

Nitrik Oksit'in Egzersiz Ve Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Gülizar ATMACA¹, Selva MERT²

ÖZET

Bu makalede, nitrik oksidin egzersiz ve solunum sistemi üzerindeki etkileri gözden geçirilmiştir.

Nitrik oksit bir hücre içi haberci molekül olup, çok kısa bir yaşam süresine sahiptir. Nitrik oksit sentaz medulla ve pons solunum alanlarında bulunur ve nitrik oksit beyin sapı solunum nukleuslarında eksitator bir rol oynar.

İskelet kasında nitrik oksit sentaz tip I (beyin NOS) çoğunlukla tip II liflerin kas membranlarına lokalize olup, kas nitrik oksit sentaz aktivitesi büyük ölçüde bNOS aktivitesi tarafından belirlenir.

Nitrik oksit akciğerlerde ve üst hava yollarında endojen olarak oluşturulur. Egzersiz hem plazma hem de ekspirasyon havasında nitrik oksit oluşumunda bir artışa yol açar.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, Egzersiz, Solunum sistemi

SUMMARY

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ON EXERCISE AND THE RESPIRATORY SYSTEM

In this review, effects of nitric oxide on exercise and the respiratory system have been reviewed.

Nitric oxide is an intracellular messenger molecule and has a very short life-span. Nitric oxide synthase is present in medullary and pontine respiratory regions and nitric oxide plays an excitatory role in the respiratory brain stem nuclei.

Nitric oxide synthase type I (brain NOS) is localized to muscle membranes of mainly type II fibers in skeletal muscle and muscle nitric oxide synthase activity is largely determined by brain NOS activity.

Nitric oxide is endogenously produced in the lungs and upper airways. Exercise leads to an increase in the formation of nitric oxide in both plasma and exhaled air.

Key words: Nitric oxide, Exercise, The respiratory system

GİRİŞ

1987 yılından günümüze kadar nitrik oksit (NO) ile ilgili binlerce makale yayınlanmış olmasına rağmen, hala NO'ye dair bilinmeyen pek çok şey vardır. Bir çok fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalarda etkin bir rol oynayan NO'ye ilişkin çalışmalar son yıllarda daha da yoğunlaşmıştır. Bu derlemede NO ve NOS (nitrik oksit sentaz)'ın egzersiz ve solunum sistemi üzerindeki etkisinden söz edilmiştir.

NİTRİK OKSİT ve NİTRİK OKSİT SENTAZ

Endotelden türeyen gevşetici faktör de denen NO, NOS enzimi etkisiyle L-argininden sentezlenir. NO yüksüz olup membranlardan kolayca diffüze olabilen ideal bir haberci (messenger) moleküldür. Memeli hücreleri tarafından oluşturulan NO vazodilatator ve nörotransmitter bir bioregulator olarak kabul edilmektedir (1-7). NO sentezi FAD, FMN, NADPH, tetrahidrobiopterin ve hem dahil çeşitli kofaktörler arasında elektron transferini içerir.

NO oluşturmak için O₂'den gelen bir atom oksijen argininden gelen terminal guanidin nitrojeni ile bağlanır (3,4).

NO'nin en iyi karakterize edilen reseptörü bir hem grubu veya bir demir sülfür kompleksi gibi belirli proteinlerde bulunan demirdir. NO bazı etkilerini demir ihtiva eden enzimlere bağlanıp enzimleri aktive veya inaktive ederek gösterir. Örneğin: NO guanilat siklazın hem grubundaki demire bağlandığı zaman enzim aktive olur ve cGMP artışı diğer hücreyel olayları aktive eder (3). NO sentezinde NADPH'ya gereksinim olup, NADPH diaphoraz NOS'ın kendisidir. Beyinde sentezlenen NO diğer transmitterlerden farklı olarak gaz formunda olup, hücre zarını rahatça geçer. Oldukça reaktif, yarı ömrü 2-30 sn arasında olan NO, sinyal iletildikten sonra spontan olarak nitrite dönüşür (3,4,6).

NOS, L-argininin NO ve L-sitrülline NADPH bağımlı dönüşümünü katalizleyen, flavin ve hem içeren bir enzimdir.

