

Endotel Fonksiyonları ve Hastalıklardaki Rolü

ENDOTHELIAL FUNCTIONS AND ITS ROLE IN THE DISEASES

Yavuz BAYKAL*, Gülsüm ÖZET**, Fikri KOCABALKAN***

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

** Dr.,Ankara Numune Hastanesi,

*** Prof.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD, ANKARA

Endotel damar ve organ fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı gibi dolaşan hücrelerin ve mediatörlerin aktivitesini de düzenler. Endotel lokalizasyonu itibari ile sinyal oluşumu için önemli bir özelliği sahip olup çevre dokulara ve hücrelere uyarı iletimi de sağlar. Endotel bir taraftan koruyucu rol üstlenirken diğer taraftan damar duvarının normal fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesini de sağlar. Endotel hücre tabakası bir taraftan kontraktiletiyi inhibe ederken diğer taraftan vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını önler. Endotel hem koagülasyonu inhibe eder hem de lumende oluşan pıhtının çözülmesini (fibrinolizis) sağlar. Aynı zamanda önemli bir anti inflamatuvar role sahip olup damarların iç yüzeyine ve damar dışına inflamatuvar hücrelerin adezyonunu ve migrasyonunu düzenler.

Pasif bir şekilde endotel, enzimlerin ve dönüştürücü enzimlerin ekstrasellüler metabolizmalarını eksprese ederek endotelin, angiotensin, bradikinin, serotoin, katekolamin, adenozin ve ATP gibi dolaşan ve lokal olarak oluşan mediatörlerin etkilerinde de önemli rol oynar. Ayrıca, myokard kasılması, renal fonksiyonları gibi endotelle ilişkili medatörlerin direk olarak etkileşimlerinde de aktif bir rol üstlenir. Endotel hücreleri fonksiyonel ve morfolojik bir şekilde aterosklerotik lezyonların gelişiminde etkilidir. Endotel hücreleri proinflamatuvar prokoagulan ve fibrinolitik mediatörleri de eksprese eder. Bu hücreler düz kasların tonunu,

göçünü ve çoğalmasını uyarır ve lipoproteinlerin modifikasyon sonucu proaterojen moleküllere girişine katkıda bulunur. Modifiye olmuş endotel hücrelerin artık koruyucu rol üstlenemezler ve aterosklerozun gelişimine yol açarlar. Endotelin değişmiş bu durumu, disfonksiyone veya aktive olmuş endotel olarak adlandırılır. Benzer şekilde aktif terimi ekstrasellüler agonistler vasıtasıyla hücre içinde Ca^{++} seviyesinin artışıyla ilgili olarak da ortaya çıkan durumu tanımlamak için de kullanılmaktadır.

Endotelle İlişkili Vasoaktif Mediatörler

Endotel hücreleri aktivasyon sonucu çeşitli vasoaktif mediatörleri salırlar (1,2). Normal şartlar altında salınan primer vazodilatörler endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ve prostasiklidir (3). Düz kas hücrelerinde prostasiklin adenil siklaz-cAMP oluşumu ile NO guanilat siklaz-cGMP ile ilişkili olarak gevşemeye neden olur (4). Ayrıca endotel hücreleri endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) aracılığı ile vasküler düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna ve gevşemesine yol açan diffuzibl bir maddenin salınımına neden olurlar. (Şekil 1). EDHF araşidonik asidin sitokrom P450 metaboliti olabilir. EDHF, K-ATP-az ve Kca ile ilgili en azından iki tip K^{+} kanalını aktive edebilir (5,6). Son incelemeler NO'nun cGMP ile ilişkili olarak hiperplarizasyona neden olabileceğini göstermektedir (7). Endotelin gerilmesi, Kca kanalları veya bunları NO'ya duyarlılığı ile düz kas hücrelerinin aktivitesini direkt olarak ayarlayabilir (8). Metilen mavisi, guanilat siklaz inhibitörü, hemogloblin ve arginin analogları gibi NO inhibitörlerinin etkisizliği EDHF ile ilişkili olabilir (9,10). Bazı durumlarında bu antagonistler NO ile ilişkili

