

Nitrik Oksit: Fizyolojisi ve Klinik Önemi

NITRIC OXIDE: PHYSIOLOGY AND CLINICAL IMPORTANCE

Atilla GÜRAY*, Nedim SAMANCI**, Fahri OVALI**, Türkân DAĞOĞLU***

* Arş.Gör.Dr.İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** Uzm.Dr.İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan Ünitesi,

*** Prof.Dr.İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Yenidoğan Ünitesi, İSTANBUL

ÖZET

Nitrik oksit kardiyovasküler, nörolojik, immunolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan biyolojik bir düzenleyicidir. Damar düz kası üzerinde gevşetici etkisi yanında endotel ve sinir hücrelerinde haberci bir molekül, aktiflenmiş immün hücrelerde ise öldürücü bir molekül olarak görev yapar. Nitrik oksit agonist ve antagonistlerinin impotans, septik şok, idrar inkontinansı, tip 1 diyabet gibi hastalıklarda kullanımı söz konusudur. Fakat bunlardan en detaylı araştırılmış olanı inhale nitrik oksidin spesifik pulmoner vazodilatör olarak kullanımınıdır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinin düzenlenmesinde oldukça yararlıdır.

Persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlar, konjenital kalp hastalıklı çocuklar, pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde ve adult respiratuar distress sendromunda selektif pulmoner vazodilatör olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, Pulmoner hipertansiyon

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:115-119

SUMMARY

Nitric Oxide is a multifunctional biological mediator with diverse roles in the cardiovascular, neurological, immunological and many other systems. Besides its vasodilator effects on vascular smooth muscle cells, it acts as a signalling molecule in endothelial and nerve cells and as a killer molecule by activated immune cells. Agonists and antagonists of nitric oxide have been used in conditions such as impotence, septic shock, urinary incontinence, type 1 Diabetes Mellitus. However, inhaled nitric oxide as a specific pulmonary vasodilator has been investigated in detail and it is potentially useful in the treatment of pulmonary hypertension and ventilation-perfusion mismatch.

Nitric oxide is used successfully as a selective pulmonary vasodilator in neonates with persistent pulmonary hypertension, children with congenital heart disease, and in adults with pulmonary hypertension or with adult respiratory distress syndrome.

Key Words: Nitric oxide, Pulmonary hypertension

T Klin J Med Sci 1997, 17:115-119

1980 yılında Furchgott ve Zawadski asetil kolin uyarısıyla endotel hücrelerince yapılan damar düz kasını gevşetici bir madde bildirdiler. Bu maddeye endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endotel Derived Relaxing Factor) adı verildi. 1987 yılında Palmer ve arkadaşları EDRF'nin bilinen biyolojik etkilerinde nitrik oksid (NO) adlı bir gazın sorumlu olduğunu buldular (1-4).

Geçen son on yılda NO ile ilgili yapılan çalışmalar eskiden sadece hava kirliliği yaptığı zannedilen bu gazın aslında pek çok biyolojik işlemede önemli rolü olduğunu göstermiştir (5,6). Bu derlemede NO'nun bu işlemlerdeki fonksiyonları patofizyolojik ve tedavi edici etkinliği yönünden incelenmiştir.

Geliş Tarihi: 01.03.1996

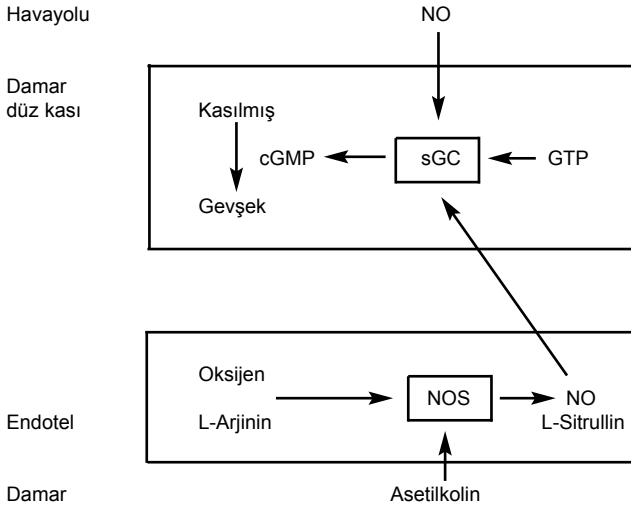
Yazışma Adresi: Dr.Nedim SAMANCI
Ömerpaşa Cad. Güvenç Sok.
No:13 D:7 Gülay Apt.
Caddebostan 81060
Kadıköy, İSTANBUL