¹: Yrd.Doç.Dr Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

²: Arş.Gör.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

NOS genellikle yapısal ve uyarılabilir diye iki gruba ayrılır. ama bazı yayınlarda tip I, II, III diye üç ayrı izoform olarak ifade edilmektedir. buna göre tip I beyin hücrelerinde bulunan yapısal form, tip II sitokinle uyarılabilen form ve tip III endotelial hücrelerde bulunan yapısal formdur (3,4,8)

NOS'ın yapısal formu reseptör veya fiziksel uyarıya cevap olarak kısa aralıklarda düşük miktarda NO serbestletir. Uyarılabilir formu ise çoğunlukla inflamatuvar hücrelerde endotoksin ya da sitokinlere yanıt olarak uzun sürelerde ve büyük miktarda NO oluşturur (3,9,10). Ayrıca NOS enzimi izoformları üzerinde kalmodulin, FMN, FAD, NADPH bağlanma yerleri ve cAMP bağımlı protein kinazla fosforilasyon yeri belirlenmiştir (3, 11-13)

Splanknik alandan arginin alımı net de nova arginin sentezinin regülasyonu açısından önemli olup, aminoasit metabolizmasının absorptif fazı esnasında argininin bir kısmı splanknik bölge tarafından alınıp, nitrik okside çevrilir (10). Sağlıklı insanlara argininsiz diyet verilince plazma arginin konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir. ama argininin diyetten kısa süreli olarak çıkartılmasının bütün vücutta NO sentez hızını değiştirmedeği bildirilmiştir (14).

Birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayda önemli bir mediatör olan NO'nin plazma düzeyinde birçok faktör değişiklik yapabilir. örneğin yaşlanma ile NO yapımı azalır (15), termal hasar sonrası plazma NO düzeyinde bir artış görülür (16), kronik renal yetmezlikte NO yapımı azalır (17). Hatta endotoksik şok esnasında görülen sistemik hipotansiyon aşırı NO oluşumuna bağlanmıştır (3,18).

Ayrıca, NO ile endotelin arasında karşılıklı etkileşim olduğu bilinmektedir. Endothelin damar endotel hücrelerinden salınan güçlü bir pressör maddedir. NO'nin preproendotelin sentezini inhibe ederek ET-1 salınımını baskıladı. buna karşın ET-1'in endotelial ET_B reseptör aktivasyonu yolu ile NO oluşumunu uyardığı bilinmektedir (18,19). Kısaca, endogen NO biyolojik olaylara karışan çok amaçlı haberci (messenger) bir molekül olup, GIS düz kası, safra kesesi düz kası ve damar düz kasında gevşeme; beyinde nörotransmitter işlevi, makrofajların sitotoksik

işlevi gibi bir çok fizyolojik ve fizyopatolojik işlevlere katılmaktadır (3,5,20-29).

İSKELET KASINDA NİTRİK OKSİT VE NOS'IN İŞLEVİ

Vücutun yaklaşık %40'ı iskelet kası olup, üç tip iskelet kası vardır: tip I yavaş oksidatif (kırmızı) lifler, tip II-A hızlı glikolitik (beyaz) lifler ve tip II-B hızlı oksidatif (kırmızı) lifler. Vücutun her kası hızlı ve yavaş liflerin bir karışımından oluşmuştur. Hızlı kaslar daha çok hızlı lifler ve az oranda yavaş liflerden, yavaş ama uzun süre kasılabilen kaslar ise başlıca yavaş liflerden oluşmuştur (4,6,10).

Endotelial NOS (eNOS) bulunan kaslarda süksinat dehidrogenazın bol olduğu ve çizgili kasların oksidatif kapasitesi ile eNOS aktivitesi arasında bir paralellik olduğu ifade edilmiştir. Son çalışmalarda brainNOS'ın (bNOS) iskelet kası glikolitik liflerin membranında (tip II lifler) bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca eNOS'ın sarkoplazmaya difüzyonunun bNOS'dan daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (8,30). Kas lifi kompozisyonu NOS aktivitesi için önemlidir ve NOS aktivitesi tip-II liflerin oranına bağlıdır. Bununla birlikte NOS aktivitesi sadece lif tipine bağlı değildir, henüz tam olarak açıklanamamış bazı başka faktörlere de bağlıdır (8).