Geliş Tarihi: 16.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları BD,
Etlik, ANKARA

diatörlerinin salınımına neden olurlar (26). Endotel hücreleri mekanik ve shear strese ve oksijen basıncındaki değişimlere oldukça duyarlıdır. Endotel hücrelerinin plazma membranı, hücreler basınca maruz kaldığında Ca^{++} girişini sağlayan mekanik uyarıya duyarlı katyon kanalları içerir (27). Shear strese duyarlı K^+ kanalları endotelde de tanımlanmış olup bunlar mediatör salınımına neden olurlar (28). K^+ kanallarının aktivasyonu, hücre membranı veya hücre iskeleti üzerindeki shear stress etkisiyle de ya da endotele bağımlı ADP veya bradikinin oluşumu veya salınımı ile ilişkili olabilir (Şekil 2D). Bu durum ayrıca endotelial G_{i-2} proteinin aktivasyonuna da bağlıdır. O_2 basıncındaki azalma endotel hücresi içine Ca^{++} girişini uyarak gevşetici mediatörlerin salınımında bir artışa neden olur. Yüksek glikoz seviyeleri, endotelial glikoz, sorbitol ve fruktoz seviyelerini önemli oranda artırırken NO_2^- üretimini inhibe eder. Bununla beraber eiozopentaenoik asit (EPA) İNOS'un Ca^{++} -Calmodüline bağlı aktivasyonu dolayısıyla NO_2^- üretiminin inhibisyonu önler. EPA'in insan endotelial hücreleri vasıtasıyla NO üretiminin glikoza inhibisyonunu önlemesi diyabetle ilişkili endotelial disfonksiyonu iyileştirebilir.

Vasküler Hastalıklarda İlişkili Düzenleyici Mekanizmalar

Aterosklerotik oluşumunun erken dönemi, endotelial boşluğa LDL'nin girişinin ve oksidasyonunun artışıyla karakterizedir (29). Dolaşan monositler selektif olarak subendotelial bölgeye girerek burada aktive olurlar ve makrofajlara dönüşürler. Modifiye LDL'nin litotoksik etkilerinden dokuyu korumak için makrofajlar ve makrofaj scavenger reseptörleri down regülasyona uğramazlar ve bütün makrofajlar lipid ile dolar. Bu durum aterosklerotik köpük hücrelerinin oluşumuna neden olmaktadır. Düz kas hücreleri, media tabakasından lezyona doğru ilerleyerek burada proliferasyona uğrarlar ve sekretuar fenotipe dönüşürler. Bu hücreler kollajen, elastin ve proteoglikan sentez ve salgılayarak lezyondaki fibroz gelişime neden olurlar (30). Endotel hücresi normalde düz kas hücre büyümesini, monositlerin adezyon ve infiltrasyonunu, pıhtı oluşumunu ve LDL'nin aktive olmasını önler. Endotel hücreleri aktif bir şekilde adezyon moleküllerini (VCAM, ICAM) eksprese ederek,

makrofaj kemotaktik protein, M-CSF salgılayarak monosit ve makrofajların migrasyonunu, proliferasyonunu, differansiyasyonunu ve metabolizmasını düzenler. Endotel hücreleri keza O_2^- gibi reaktif oksijen metabolitlerini de meydana getirir. Bunlar LDL'nin oksidasyonuna neden olur ve vasküler duvarda oksidatif strese yol açar. Disfonksiyone endotelde oluşan moleküler değişiklikler LDL'de minimal oksidasyona neden olur. Minimal modifiye LDL monositlerin endotel yüzeye adezyonunu artırır ve makrofaj kemotaktik protein 1(MCP-I), M-CSF ve GM-CSF'nin ekspresyonuna neden olur (30). Mekanik stres, çeşitli hormon ve sitokinler endokardial endotel ve endokardial interstisyel hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak fibrotik kalp yetmezliği veya dilate kardiyopatiye neden olabilir (31).

Aktif makrofaj ve nötrofillerden salınan yüksek düzeydeki NO, tümör hücreleri, parazit, mantar, protozoa, helmint ve mikrobakteriler gibi hücre içi bakterilere karşı savunmada etkili olurken aynı zamanda hücre içi ve dışı organizmaların büyümesini de inhibe eden sitotoksik etkili bir moleküldür. NO, septik şoktaki kardiyovasküler kolapsın asıl nedenidir. NO'in süperoksitlerle etkileşimi sonucu oluşan peroksinitrit ($ONOO^-$), doku hasarına yol açan hidroksil radikallerin yapımına neden olduğundan bazen sağlıklı dokuya da zarar vermektedir. Ayrıca DNA üzerindeki etkileriyle genotoksik ve sitotoksik etkili olduğu interferon γ , $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ v G-CSF gibi sitokinler İNOS'i indükler. Öte yandan endojen NO mukosilyer klenste önemli bir düzenleyicidir ve siliyer vurunun frekansını arttırmaktadır. Endotoksik şokta hücresel yetersizliğin v kontraktıl disfonksiyonun patogenezinde peroksinitritin rol oynadığı gösterilmiştir (32).

