömaniç N, Kökoğlu F. Carbohydrate – deficient transferrin and sialidase levels in coronary heart disease. *Thromb Res* 2000; 99: 311-315.
27. Konukoğlu D, Çelik C, Akçay T, Hatemi H, İpbüker A. NİDDM'li olgularda serum total sialik asit ve lipid bağlı sialik asit düzeylerinin önemi. *Klinik Gelişim Dergisi* 1995; 8: 3507-3510.
28. Raz I, Havivi Y, Yarom R. Reduced negative surface charge on arterial endothelium of diabetic rats. *Diabetologia* 1988; 31: 618-620.
29. Kishi M, Tanaka H, Seiyama A et al. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. *Am J Physiol* 1988; 274: 435-442.
30. Coe DA, Freischlag JA, Johnson D et al. Pentoxifylline prevents endothelial damage due to ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res* 1997; 67: 21-25.
31. Çetinkale O, Bilgiç I, Bolayırılı M, Sengül R, Ayan F, Burçak G. Involvement of neutrophils in ischemia reperfusion injury of inguinal island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 153-160.
32. Kubes P, Hunter J, Granger DN. Effects of cyclosporine A and FK506 on ischemia reperfusion injury induced neutrophil infiltration in the cat. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1469-1472.
33. Çetinkale O, Konukoğlu D, Sonel O, Kemerli GD, Yazar S. Modulating the functions of neutrophils and lipid peroxidation by FK506 in a rat model of thermal injury. *Burns* 1999; 25: 105-112.
34. Kawano K, Kim YI, Gotô S, Ono M, Kobayashi M. A protective effect of FK506 in ischemically injured rat livers. *Transplantation* 1991; 52: 143-145.
35. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CJ. The inflammatory response to vascular surgery – associated ischemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovase Surg* 1997; 14: 351-359.
36. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 401-411.
37. Zheng S, Zhang WY, Zhu LW, Lin K, Sun B. Surfactant and inhaled nitric oxide in rats alleviate acute lung injury induced by intestinal ischemia and reperfusion. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 980-984.
38. Graeme MR. Ischemia / reperfusion, inflammatory responses and acute lung injury. *Thorax* 1997; 52: 841-842.
39. Van Griensven M, Stalp M, Seckamp A. Ischemia – reperfusion directly increases pulmonary endothelial permeability in vitro. *Shock* 1999; 11: 259-263.