NO'nin iskelet kası, kalp kası, hepatosit ve damar düz kas hücresinde mitokondrial sitokrom-C oksidazı inhibe ederek mitokondrial solunumu deprese ettiği ve hücre içi ATP azalmasına, ADP, AMP, guanozin 5'- difosfat ve fosfat artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kas bNOS proteininin distrofin (dystrophin) kompleksi ile etkileştiği, distrofin kompleksinin eksik olduğu distofik kaslarda bNOS'un sarkoplazmaya bağlanmadığı ileri sürülmüştür (8). Kasta NOS aktivitesi inhibe edilince bazal glikoz transportunun azaldığı, ayrıca NO'nin cGMP bağımlı ve cGMP bağımsız olaylarla kas kasılma gücünü düzenlediği bildirilmiştir (8,30).

Kas hücrelerinde Ca⁺⁺ bağımlı iki proteinaz (mu-calpain: mikromolar Ca⁺⁺ gerektiren proteinaz ve m-calpain: milimolar Ca⁺⁺ gerektiren proteinaz) ve bunların protein inhibitörü olan calpastatin bulunmaktadır. Kas hücresinde mitokondriler ve nukleus hem calpain hem de calpastatin iltiva eder ve ayrıca çok az oranda calpain ve calpastatin sitoplazmik intermiyofibriller boşlukta da bulunur (31,32).

Calpainler ve calpastatin bir hücre içi Ca^{++} bağımlı proteaz/inhibitör sistem oluşturur ve calpainlerin proteolitik aktivitesi öncelikle calpain ve calpastatin arasındaki etkileşimle kontrol edilir (32).

Calpain ve calpastatinin çok nukleuslu kas hücrelerinde myoblast diferansiyasyonu ve füzyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (33). Calpainle oluşan proteolizisin myoblast füzyonunda bir rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca calpastatinin hücre membranı füzyonunda bir rol oynadığı, calpastatin düzeyinin belirli büyüme ve farklılaşma faktörleri tarafından ayarlandığı ve onun devamlı bulunmasının myoblast füzyonunda inhibisyona yol açtığı bildirilmiş ve ayrıca calpastatinin postmortem proteolizis kapsamını ve hızını inhibe ettiği ifade edilmiştir (33,34). Michetti ve ark. bir NO donörü olan Na^+ - Nitroprussidin iskelet kasında m-calpainin proteolitik aktivitesini nötral pH'da hemen hemen tamamen inaktive ettiğini bildirmiş ve NO'nun proteaz izoformlarını etkileyerek fizyolojik veya patolojik koşullarda kas m-calpain aktivitesinde düzenleyici bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (35).

NİTRİK OKSİT'in egzersizle ilişkisi

Egzersiz kas aktivitesi sırasında vücut metabolizmasının ve ısısının çok arttığı, kardiovasküler sistem ve solunum fonksiyonunun en üst düzeye çıktığı bir işlemdir. Dayanıklılık antrenmanlarında vücudun iç dokularında çok büyük oranda ısı meydana gelir ve vücut ısısı 40 °C'ye kadar çıkabilir. Ayrıca büyük oranda terleme ile sıvı-elektrolit kaybı olur (4,6, 36)

Kronik egzersiz sırasında tip-I NOS proteini, glukoz transportunu etkileyen GLUT-4 ve hexokinaz II gibi proteinlerde artış görülmektedir (31). İskelet kasında NOS proteini artışı metabolik hızdaki artışa bağlı olabilir. İn vitro bir çalışmada kas aktivitesinin artışı ile NO salınımı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (8,30). Balon ve ark. yaptığı bir çalışmada sıçanlara yaptırılan kronik treadmill egzersizin soleus kasında tip I ve tip III NOS ekspresyonunu artırdığı belirlenmiş ve egzersiz aracılı glukoz transportunda NO'nun rolünün önemi vurgulanmıştır (30).