T Klin J Med Sci 1997, 17

NİTRİK OKSİTİN BİYOSENTEZİ

Asetil kolin, bradikinin, glutamat, adenosin difosfat (ADP) gibi fizyolojik uyarılar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetazı (NOS) aktive ederler. Kalsiyum-Kalmoduline bağımlı olan bu enzim aktifleşince L-Arjinin ve oksijenin reaksiyona girerek L-Sitrullin ve NO'e dönüşümünü sağlar (1-5). NOS enzimini yarışmalı yol inhibe eden L-Arjinin analoglarının bulunması ve çalışmalarda kullanılması sayesinde NO'nun geniş biyolojik rolünü araştırma imkânı bulunmuştur. Bu reaksiyon sonucu oluşan NO damar düz kası hücrelerine diffüze olur ve guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanarak enzimi aktif hale getirir. Aktifleşen guanilat siklaz enzimi guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. cGMP'da kas gevşemesine neden olur (1) (Şekil 1).

Nitrik oksit renksiz bir gaz olup oksijen yokluğunda oldukça stabildir. Fakat hava ile temas durumunda hızla oksijenle reaksiyona girerek nitrojen dioksit (NO₂) dönüşür. Nitrojen Dioksit doku hasarı yapabilecek toksik bir gazdır (7). Pnömoni, pulmoner ödem ve amfizeme ne-



Şekil 1. Nitrik oksitin damar düz kasındaki fizyolojik ve farmakolojik etkileri

den olabilir (8). Hemoglobinin NO'ün çok etkili bir inaktifleştiricisidir (5). Nitrik oksit hem içeren proteinlerle özellikle hemoglobininle reaksiyona girerek nitrate (NO_3^-) dönüşüp idrarla atılır (9). NO metabolitleri böbrek yoluyla 5-8 saatte atılır (1).

KARDİYOVASKÜLER VE PULMONER SİSTEMDE NİTRİK OKSİT

Vasküler endotelin esas görevi trombosit ve diğer kan hücrelerinin adezyon ve agregasyonunu engellemek, kan damarlarını yeterli akımı sağlayacak kadar dilate tutmaktır. Bunu sağlamak için sentezlediği maddelerden biri de NO'dur. NO sentez inhibitörlerinin sistemik kullanımları küçük arter ve arteryollerde kan basıncını arttırır (10). Bu durum damar endotelinde yapılan nitrik oksitin kan basıncı ve kan akımını düzenlemedeki önemine işaret eder. Nitekim endoteldeki genetik (Diyabetes mellitus, homosistinemi, ailevi hiperlipidemi) veya edinsel (sigara içimi, sedanter yaşam, aterosjenik diyet) herhangi bir fonksiyonel bozukluk hipertansiyona yol açmaktadır (10,11).

Örneğin ateroskleroz, ailevi hiperkolesterolemi ve sigara içen hastalarda koroner kan akımındaki azalma asetil kolin verilerek arttırılamaz. Çünkü endotelin asetil koline dilatör cevabı azalmıştır (10,12,13). Esansiyel hipertansiyon ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hipertansiyonda endotele bağımlı dilatasyon azalmış olup bunun L-Arjinin-NO sistemindeki bir anormalliğe bağlı olduğu yönünde açık deliller vardır (10).

Persistan pulmoner hipertansiyon primer olarak oluşabileceği gibi perinatal asfiksi, sepsis, mekonyum aspirasyonu, diyafragma hernisi, doğumsal kalp hastalığı, şiddetli respiratuar distress sendromu veya polisitemi durumlarında sekonder olarak da oluşabilir (14). Oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte doğumda

artmış endojen NO aktivitesinin akciğer damar direncinde normalde görülen düşüğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (15). Persistan pulmoner hipertansiyonda (PPH) doğum sonrası akciğer damarlarında normalde görülen direnç düşüklüğünün sağlanamaması düşük endojen NO üretimi ile ilgili olabilir. Ayrıca NO sentezinin öncül maddesi olan L-Arjinin aminoasidi PPH'lı çocuklarda yetersiz olabilir (16).