Renal vasküler kontraksiyonun parsiyel de olsa voltaja duyarlı Ca^{++} kanalları ile olduğu anlaşılmıştır (33). Farmakolojik dozlarda atrial natriüretik peptid'in (ANP) ET ile eş zamanlı infüzyonu, endotelinin sistemik ve renal etkilerini bloke etmektedir. ANP salgılatan temel faktörlerden biri ET-1 olmasına rağmen, ANP seviyesindeki artışın hedef organ hasarı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Eldeki kanıtların çoğu renal hiperemiyle seyreden pek çok durumda NO artışının rolünün olduğunu göstermektedir. Esas

olarak, renal vasküler yatağın endotel bağımlı vazodilatörlere (asetilkolin, bradikinin) cevap verme yeteneğinin temelinde büyük miktarda NO üretme kapasitesi bulunmaktadır. Farelerde asetilkolin infüzyonuna bağlı oluşan sistemik hipotansiyon ve renal hipereminin eş zamanlı L-NMMA infüzyonu ile önlenemediği gösterilmiştir. Yine aynı şekilde, bradikininine bağlı vazodilatasyon ve natriürezin temelinde NO sentezinin olduğu gösterilmiştir. Prostaksiklin ve NO'nun böbrekte birlikte çalıştığı düşünülmektedir. Bunlardan birinin inhibisyonu vazodilatör cevabın tamamen inhibisyonuna neden olmaktadır. PGE₂ sentezinin inhibisyonu ile NO'nun renin salınımını inhibe etme özelliği baskılanmamaktadır. İzole fare böbreklerinde yapılan çalışmalar NO inhibisyonunun, renin salınımı için kuvvetli bir uyarıcı olduğunu göstermiştir. Artan kan basıncı plazma renin aktivitesini azaltmakta, NO inhibisyonu ise bunu azaltmamaktadır. Tuza duyarlı hipertansiyonun patogeneğinde bozuk NO üretiminin olabileceği düşünülmektedir. Böbrekte NO sentezi Na⁺ atılımı için gereklidir ve buradaki bir hatanın kan basıncında artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu vasküler endotelin bazal ve agoniste bağlı NO üretiminin kaybı ile karakterizedir ve NO'nun azalması özellikle P-selektin olma üzere adezyon moleküllerinin artmasına neden olur. L-arginin/NO yolunda hata olması ihtimalle insanlardaki hipertansiyonda önemli rol oynamaktadır. Çünkü bu mekanizmaların baskılanması damar yatağını vazokonstriktör maddelere karşı korumasız bırakmaktadır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Endotel bağımlı gevşemedeki azalmanın sebebi, azalmış NO salınımı ile vasküler düz kasların bu vazodilatör maddeye azalmış duyarlılığın bir sonucu olabilir. Esansiyel hipertansiyon vakalarında endotel kaynaklı konstrüktör faktörlerinin salınımının, endotel kaynaklı dilatör cevabı baskıladığı kabul edilmektedir. Renal hemodinamik değişiklikler, insanda hipertansiyon gelişiminde ana faktör olarak değerlendirildiğine göre, defektif NO sentezi renal vazokonstriksiyonu daha da arttıran faktör olacaktır. Endotel disfonksiyone durumda iken kardiyoplejik solusyon olarak kullanılan L-Arginin NO miktarının ve endotel disfonksiyonunu düzeltir. İnsanlarda tuza duyarlı hipertansiyonda endotel hasarına

bağlı olarak, damar lezyonlarının henüz gelişmediği dönemde, ET-1, ve vWF düzeyleri artar. Bu durumda glikoz yüklenmesine ET-1 cevabı da artmıştır (35).