Fizik egzersiz sırasında kardiyak output artar ve kan egzersize katılan kaslara yöneltilir. Kas kan akımının artması sonucu sürtünme etkisi ile endogen NO oluşumu artar. NO yapımı

egzersiz süresi ile ilgili olabilir. Düzenli fizik egzersiz endotelial NO geninin up regülasyonuna neden olur (4,6,37). Ayrıca egzersiz sırasında tip III NOS'ın aort endotel hücresinde arttığı bilinmektedir (30). Akut egzersizde akım nedeniyle oluşan vazodilatasyon NO aracılığı ile sağlanmakta (38) olup, normal koşullar altında NO'nun in vivo iskelet kası vasküler tonüsünün regülasyonunda da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (8). Jungerstein ve ark. yaptığı bir çalışmada atletik grupta non-atletik gruba göre dinlenimdeki plazma nitrat düzeyleri yüksek bulunmuştur. Nitratın üriner atılımının ise egzersiz düzeyi ile değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca bir kez egzersizle NO oluşumunda akut artış olduğu bulunmuş ve istirahatte NO oluşumu ile fiziksel zindeliğin birbiri ile pozitif olarak bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (37).

Ekshale NO atılımının egzersiz şiddeti ile orantılı olarak arttığı ve dinlenime geçince hızla azaldığı saptanmıştır. Ayrıca egzersiz esnasında ekshale NO atılımının O_2 tüketimi, CO_2 yapımı, dakika ventilasyon ve kalp hızı ile korele olduğu bildirilmiştir. Egzersiz esnasında ekshale NO atılımının aerobik metabolizmanın büyüklüğü ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin cinsiyet farklılığı veya fiziksel antreman farklılığından etkilenmediği ifade edilmektedir (9, 39).

Egzersiz vücut temperaturünde bir artış oluşturur ve terleme hızı ile vücut temperaturü arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Vücut ısınmasına yanıt olarak termoreglatuar vazodilatasyonun nörojenik kontrolünde NO'nun temel rolü oynadığı ve ayrıca önemli bir termojenik organ olan kahverengi yağ dokusunda Norepinefrin ile oluşan kan akımı artışını L-NAME'in inhibe ettiği bildirilmiştir. Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda ise, NOS'ın non-spesifik inhibisyonunun egzersiz esnasında terleme hızını azalttığı ve vücut ısısını artırdığı saptanmıştır (4,6,36,40).

NİTRİK OKSİT'İN SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİSİ

Fizyolojik koşullar altında sağlıklı deneklerde ekshale NO atılımının kökeni ve fizyolojik önemi hakkında bilinenler azdır. Hayvan ve insan çalışmalarında ekspirasyon havasında NO'nun devamlı bulunduğu gösterilmiştir. Ekspirasyon havasında NO artışı egzersiz, asthma, bronşektazi, solunum yolu enfeksiyonu ve hepatopulmoner sendromlu hastalarda, NO azalması ise sigara içenlerde ve hipertansiyonlu kişilerde bildirilmiştir (9,41-44).

İnsanlarda nazal pasaj ve farinksde yüksek konsantrasyonda NO belirlenmiş olup (30-1000 ppb), akciğerde ise sadece yaklaşık 6 ppb NO bulunur. Ayrıca akciğerler yüksek bir NO difüzyon kapasitesine sahiptir ve akciğerde oluşan NO önemli ölçüde pulmoner kapiller kana taşınır. Akciğerlerde hava yolu epiteli, endotel düz kas hücresi, non-adrenerjik non-kolinerjik nöron, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinde, NOS izoenzimleri aracılığı ile L-argininin L-sitrüllüne dönüşümü sırasında NO oluşur (45). Egzersiz, asthma ve akut akciğer zedelenmesi gibi inflamatuvar hastalıklarda ekshale NO artışı, akciğerde NO yapımında bir artış olarak yorumlanır (41).

NOS'ın her iki sınıfı insanların üst hava yolları ve akciğerlerinde belirlenmiştir. NOS'ın uyarılabilir formu akciğerde oluşan NO host savunma reaksiyonu ve pulmoner hastalık fizyopatolojisinde anahtar bir rol oynar. NOS'ın yapısal formundan oluşan NO ise çoğunlukla pulmoner arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde, hava yolu non-adrenerjik non-kolinerjik inhibitör nöronlarda ve epiteliyal hücrelerde bulunur. Güçlü bir vazodilatatör olan NO bronşiyal ve vasküler düz kas gevşemesi yapar (9).