Persistan pulmoner hipertansiyonda spesifik tedavi olarak intravenöz vazodilatörler, hiperventilasyon, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon ve ekstrakorporal membran oksijenasyonu kullanılmaktadır. İntravenöz vazodilatörler, prostasiklin ve magnezyum sülfat tedavileri ile istenen düzeyde cevap alınmamakta ve sistemik hipotansiyona neden olabilmektedirler (17-19). Pulmoner hipertansiyonda NO seçici olarak akciğer damarlarında vazodilatör etki göstermektedir. İnhalasyon yoluyla verilen NO sistemik damar direncini düşürmeden pulmoner damar direncini düşürür ve kan dolaşımına geçer geçmez hemoglobin tarafından hızla etkisiz hale getirildiği için sistemik damar yatağında vazodilatör etki yapmaz (3,20,22,24,25). Aynı zamanda inhale NO tedavisi sırasında methemoglobin konsantrasyonu nadiren %1-2'nin üzerine çıkar (27). Pulmoner hipertansiyonda ventilasyon perfüzyon uyumluluğunu arttırır. Bunun yanında kardiyak debi, pulmoner kan akımı ve oksijenizasyonu arttırır. İdeal bir pulmoner vazodilatörün tüm özelliklerine sahiptir (1,21,23). Aynı zamanda ventile olmayan akciğer alanlarındaki damarları da genişleterek ventilasyon-perfüzyon uyumunu bozabilirler. Bu özellikleri nedeniyle NO pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda konjenital kalp hastalıklı çocuklarda pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, süt çocuğu ve yetişkin respiratuar distress sendromunda (ARDS), bronkopulmoner displazide inhalasyon yoluyla kullanılmaya başlanılmıştır (27). Bugün NO'ün en popüler kullanım alanı pulmoner hipertansiyonda inhalasyon yoluyla kullanımınıdır.

Pulmoner damar hastalıkları doğumsal kalp hastalıklarının ciddi bir komplikasyonudur. Doğumsal kalp hastalıklarında hipertansif kriz özellikle açık kalp ameliyatlarını takiben görülür. Pulmoner arter basıncı sistemik arter basıncını geçebilir. Sonuçta sol atriuma kanın dönüşü azalır. Kardiyak debi hızla düşer (28). Pulmoner hipertansiyonun geri dönüşü oldukça zordur ve ameliyat sonrası mortalite ve morbidite hipertansif kriz önemli bir yer tutar (29). Pulmoner hipertansiyon tedavisinde hiperoksik hiperventilasyon ve intravenöz vazodilatörler geniş ölçüde kullanılmaktadır (30). Nitrik oksit inhalasyonu etkili bir alternatif tedavi olarak görülmektedir. Pulmoner hipertansif kriz tedavisinde 1 ppm (parts per million) dozunda kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir (31-33).

Pulmoner hipertansiyon gelişen doğumsal kalp hastalıklı süt çocuklarında inhale NO'ün 20-80 ppm kullanımı pulmoner arter basıncını düşürmede etkilidir (34).

Kardiyo respiratuar sorunu olan hastaların inhale NO'ten yeterince faydalanmaları için NO'ü yüksek oksijen konsantrasyonunda almaları gerekir. Ancak yüksek oksijen konsantrasyonunda inhale NO verilirken toksik NO2

üretimi arttığı için NO'in verilmesi ve izleniminin dikkatli yapılması gerekir (35,36). Önerilen en yüksek NO₂ miktarı 8 saatlik süre için 5 ppm'dir. Miller ve arkadaşlarının inhale NO'in verilmesinin standardize etmek ve NO₂'in akciğer hasarı yapıcı etkisini önlemek için yaptıkları bir çalışmada NO düzeyininin 80 ppm'i aşmayacak ve oksijen konsantrasyonunun %90'ı geçmeyecek şekilde verilmesi durumunda hem etkili NO inhalasyonu sağlanmış hem de NO₂ için tehlikeli sınırlara ulaşılmadığı saptanmıştır. Çalışmanın önerdiği NO ve NO₂ değerlerinin üzerine çıkılmadığı durumda inhale NO verilmesinde herhangi bir tehlike bulunmamıştır (37-40).