F-VII-VIIa için reseptör ve kofaktörler, endotel hücrelerinin prokoagulan aktivitelerini artırır. Aterosklerotik lezyonlar yavaş bir gelişim gösterir. Endotel hücrelerinde patofizyolojik değişiklikler aterosklerotik lezyonların gelişiminden çok önceleri gözlenebilir. Gerçekten fonksiyonel bakımdan normal epikardial arter endotel hücrelerinde gevşemeye neden olurken, angiografik olarak normal arterlerde vasküler hastalığın mevcudiyetinde bu cevap vazokonstriksiyon şeklinde oluşur (36). EDRF aktivitesinin azalması sonucu koruyucu etkilerin kaybindan dolayı aterosklerotik oluşum hızlanır. Gerçekten L-NAME aracılığı ile NOS'm inhibisyonu aterosklerotik lezyonun gelişimini hızlandırırken, diyet ile arginin verilmesi intimal lezyonun gelişimini yavaşlatır (37). Asetilkolin ve serotonin endotel bağımlı cevaplar, aterosklerozun erken döneminde bozulurken, shear strese cevap daha yavaş bozulmaktadır (Şekil 2B). Buna mukabil substans P'ye endotel bağımlı cevaplar hastalığın geç dönemine kadar korunmaktadır (38,39). Endotel disfonksiyonu EDRF'in üretiminde, salınımında, dağılımında veya etkisindeki azalmaya bağlı değildir. Bu durum G proteine bağlı cevaptaki bozuklukla ilişkili olabilir. Bu bozukluk G_{1,2} proteininde ve onun subsellüler efektör sisteminde (ion kanalı veya adenilat siklaz) veya bunların etkileriyle ilişkili membrana bağlı reseptörlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Gerçekten reseptör tipinden bağımsız G_{1,2} proteini ile etkileşen bütün reseptör sistemlerinde oluşan defekt, sinyal iletiminde daha distal kısımlarda olan bozukluğu gösterir. Benzer bir bozukluk modifiye LDL ile etkileşim sonucunda oluşur. Okside LDL endotele bağımlı gevşemeyi inhibe eder ve bu inhibitör etki okside LDL ile ilişkili lizofosfatidilkolin aracılığıyla oluşur. Okside LDL ve bunun lipid bileşikleri NO'nun endoteldeki sentezini bozar ve lökosit adezyon moleküllerinin ve aterosklerozda önemli rol oynayan düz kas büyüme faktörlerinin endotelde ekspresyonunu artırır. Vasküler endotelde eksprese edilen c-tipi lektin ailesi bu olaylarda önemli rol oynamaktadır (40). Lizofosfatidilkolin G_{1,2} proteininin endotelial reseptörlerinin bir-

leşmesini bozarak $G_{1,2}$ proteine bağımlı yolu inhibe eder. Lyso-PC $G_{1,2}$ proteine bağlı sinyali bozar. Lyso-PC veya okside LDL asetikolin vasıtasıyla oluşturulan hücre içi Ca^{++} artışını inhibe eder. Trombin, histamin, bradikardinin inhibitör etkileri agonistin neden olduğu IP_3 üretimindeki artışın inhibisyonuyla ilişkilidir. Lizofosfotilkolin $G_{1,2}$ proteini ile eşleşmeyen reseptörler vasıtasıyla endotelial hücrelerde pertussis toksinine duyarlı sinyal yolunu inhibe eder. $G_{1,2}$ 'ye bağımsız bradikinin, $G_{1,2}$ 'ye bağımlı serotonnin veya mastoparan vasıtasıyla $G_{1,2}$ 'nin direk aktivasyonu NO salınımı artırır. Lys-PC, 5HT vasıtasıyla NO salınımında azalmaya neden olmaktadır (41). Endotele bağımlı gevşeme üzerine Lyso-PC veya oksideLDL'nin inhibitör etkisi endotelial sinyal iletiminin inhibisyonu ile ayarlanır. Endotel hücrelerinde trombin, histamin veya bradikinin reseptörleri kısmen pertussis toksinine duyarlı G_1 proteini ile etkileşir. Endotelial sinyal iletimini inhibe eden bu lipid mediatörlerle bağlantılı mekanizma PK-C ile ilişkilidir (42). Lipid mediatörler PK-C'nin fonksiyonunun inhibisyonuna neden olan G_1 proteinini fosforile edebilir. Forbol esterler vasıtasıyla PK-C aktivasyonu G_1 proteine bağlı endotelial cevapları selektif olarak inhibe eder (43). Lyso-PC endotel hücrelerinde hücre içi Ca^{++} seviyesini arttırarak NO salınımı uyarırken daha yüksek dozlarda enzim aktivitesini inhibe eder. Bununla beraber Lyso-PC, modifiye LDL'nin monosit kemotaksisi, adezyon moleküllerinin indüksiyonu, NO aktivitesinin inhibisyonu, aterosklerotik lezyonlardan makrofajların uzaklaştırılmasının inhibisyonu gibi proaterojenik etkilerini düzenleyebilir (44, 45). Bozulmuş endotelial $G_{1,2}$ proteini sinyal iletimi, erken aterosklerotik oluşuma veya modifiye lipoproteinlere endotelial hücrelerin maruz kalışı sonucu NO aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir. NO aktivitesinde azalma endotelin koruyucu etkisini azaltarak aterosklerotik oluşumu hızlandırır. $G_{1,2}$ protein fonksiyonunun inhibisyonu, endotelde cAMP de artışa neden olacaktır. cAMP'deki aterosklerotik lezyonların gelişimiyle ilgili değişiklikleri ayarlıyor gibi görülmektedir. G_s proteinin aktivasyonu (G_1 proteinin inhibisyonu veya cAMP analoglarının kullanılması) uyarılmış endotelde cAMP'nin selektif olarak endotele monosit birikmesini arttırır (46). Proaterojenik etkiler, okside LDL veya nükleer transkripsiyon faktör ($NF_{\kappa} B$)'ün cAMP'ye