NO pulmoner ve sistemik vasküler yatakta güçlü düz kas gevşetici özelliklere sahip lipofilik bir gazdır ve normal vasküler tonusun devam ettirilmesinde önemli bir rol oynar. Eksogen NO normal pulmoner vasküler yatak üzerinde etkili değildir, hipoksi ve diğer bazı patolojik koşullarda daralmış vasküler yatak üzerinde etkilidir. NOS inhibisyonu istirahatte ve egzersizde pulmoner vasküler tonusu artırır, ama NO inhalasyonu istirahatte pulmoner vasküler tonusu azaltmaz ya da egzersizle pulmoner vasküler dirençteki olağan azalmayı artırmaz. NO'ın β -adrenerjik reseptör agonistleriyle oluşan vazodilatasyonda da bir rol oynayabileceğini düşünen Charan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NO ve β -adrenerjik reseptör agonistleri arasındaki etkileşim incelenmiş ve bronşiyal dolaşımda adenosin 3',5'- siklik monofosfat ve guanozin 3',5'- siklik monofosfat aracılı vazodilatasyon arasında yakın bir etkileşim olduğu ileri sürülmüştür (46,47).

NO periferik ve MSS' de önemli bir biyolojik messengerdir. NO beyinde cGMP düzeyini artırarak nörotransmitter görevi yapar. NOS medüller ve pontin respiratuvar bölgelerde gösterilmiş olup, NO'ın solunumun kimyasal kontrolü üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir.

NO'ın beyin sapsi solunum nukleuslarında eksitatör bir rol oynadığı, Karotid cisimlerde ise inhibitör transmitter olarak etki ettiği bildirilmiştir. Ayrıca hiperkapniye normal serebrovasküler vazodilatatör cevap oluşması NO oluşmasına bağlıdır (29,48,49).

Solunumun temel kası diyafragmadır. NO'ın diyafragma kasılma hızı ve güç oluşumu üzerinde de etkisi vardır. Morrison ve ark. NOS inhibitörü olan L-NNA'nın sıçan diyafragmasında güç oluşumu ve maksimum kasılma hızını azalttığını ve endojen NO'ın aktif kasılma esnasında optimal miyoflament fonksiyonu için gerekli olduğunu bildirmişlerdir (4,6,50).

Pulmoner damarlarda en az 2 tip purinoreseptör (P_{2x} ve P_{2y}) ve 2 tip adenosin purinoreseptör (A_1 ve A_2) tanımlanmıştır. P_{2x} reseptörlerinin aktivasyonu düz kasta kasılmaya, P_{2y} reseptör aktivasyonu ise NO salınımına ve dilatasyona neden olur. Yapılan çalışmalarda pulmoner damarların ara dallarında ATP stimülasyonu ile NO aracılı vazodilatasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sıçan akciğerinin ATP, hipoksi ve L-NNA'ya cevabının primer olarak küçük arterlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (51).

Sepsis çeşitli sitokinler ve aktive lökositler aracılığı ile oluşan sistemik inflamatuvar bir yanıtta kaynaklanır. Sepsiste oluşan sistemik vazodilatatör yanıtta karşın, genellikle potent vazokonstriktörlerin salınımıyla pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon oluşur. Sepsiste bu pulmoner vazokonstriksiyona karşın hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun azaldığı ve hipoksik vazokonstriktif cevabın kaybı nedeniyle VA/Q oranı arttığı halde pulmoner oksijenasyonun azaldığı bildirilmiştir (52-54). Deneysel çalışmalarda inhale NO tedavisinin pulmoner hipoksik vazokonstriksiyonu düzelttiği (39), sepsisle oluşan pulmoner disfonksiyonu düzeltip hem gerçek şant hem de yüksek VA/Q alanlarını azaltarak pulmoner ödemi azalttığı, VA/Q yetmezliğini giderdiği (54) ve duman inhalasyonunu takiben oluşan VA/Q yetersizliğini düzelttiği (55) gösterilmiştir. Deneysel akut respiratuvar distres sendrom oluşturulan bir hayvan çalışmasında ise intratrakeal surfaktanla birlikte inhale NO tedavisinin dinamik kompliansta, respiratuvar dirençte, FRC'de ve PaO₂'de belirgin iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (56).

Yüksek irtifa pulmoner ödem gelişiminin altında yatan neden hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur. Fallon ve ark. yaptığı bir çalışmada sıçanlarda sarmısağın akut hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiği, ayrıca sarmısağın hem endoteli sağlam hem de endoteli çıkarılmış pulmoner arter halkalarında doza bağlı vazodilastasyona neden olduğu bildirilmiştir. Sarmısağın endotelial NOS aktivasyonu sonucu pulmoner vasküler tonusu azaltıcı etkisi olduğu ve yüksek irtifaya uyumda faydalı olacağı ileri sürülmüştür (4,6,57).