SİNİR SİSTEMİNDE NİTRİK OKSİTİN ETKİLERİ

1988 yılında beyinde NO benzeri bir maddenin bulunması yeni bir nöronal medyatör olarak NO'yi gündeme getirmiştir (40). İnsan ve hayvan beyininin tüm bölgelerinde değişen miktarlarda nitrik oksit sentetaz saptanmıştır (41). Hayvan deneylerinde NO sentezinin in vivo engellenmesi öğrenme yeteneğini azalttığı için hafızanın oluşumunda NO'in rol oynadığı düşünülmektedir. NO aynı zamanda görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada rol oynuyor olabilir (5). Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, serebral iske mi ve eksitotoksik lezyonlarda NADPH diaforaz adlı enzim içeren nöronların korunduğu saptanmıştır (10-40). Bu enzim serebral kortekste nöronların %2'sinde yer almakta olup gerek MSS gerek periferik sinir sisteminde NOS enzimi ile aynı bölgelerde saptanmıştır (10-40). Hatta NOS ile NADPH diaforazın aslında aynı enzimler olduğu düşünülmektedir. Bu veriler NOS aktivitesinin nöron koruyucu özelliği olduğunu gösterir. Aslında bu durum nitrik oksit düzeyine göre değişir. Örneğin NO düşük düzeylerde beyinde faydalı, artırıcı, düzenleyici ve nöronal aktiviteyi koruyucu etkiler gösterirken yüksek düzeylerde beyin hücrelerinin tümünde öldürücü bir etki gösterir (10). NO bazı periferik sinir liflerinde iletilici veya düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir (5). Nitrik oksit sentetaz, gastro intestinal sistemde myenterik plexus, mide ve bağırsaklardaki sinir hücrelerinde yer almaktadır (10). Hipertrofik pilor stenozu olan sütçocuklarında ve akalazyalı yetişkinlerden alınan biyopsi örneklerinde pilorik ve gastroözefajial dokuda NOS eksikliği saptanmıştır. Pilor kaslarında NO lokal olarak gevşetici etkiye sahip olduğundan, yokluğunda pilor kaslarında kasılmaya neden olur (42). Tıpkı kardiyovasküler sistemde olduğu gibi gastro intestinal sistemin de fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmek için NO'ya bağımlı gevşetici tonusa ihtiyacı olduğu gerçeği yavaş yavaş gün ışığına çıkmaktadır.

Yakın zamana kadar penil ereksiyonun sağlanmasında vazodilatör polipeptit ve P maddesinin esa medyatörler olduğu düşünülmekte idi. Oysa son çalışmalarla NO'nun penil ereksiyonda esas fizyolojik medyatör olduğu ispatlanmıştır. İmpotans sorunu olan erkeklerde gliseril trinitratın penise lokal uygulanmasıyla penil ereksiyonun sağlanabilmesi bu gerçeği doğrula-

makta olup impotans tedavisinde yeni umutlar doğurmuştur (10).

İMMÜNİTE VE İNFLAMASYONDA NİTRİK OKSİT

Fehleisen adlı araştırmacı günümüzden 100 yıl önce bazı bakteriyel ürünlerin nonspesifik bir yolla kansere karşı direnci arttırdığını göstermiştir (5). Daha sonra bu fenomen makrofajların aktifleşmesine bağlanmıştır. Son çalışmalar bu nonspesifik immünitinin NOS etkinliğine bağlı olduğunu göstermiştir (5). NO'ya bağımlı nonspesifik immünite sadece retikulo-endotelial sistem (RES) değil, bunun yanında RES dışı hücrelerde de yer alır (Hepatosit, damar düz kası, damar endoteli gibi). Vücudumuzda immünolojik bir filtre gibi görev yapan akciğer ve karaciğer gibi kan akımının fazla olduğu organlarda NO'ya bağımlı nonspesifik bağışıklığın çok önemli yeri vardır. Akut ve kronik iltihapta NO'in önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NO iltihabi olay esnasında bazı proinflatuar maddelerin (eikonsoidlerin) üretimini uyarır ve siklooksijenaz 1 ve 2'nin etkilerini artırır (1). NOS inhibitörleri kullanılarak akut inflamasyonda inflamasyon derecesini azaltmak mümkündür (5). Sitokinlerce aktif hale getirilen makrofajlar tümör hücreleri, bakteri, mantar, helmint ve virusları öldürmek için NO kullanır. İltihap olayında yer alan NO'in nötrofil, makrofaj ve kan damarlarında yapıldığı düşünülmektedir.

NİTRİK OKSİDİN DİĞER ETKİLERİ

Akciğer hasarından sonra alveoler aralığa albumin sızmasını azaltır. Trombosit ve lökositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Endotelin-1 ve diğer vazodilatör ajanların akciğer damarları üzerindeki etkisini antagonize eder. DNA sentezinde yer alan ribonükleosiddi fosfat redüktaz enzimi üzerinde hız kısıtlayıcı etki yapar ve aynı zamanda gen transkripsiyonu ve post-transkripsiyon işlemini düzenler.