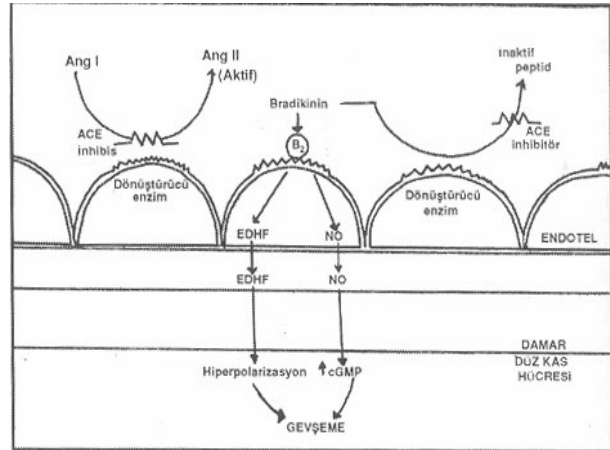
bağımlı aktivasyonu ile ayarlanabilen $G_{1,2}$ protein sinyali iletimindeki bir bozulmayla başlar. Monosit adezyon molekülleri, kemotatik proteinler, M-CSF ve büyüme faktörlerini kodlayan genlerin promotör bölgeleri üzerinde lokalize olan $NF_{\kappa} B$ transkripsiyon faktörünün, endotelial aterosklerotik cevap ve tanıtım için anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stres miktarda süperoksid meydana getirir. Anti oksidan içeren diyet tedavisi damarın NO aktivitesini koruyarak aterosklerotik oluşumu inhibe eder. Reaktif oksijen metabolitleri direk olarak G proteinine bağımlı sinyal iletimini etkileyebilir veya oksidatif streste bir artış $G_{1,2}$ proteini disfonksiyonunun bir sonucu olarak oluşabilir. $NFKB$ 'nin aktivasyonu genellikle oksidatif stres ile ilişkili olup reaktif oksijen metabolitlerinde bir artışa yol açabilir. Bundan dolayı cAMP ile ilişkili $NF_{\kappa} B$ 'nin aktivasyonu, $G_{1,2}$ proteinin bozulması veya cAMP'nin neden olduğu stresdeki artış sonucu okside LDL'ye bağlı olabilir (47).