Bronşiyal asthma patogenezinde temel olay kronik eozinofilik inflamasyondur ve hava yolu inflamasyonunun bir göstergesi olan NO'nin çeşitli sitokinlerle etkileşerek asthma patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Asthmalı hastalarda alt solunum yollarından kaynaklanan NO yapımının artması sonucu ekshale havadaki

NO konsantrasyonu iki-üç kat artar (58-61). Çelik ve ark. yaptığı bir çalışmada bronşiyal asthmalı hastalarda inhale steroidlerin NO üzerine etkisi araştırılmıştır. Bronşiyal asthmalı hastalarda serumda total NO ve nitrit düzeyi yüksek bulunmuş ve inhale steroid tedavisi ile asthmalılarda bronko alveoler lavajda NO düzeyinin anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir. NO düzeyinin saptanmasının antiinflamatuvar ilaçların etkinliğini göstermede ve steroide dirençli asthma olgularını belirlemede faydalı olacağı ileri sürülmüştür (60). Türkteş ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise inhale kortikosteroidlerin uyarılabilir NOS oluşumunu bloke ederek asthmatik hastaların ekshale havasındaki NO'yi azalttığı ve bu azalmanın klinik iyileşme ile paralel olduğu bildirilmiştir(61).

KAYNAKLAR

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor: *Nature* 1987;327(6122):524-526.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84(24):9265-9269.
3. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Synder SH.: Nitric oxide: A physiologic messenger: *Ann Intern. Med.* 1994;120:227-237.
4. Ganong WF: *Tıbbi Fizyoloji*. 17. Baskı. Barış Kitabevi/ Ankara 1996: 591,724-735
5. Kmon NS, Lee SH, Choi CS, Kho T and Lee HS: Nitric oxide generation from streptozotocin: *Faseb J.* 1994 :8:529-533.
6. Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*. ninth edition. W.B.Saunders Company. 1996:203-204,573-574.
7. Baynes J and Dominiczak MH: *Medical Biochemistry* : 1999 :London: 57-58.
8. Hussain SNA, EL-Dwairi Q, Abdul-Hussain MN, and Sakkal D: Expression of nitric oxide synthase isoforms in normal ventilatory and Limb muscles: *J. Appl. Physiol* 1997;83(2):348-353.
9. Chirpaz-Oddou MF, Favre-Juvin A, Flore P, Etteradossi J, Delaire M, et al: Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise: *J. Appl. Physiol* 1997;82(4): 1311-1318.
10. Castillo L, Chapman TE, Yu YM, Ajami A, Burke JF and Young UR: Dietary arginine up take by the splanchnic region in adult humans: *Am. J. Physiol* 1993;265(28):E 532-E539.
11. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Synder SH: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase: *Nature.* 1991 : 351 (6329): 714-718
12. Bredt DS, Ferris CD, Synder SH: Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C, and calcium/calmodulin protein kinase: identification of flavin and calmodulin binding sites: *J. Biol. Chem.* 1992: 267(16):10976-10981
13. White KA, Marletta MA: Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein: *Biochemistry.* 1992 :31(29):6627-6631.
14. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, Chapman TE, De Rojas-Walker TC, Tannebaum SR, et al : Plasma arginine, citrulline, and ornithine kinetics in adults with observations on nitric oxide synthesis: *Am. J. Physiol* 1995;268(31): E 360-E367.
15. Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ, Bacon EE, Wesley AJ, Kruckeberg WC: Changes in nitric oxide precursor, L-arginine and metabolites, nitrate and nitrite, with aging: *Life. Sci.* 1994;55(24): 1895-1902