SONUÇLAR

Nitrik oksit homeostaz işleminde ve konak savunma mekanizmasında önemli bir medyatördür (5). NO kaynağı olarak L-Arjinin amino asidinin kullanılması aterosklerozda intimal kalınlaşmayı azaltmaktadır (5). Hipertansiyonda L-Arjinin nitrik oksit üretimini artırarak kan basıncını düşürür ve damar düz kası hücrelerinde proliferasyonu azaltır.

Pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda, süt çocuğu ve yetişkin respiratuar distress sendromunda inhale NO kullanımının sonuçları cesaret vericidir. Düşük dozlarda inhalasyonu (50-80 ppm) seçici pulmoner vazodilatasyon sağlamakta ve arteryal oksijenizasyonu artırmaktadır. NO üretiminin seçici inhalasyonu, tedavide yeni uygulama alanları açılmıştır. Bunlara akut ve kronik iltihap durumunda kullanımı, sitokin tedavisi veya şoka bağımlı hipotansiyon tedavisi örnek olarak gösterilebilir.

L-Arjinin NO yolunun keşfi sadece NO'in biyolojisini anlamamızı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda pek çok

hastalığın tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların gelişimine katkıda bulunmuştur. L-Arginin-NO yolu ürünlerinin (nitrat, nitrit, L-Sitrülin) biyolojik sıvılardaki düzeyleri bazı patolojik durumların tanınmasında ve tedavisini değerlendirmede gelecekte klinik marker olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Edwards AD. The pharmacology of inhaled Nitric oxide. Arch Dis Child 1995; 72:F127-130
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. Nature 1980; 288:373-6.
3. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric Oxide Release Accounts for the Biological Activity of Endothelium-Derived Relaxing Factor. Nature 1987; 327:524-6.
4. Palmer RM, Ashton DS, Moncada J. Vascular Endothelial Cells Synthesize Nitric Oxide from L-Arginin. Nature 1988; 333:664-6.
5. Moncada S, Higgs A. The L-Arginin Nitric Oxide Pathway. N Engl J Med 1993; 329:2002-12.
6. Nathan CF, Hibbs JB JR. Role of Nitric Oxide Synthesis in Macrophage Antimicrobial Activity. Curr Opin Immunol 1991; 3:65-70.
7. Borland CDR, Higenbottam TW. A Simultaneous Single Breath Measurement of Pulmonary Diffusing Capacity with Nitric Oxide and Carbonmonoxide. Eur Respir J 1989; 2:56-63.
8. Scott EG, Hunt WB. Silo Fillers Disease. Chest 1973; 63:701-6.
9. Miller O, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Guidelines for the Safe Administration of Inhaled Nitric Oxide. Arch Dis Child 1994; 70:f47-49.
10. Anggard E. Nitric Oxide: Mediator, Murderer and Medicine. The Lancet 1994; 343:1199-206.
11. Vane JR, Anggard E, Botting RM. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. N Engl J Med 1990; 323:27-36.
12. Cox DA, Vita JA, Tresure CB, et al. Atherosclerosis Impairs Flow Mediated Dilatation of Coronary Arteries in Human. Circulation 1989; 80:458-65.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive Detection of Endothelial Function in Children an Adults at Risk of Atherosclerosis. Lancet 1992; 340:1111-5.
14. Greenough A, Morley CJ, Robertson NRC. Acute respiratory disorders in the newborn. In: Robertson NRC, ed. Textbook of Neonatology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:432-51.
15. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, MC Murty IF. Role of Endothelium-Derived Relaxing Factor During Transition of Pulmonary Circulation at Birth. Am J Physiol 1990; 259:H1921-7.
16. Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR. Arginine Deficiency Accompanies Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Biol Neonate 1994; 66:65-70.
17. Benitz WB, Stevenson DK. Refractory Neonatal Hypoxaemia, Diagnostic Evaluation and Pharmacologic Management. Resuscitation 1988; 16:49-64.
18. Kaapa P, Kopp M, Ylikorkala O, Kouvalainen K. Prostacyclin in the Treatment of Neonatal Pulmonary Hypertension. J Pediatr 1985; 107:951-3.
19. Abu-Osba YK, Galal O, Manasra K, Rejjal A. Treatment of Severe Pulmonary Hypertension of the Newborn with Magnesium Sulphate. Arch Dis Child 1992; 67:31-5.