E, P ve I selektinler, ICAM-1 ve VCAM'nin kodlandığı genlerdeki DNA polimorfizimi, erken ateroskleroz vakalarında özellikle endotel disfonksiyonunu göstermesi yönündeki çalışmalar devam etmektedir. Kronik kalp yetmezliğinde asetikoline endotel bağımlı cevap azalır ve bu durumda esas etkilenen damarlar küçük arterlerdir, oysaki NO'un bazal salınımı bu durumdan etkilenmemektedir. Kronik kalp yetmezliğine bağlı disfonksiyonu kronik ACE inhibisyonu yoluyla önlemek mümkündür. Östrojen ve progesteronun fizyolojik düzeyleri endotel bağımlı gevşemeyi etkilemezken, fizyolojik düzeylerdeki testosteron gevşemeyi bozar, sigaraya ve hiperkolesterolemi ile ilişkili endotelial disfonksiyonu arttırır (48). Hipertansiyona bağlı solubl P selektin düzeylerinin artması, plazma fibrinojeninin artmasına ve platelet disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroza katkıda bulunur. Bu durumda endotel disfonksiyonunun bir bulgusu olarak vWF de artmıştır ve bütün bu faktörler beraberci diyastolik basıncın artmasına da neden olurlar (49). Bir tek zincirli polideoksiribonükleid kompleksi olan oligotide nötrofil-endotel etkileşimini azaltarak MI ve reperfüzyonda kardiyoprotektif etki gösterir. Oligotide, trombinin uyardığı plateletlerde P selektin ekspresyonunu da azaltmaktadır (50).

Kininojenler ve kinin prekürsörleri endotel ve vasküler düz kas hücreleri tarafından meydana getirilirler. Kininojenler, kininojenazlar tarafından endotel hücre ve damar düz kas hücrelerinde ekspres edilirler. Kininojenlerden daha sonra bradikinin veya kallidin (Lyso-bradikinin) oluşur (49). Vasküler dokulardaki iki tip kinin reseptörü (B_1 ve B_2) tanımlanmıştır. B_2 tipi endotel hücrelerinde daha fazla bulunur ve EDHF'nin salınımıyla ilişkilidir (50). B_2 reseptörleri G proteinleri ile etkileşir ve büyük bir kısmı botilismus toksini tarafından ADP ribozilasyonuna maruz kalır. Bununla beraber pertussis toksinine duyarlı G proteinleri endotel hücrelerinde kinin etkilerine de atılır ve bu etkiye FL-C aracılık eder (51). Endotel hücrelerinde bradikinine bağlı hiperpolarizasyon, katyonik kanal akımını sürdürüden elektrokimyasal gradyanı artırır. Endojen olarak bu hiperpolarizasyon, G proteini vasıtasıyla potasyum kanallarının aktivasyonundan sonra meydana gelebilir. Bu durum adenozin, katekolaminin ve prostasiklin vasıtasıyla ayarlanabilir. NO bazı damalarda düz kas hücrelerinin hem direkt hem de cAMP ile hiperpolarizasyonuna neden olur (52). Vazodilatör prostanoidler vasküler düz kas hücrelerinde direk hiperpolarizasyona neden olmaktadır. Endotel hücreleri sitokrom P450 monooksijenaz ve epoksijenaz vasıtasıyla potent vazodilatörler olan araşidonik asit metabolitlerini sentez ederler. Endotel hücreleri, hem siklooksijenaz hem de NOS'ı aktivite ederek düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur. Bu etki eikosotetraenoik asitler tarafından taklid edilebilir.

ACE inhibitörlerinin B_2 'nin reseptörlerinin aktivasyonunu kolaylaştırdığı kabul edilmektedir. Perindopril renin-anjiotensin sisteminin etkilemeyen küçük dozlarda plazma kinin seviyesini önemli oranda artırır. ACE inhibitörleri vasıtasıyla kininlerin potansiyelize edilmesi NO üretiminin artmasına neden olur (53). (Şekil 3). Sülfidril grubu içeren ACE inhibitörleri K^+ kanallarını aktive eder ve NO'un serbest oksijen radikalleri tarafından yıkılmasını önler. ACE inhibitörleri kininleri potansiyelize ederek antihipertansif ve myointimal proliferasyonu bloke eder. Kininler ACE inhibitörlerinin kardioprotektif etkilerine katkıda bulunurlar.

NO'un kardioprotektif etkileri süperoksit anyonların oluşturduğu kimyasal inaktivasyonla bozulabilir (54). Ateroskleroz, Diabetes Mellitus ve



Şekil 3. ACE inhibitörleri ve endotel kaynaklı vazodilatör mediatörler.

hipertansiyonda görülen endotel disfonksiyonları ACE inhibitörleri vasıtasıyla düzeltilebilir. Diabetik vakalarda endotel hücrelerde b-amiloidin neden olduğu NO ve oksijen radikalleri arasındaki dengesizlik endotel hasarına yol açabilir (55).