16. do Rosario Caneira da Silva M, Mota Filipe H, Pinto RM, Salaverria Timoteode C, Godinho de Mates MM, Corderio Ferreira A, et al: Nitric oxide and human thermal injury short term outcome: *Burns* 1998;24(3): 207-212
17. Blum M, Yachnin T, Wollman Y, Chernihousky T, Peer G, Grosskopf I, Kaplan E., et al: Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure:*Nephron* 1998: 79(3): 265-8
18. Ahlborg G. And Lundberg JM: Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans: *J. Appl. Physiol.* 1997;82(5): 1593-1600
19. Bolu E, Özata M, Azal Ö, Çorakçı A, Gündoğan MA: Endotelin: *Ulusal End.Der.* 1993;3 (4): 415-423
20. Marletta MA: Nitric oxide: biosynthesis and biological significance: *Trends. Biochem. Sci.* 1989 :14(12):488-492.
21. Hausken T. and Berstad A: Effect of glyceryl trinitrate on antral motility and symptoms in patients with functional dyspepsia: *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 23-28.
22. Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M, et al : The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor function in humans: *Gastroenterology* 1995 :109: 1241-1248.
23. Fiorucci S, Distrutti E, Quintieri A, Sarpi L, Spirchez Z, et al : L- arginine/nitric oxide pathway modulates gastric motility and gallbladder emptying induced by erythromycin and liquid meal in humans: *Dig. Dis. Sci.* 1995 :40 (6):1365-1371
24. Rodriguez- Membrilla A, Martinez V, Jimenez M, Gonalons E, Vergara P: Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating myoelectric complex cycle ? : *Am. J. Physiol.* 1995 :268 (2pt1):G207-G214.
25. Maczka M, Thor P, Bilski J, Konturek SJ: Nitric oxide and the interrelation between intestinal motility and pancreatic secretion in fasted and fed dogs: *J. of Physiol. And Pharma.* 1994 :45(2):285-298
26. Luman W, Ardill JE, Armstong E, Smith GD, Brett L, et al: Nitric oxide and gallbladder motor function: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998;12(5):425-432.
27. Nomura M, Nakaya Y, Nada T, Endo J, Kondo Y, et al : Effects of intravenous administration of L-arginine on autonomic nervous activities. Analysis of heart rate variability: *Jpn. Herat J.* 1998;39(3):331-338.
28. Matsumura K, Tsuchihashi T, Kagiya S, Abe I, Fujishima M: Role of nitric oxide in the nucleus of the solitary tract of rats: *Brain Res.* 1998;798(1-2):232-238.
29. Ocağcıoğlu B, and Yavuzer S: Learning and nitric oxide : *J. of Ankara Med. School :* 1997 :17(2):69-72.
30. Balon TW, Nadler JL: Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle: *J. Appl. Physiol.*1997: 82(1): 359-369.
31. Kumamoto T, Kleese WC, Cong JY, Goll DE, Pierce PR Allen RE: Localization of the Ca⁺⁺ -dependent proteinases and their inhibitor in normal, fasted and denervated rat skeletal muscle: *Anat. Rec.* 1992: 232(1): 60-70.
32. Prigge JT, Kirkpatrick-Keller DC, Killefer J.: Isolation and characterization of a calpain activator in chicken skeletal muscle: *Pault Sci* 1998: 77(9): 1412-1416.
33. Barnoy S, Glaser T, Kosover NS: Calpain and calpastatin in myoblast differentiation and fusion: Effects of inhibitors: *Biochim.Biophys.Acta* 1997:1358(2): 181-188.
34. Geesink GH, Koohmaraie M: Postmortem proteolysis and calpain/calpastatin activity in callipyge and normal lamb biceps femoris during extended postmartem storage: *J.Anim.Sci* 1999: 77(6): 1490-1501.
35. Michetti M, Salamino F, Melloni E, Pontremoli S: Reversible inactivation of calpain isoforms by nitric oxide: *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1995;207(3):1009-1014.
36. Taylor WF, Bishop VS: A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation : *Am. J. Physiol.* 1993;264(5pt2):H1355-H1359.
37. Jungersten L, Ambring A, Wall B And Wennmalm A.: Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans: *J. Appl. Physiol* 1997;82(3).760-764.
38. Lash JM And Bohlen HG: Time-and order-dependent changes in functional and NO-mediated dilation during exercise training: *J. Appl. Physiol.* 1997;82(2) 460-468.
39. Iwamoto J, Pendergast DR, Suzuki H, Krasney JA: Effect of graded exercise on nitric oxide in expired air in humans:*Respir. Physiol.* 1994;97(3):333-345.