20. Ryan AC, Finer NN, Barrington KJ. Effects of Magnesium Sulfate and Nitric Oxide in Pulmonary Hypertension Induced by Hypoxia in Newborn Piglets. Arch Dis Child 1994; 71:F151-5.
21. Mupanemunda RH, Edwards AD. Treatment of Newborn Infants With Inhaled NO. Arch Dis Child 1995; 72:F131-4.
22. Frostell C, Frattacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide. A Selective Pulmonary Vasodilator Reversing Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. Circulation 1991; 83:2038-47.
23. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide for the Adult Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 1993; 328:399-405.
24. Abman SH, Griebel JL, Parken DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Effects of Inhaled Nitric Oxide in Children with Severe Hypoxemic Respiratory Failure. J Pediatr 1994; 124:881-8.
25. Pepke-Zabe J, Higenbottam TW, Dinhzuan AT, Stone D, Walwork J. Inhaled Nitric Oxide Causes Selective Pulmonary Vasodilation in Patients With Pulmonary Hypertension. Lancet 1991; 338:1173-4.
26. Frostell CG, Blomquist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WN. Inhaled Nitric Oxide Selectively Reverses Human Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Without Causing Systemic Vasodilation. Anesthesiology 1993; 78:427-35.
27. Kinsella JP, Abman SH. Methaemoglobin During Nitric Oxide Therapy With High Frequency Ventilation. Lancet 1993; 342:615.
28. Jones ODH, Shore DF, Rigloy ML. The use of Tolazoline Hydrochloride as a Pulmonary Vasodilation in Potentially Fatal Episodes of Pulmonary Vasoconstriction after Cardiac Surgery in Children. Circulation 1981; 64(Suppl II):134-9.
29. Hopkins RA, Bull C, Hawonh SG, De Laval MR, Stark J. Pulmonary Hypertensive Crises Following Surgery for Congenital Heart Defects in Young Children. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5:628-34.
30. Schranz D, Zepp F, Iversen J, Wippenman C, Huth R, Zimmen B, et al. Effects of Tolazoline and Prostacyclin on Pulmonary Hypertension in Infants after Cardiac Surgery. Crit Care Med 1992; 1420:1243-9.
31. Wessel DL, Adatia J, Thompson J, Kulih TJ. Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Pulmonary Hypertension before and after Cardio Pulmonary Bypass (CPB). Circulation 1992; 86(Suppl):776A.
32. Schranz D, Huth R, Wippermann C, Ritzerfelds S, Schmitt FS, Delent H. Nitric Oxide and Prostacyclin Lower Suprasystemic Pulmonary Hypertension after Cardio Pulmonary Bypass. Eur J Pediatr 1993; 152:793-6.
33. Sellden H, Winbery P, Gustafsson LE, Lundell B, Book K, Frestell CG. Inhalation of Nitric Oxide Reduced Pulmonary Hypertension after Cardiac Surgery in 3.2 kg Infant. Anesthesiology 1993; 78:577-80.
34. Roberts JDJ, Lang P, Bigertello LM, Clahakes GJ, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide in Congenital Heart Disease. Circulation 1993; 87:447-53.
35. Foubert L, Fleming B, Latimer R, et al. Safety Guidelines for Use of Nitric Oxide. Lancet 1992; 339:1615-6.
36. Bauchet M, Renaudin V. Safety Requirements for Use of Inhaled Nitric Oxide in Neonates. Lancet 1993; 341:968-9.

- 37.Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-Dose Inhalational Nitric Oxide in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Lancet* 1992; 340:1545.
- 38.Miller OI, James J, Elliott MJ. Intra-operative Use of Inhaled Low Dose Nitric Oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:550-1.
- 39.Haydar A, Malhere T, Mauriat P, et al. Inhaled Nitric Oxide for Postoperative Pulmonary Hypertension in Patients with Congenital Heart Disease. *Lancet* 1992; 340:1545.
- 40.Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rauge JC, Pretne R, Friedli B. Relief of Severe Pulmonary Hypertension after Clousure of a Large Ventricular Septal Defect Using Low Dose Inhaled Nitric Oxide Synthase Indicating a Neural Role for Nitric Oxide. *Nature* 1990; 347:768-70.
- 42.Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De laet MH. Nitric Oxide Synthase Activity in Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327:511-5.