ACE inhibitörlerinin etkisindeki kininlerin ve nitrik oksit vazodilatasyonla sınırlı değildir. Kininler ve nitrik oksit ACE inhibitörleri vasıtasıyla yeni intima oluşumunda etkili olurlar. Bu otokoidler hücre büyümesi, proliferasyonu ve migrasyonunda da etkili olur. ACE inhibitörleri iskemi ve reperfüzyona bağlı myokardiyal infarkt alanını prostaglandin ve nitrik oksit salınımı yoluyla küçültürler. Bu etki süperoksitler üzerine nitrik oksidin scavenger etkisine bağlı da olabilir.

ACE inhibitörleri, serbest radikalleri temizleyerek vasküler fonksiyonları korur ve nitrik oksidin etkisini artırıcı etki gösterir. ACE inhibitörleri kontraktıl etkileri azaltarak, anjiotensin II'nin süperoksit oluşumunu etkileyerek ve endotel hücrelerinin bradikinin yıkımını azaltarak ta NO salınımını artırırlar (56). Son klinik çalışmalar egzersiz gibi stres durumlarda endotel disfonksiyonunun, vasküler tonusun ve organ perfüzyonu önemli oranda etkilendiğini göstermektedir. Endotel disfonksiyonunu düzeltmek için son zamanlarda L-Arginin, lipid düşürücü ilaçlar, C vitamini, antioksidanlar ve eksersiz tedavisi önerilmektedir (57).

KAYNAKLAR

1. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(5): 83-93.
2. Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanism of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87: 18-25.
3. Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog-Cardiovasc-Dis* 1997; 39(4): 325-42.
4. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br. J. Pharmacol* 1988; 95:1165-74.
5. Komori K, Lorenz RR, Vanhoutte PM. NO, Ach, and electrical and mechanical properties of canine arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1988; 255:207-12.
6. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Nature of endothelium-derived relaxant factor: Are there two relaxing mediators? *Circ Res* 1987; 61:1161-67.
7. Bolotina VM, Najibi S, Palacino J, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368:850-3.
8. Brayden JE, Nelson MT. Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels. *Science* 1992; 256:532-5.
9. Lipton SA, Choi Y-B, Pan ZH, et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide. *Nature* 1993; 36:626-32.
10. Scatt BT, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 1993; 87:51-5.
11. Bath PM, Hassel DG, Gladwin AM, et al. Nitric oxide and prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscl Thromb* 1991; 11: 254-60.
12. Cayette AJ, Placino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs vascular reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler. Thromb* 1994; 14: 753-9.
13. Gryglewski RJ, Botting R, Vane JR. Mediators produced by the endothelium. *Hypertension* 1988; 12:530-48.
14. Yanagisawa M, Kurihara M, Mimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.
15. Ferro D, Pittoni V, Basili S, et al. Coexistence of anti phospholipid antibodies and endothelial perturbation in SLE. *Circulation* 1997; 95(6); 1425-32.
16. Ma Hy, Gebremedhin D, Schwartzman ML, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid is an endogenous vasoconstrictor of canine renal arcuate arteries. *Circ Res* 1993; 72:126-36.
17. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM: Pertussis toxin inhibits endothelium-dependent relaxations to certain agonists in porcine coronary arteries. *J Physiol* 1989; 408:549-60.
18. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Oxygen-derived free radicals, endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1986; 250:815-21.
19. Dinerman JL, Lowenstein CJ, Snyder SH. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. *Circ Res* 1993; 73:217-22.
20. Luchthoff A, Mulsch A, Busse R. cAMP attenuates autocoid release from endothelial cell: relation to internal calcium. *Am J Physiol* 1990; 258:96-6.
21. Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361:315-25.
22. Luchthoff A, Clapham DE. Inositol 1-5 tetrakisphosphate activates an endothelial Ca²⁺ - permeable channel. *Nature* 1992; 355:356-8.
23. Liao JK, Homcy CJ. The G proteins of the G_a and G_{aq} family couple the bradykinin receptor to the release of EDRF. *J. Clin Invest* 1993; 92:2168-72.
24. Flavahan NA, Freeman JE, Kuo W, et al. Interaction of lysophosphatidylcholine (L- α -PC) with the endothelial, pertussis toxin-sensitive, G_i-2 protein. *Circulation* 1993; 88:1230.
25. Ohna M, Gibbons GH, Dzau VJ, Cooke JP. Shear stress elevates endothelial GMP: role of a potassium channel and G protein coupling. *Circulation* 1993; 88:193-7.
26. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61:20-12.
27. Lansman JB, Hallam TJ. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanano-transducers. *Nature* 1987; 325:812-3.
28. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1998; 331:168-70.
29. Witziun JL. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *BR Heart J* 1993; 69:12-8.
30. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69: 30-7.
31. Andries LJ, Kaluza G. Endocardial endothelial dysfunction and heart failure. *L Card-Fail* 1996; 2:195-202.
32. Zingarelli B, Day B, Crapo JD. The potential role of peroxynitrite in the vascular contractile. *Br. J Pharmacol* 1997; 120(2):259-67.
33. Mantymaa P, Leppaluota J, Rushano H. Endothelin stimulates basal and stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion. *Endocrinology* 1990; 126:587-95.
34. Satio Y, Nakao K, Mokoyama M, et al. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 1990; 322:205.
35. Ferri C, Bellini C, Desideri G. Endothelial dysfunction in salt sensitive hypertension. *Arch-Mal-Coeur* 1996; 89(8):971-4.
36. Werns SW, Walton JA, Hsai H, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79:287-91.