40. Mills PC, Marlin DJ, Scott CM, Smith WC: Nitric oxide and thermoregulation during exercises in the horse: *J. Appl. Physiol* 1997; 82(4):1035-1039.
41. Hyde RW, Geigel EJ, Olszowka AJ, Krasney JA, Foster II RE, Tell MJD, et al. Determination of production of nitric oxide by lower airways of humans- theory: *J. Appl. Physiol.* 1997; 82(4): 1290-1296.
42. Bauer JA, Wald JA, Doran S, Soda D: Endogenous nitric oxide in expired air: effects of acute exercise in humans: *Life. Sci.* 1994;55(24):1903-1909.
43. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S: Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991;181(2):852-857.
44. Schilling J, Holzer P, Guggenbach M, Gyurech D, Marathia K, Geroulanos S: Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives: *Eur. Respir. J.* 1994; 7(3): 467-471.
45. Erel Ö, Koçyiğit A, Bulut V, Seyrek A, Avcı Ş: Sıtmalı hastalarda demir metabolizmasının oksidatif etkiye yönelik değişikliği ve nitrik oksit düzeyi: *Fırat Tıp Der.* 1998;1(5):303-307.
46. Koizumi T, Gupta R, Banerjee M, Newman JH: Changes in pulmonary vascular tone during exercise. Effects of nitric oxide (NO) synthase inhibition, L- arginine infusion, and NO inhalation: *J. Clin. Invest.* 1994; 94(6): 2275-2282.
47. Charan NB, Johnson SR, Lakshminarayan S, Thompson WH and Carvalho P: Nitric oxide and β adrenergic agonist- induced bronchial arterial vasodilation: *J. Appl. Physiol* 1997; 82 (2): 686-692.
48. Teppema L, Berkenbosch A And Olievier C: Effect of N^w- nitro-L- arginine on ventilatory response to hypercapnia in anesthetized cats: *J. Appl. Physiol.* 1997;82(1):292-297
49. Garthwaite J: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system: *Trends. Neurosci.* 1991;14(2):60-67.
50. Morrison RJ, Miller CC, Reid MB: Nitric oxide effects on shortening velocity and power production in the rat diaphragm: *J. Appl. Physiol.* 1996;80(3):1065-1069.
51. Hakim TS, Ferrario L, Freedman JC, Carlin RE and Comporesi EM: Segmental pulmonary vascular responses to ATP in rat lungs: role of nitric oxide: *J. Appl. Physiol* 1997; 82(3): 852-858.
52. Ogura H, Offner PJ, Saitoh D, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA, et al: The pulmonary effects of nitric oxide synthase inhibition following endotoxemia in a swine model: *Arch. Surg.* 1994; 229: 1233-1239.
53. Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA: Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model: *Surgery* 1994;116 (2): 313-321.
54. Cioffi WG, Ogura H: Inhaled nitric oxide in acute lung disease: *New. Horiz.* 1995; 3(1): 73-85.
55. Ogura H, Saitoh D, Johnson AA, Mason AD, Pruitt BA, Cioffi WG: The effects of inhaled nitric oxide on pulmonary ventilation - perfusion matching following smoke inhalation injury: *J. Trauma* 1994; 37(6): 893-898.
56. Zhu GF, Sun B, Niu SF, Cai YY, Lin K, Lindwal R, et al: Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid induced acute respiratory distress syndrome: *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998;158(2): 437-443.
57. Fallon MB, Abrams GA, Abdel-Razek TA, Dai J, Chen SJ, Chen YF, et al: Garlic prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats: *Am. J. Physiol* 1998;275:L 283-L 287.
58. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM: Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics: *Eur. Respir. J.* 1993;6(9):1368-1370.
59. Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ: Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract: *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996; 153(6pt1):1773-1780.
60. Çelik N, Yılmaz T, Gümüştas K, Göylüsün V, Tutluoğlu B: Hafif intermittant Astmada Periferik Kan ve Bronkoalveolar Lavajda NO düzeyi ve inhaler steroidlerin etkisi: *PTT Hastanesi Tıp Dergisi:* 1998;20(2):80-86
61. Türkteş H, Levent E, Oğuzülgen İK, Erbaş D: Effects of inhaled budesnide and nedocromil sodium on exhaled nitric oxide levels in mild asthmatic patients : *Gazi Medi. J.* 1998;9:167-171.