37. De Meyer GRY, Bult H, Herman AG. Selective muscarinic alterations of nitric oxide-mediated relaxations by neointimo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:205-7.
38. Selweyn, AP, Kinlay S, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction and clinical signs of IHD. *Circulation* 1997; 95(1); 5-7.
39. Bult H. NO and atherosclerosis. *Mol-Med-today* 1996; 2(12):510-8.
40. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997; 385:73-
41. Freeman J, Kuo WY, Drenger B, et al. Analysis of lysophosphatidylcholine-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28(3):345-52.
42. Miwa Y, Hirata K, Matsuda Y, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits agonist-induced Ca^{2+} mobilization in endothelial cells isolated rabbit aorta. *Circulation* 1993; 88:1621.
43. Miwa Y, Hirata K, Matsuda Y, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits bradykinin-induced phosphoinositide hydrolysis and endothelial cells. *Circ Res* 1992; 71:1410-23.
44. Ohgusshi M, Kugiyama, Fukunaga K, et al. Protein kinase C inhibitors prevent impairment of endothelium-dependent relaxation by oxidatively modified LDL. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1525-32.
45. Heery JM, Kozak M, Stafforini DM, et al. Atherogenic effects of lipids from oxidized LDL. *Circulation* 1993; 88:562.
46. Liao F, Andalibi A, Beer FC, et al. Genetic control of inflammatory gene induction an NF-KB-like transcription factor activation in response to an atherogenic diet in mice. *J Clin Invest* 1993; 91:2572-79.
47. Chara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases superoxide anion. *Circulation* 1992; 86:1222.
48. Hutchison SJ, Sudhir K, Chou TM, et al. Testosterone worsens endothelial dysfunction. *J Am-Coll-Cardiol* 1997; 29(4):800-7.
49. Lip GY, Blann AD, Zarifis J, et al. Soluble adhesion molecule P selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(12):1674-78.
50. Murohara T, Buerke M, Lefler AM. Cardioprotective actions of oligotide. *Br J Pharmacol* 1996; 117(6):1000-08.
51. Meyers DE, Lartins RG. Bradykinin-induced change in phosphoinositide, inositol phosphate production and intracellular free in cultured bovine aortic endothelial cell. *Cell Signalling* 1989; 1:335-43.
52. Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87:(suppl)18-25.
53. Nakashime M, Mombouli JV, Taylor AA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary artery. *J Clin Invest* 1993; 92:2867.
54. Bolotina BM, Najibi S, Palacino JJ, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368:850-3.
55. Sutton ET, Hellermen GR, Thomas T. Beta amyloid-induced endothelial necrosis and inhibitions of NO production. *Exp Cell Res* 1997; 230(2):368-76.
56. Pitt B. Effect of ACE inhibitors on endothelial dysfunction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(4):469-773.
57. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4):287-324.