

# Endotelinler ve Kardiyovasküler Sistem

## ENDOTHELINS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Mehmet TOKAÇ\*, Bayram KORKUT\*\*, Hasan GÖK\*\*\*,  
Ahmet ALTINBAŞ\*\*, Mustafa AYDIN\*\*\*\*

- \* Uz.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Öğr. Üy.,  
\*\*\* Doç.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Başk.,  
\*\*\*\* Arş.Gör.Doç.Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, KONYA

Aterosklerotik koroner arter hastalıkları (KAH), sanayileşmiş toplumların en önemli sağlık problemidir (1). KAH'ın fizyopatolojisi de deneysel ve klinik çalışmalarla yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Özellikle son onbeş yıldan beri sürdürülen fizyopatolojik çalışmalar endotel üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde, endotel çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan çok fonksiyonlu otokrin ve parakrin bir organ olarak kabul edilmektedir (2). Normal fonksiyonlu endotel, patolojik olayların gelişmesine izin vermez. Endotel'in normal fizyolojik fonksiyonlarını kaybetmesi endotel disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Endotel disfonksiyonu, son on yılda vasküler biyoloji alanında bilinen çok önemli olaylardan biridir. Çünkü, KAH'ın en önemli nedeni olan ateroskleroz, tipik endotel disfonksiyonu hastalığıdır (3). 1988 yılında, kardiyovasküler sistem hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynayan endotelin sistemi bulunmuştur.

Endotelinler vücutta doğal olarak oluşan peptidlerdir (4). Bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir (5,6). İlk defa 1985 yılında Hickey ve ark. (7) tarafından, "endotensin veya endothelial contracting faktör" olarak tanımlandılar. 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (8) tarafından, kültürü yapılmış domuz aort ve endotel hücrelerinden izole ve purifiye edildiler.

Kimyasal yapıları, akrepler ve Antractaspis en-gaddensis tarafından yapılan ve bir nörotoksin olan

sarafatoksinlere benzer. Endotelinler, değişik organizmaların çeşitli hücre kültürlerinden elde edilmişlerdir (9). Geniş dağılımı, otojenite ve erişkin hayatı esnasındaki ekspresyonları, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği nedeniyle otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedirler (10).

### Yapıları

Endotelinler ve sarafatoksinler süperalesi her biri dörder üyeli iki temel kola ayrılırlar (4). Endotelinler 21 aminoasitten oluşan polipeptidlerdir (11-14). Yapılarına katılan aminoasitler arasındaki çok az farklılıklarla; Endotelin-1 (ET1), Endotelin-2 (ET2) ve Endotelin-3 (ET3) olmak üzere üç izoformu vardır (15,16). Endotelin-4 ise vazoaaktif intestinal konstriktör diye de adlandırılmıştır ve ET2'nin sıçanlara ait formu olduğu kabul edilmiştir (4). Endotelinler lineer peptidler olup, üç boyutlu yapıları ile konikal bir spiraldir. Karboksil ucundaki 7. ve 11. aminoasitler ile amino ucundaki 1. ve 3. aminoasitler arasında iki tane zincir içi disulfid bağı vardır. Bu bağlar üç boyutlu yapı ve fonksiyonlarla ilişkili olarak biyolojik anlam taşıyabilir (17). İzopeptidler arasındaki temel fark, amino ucundaki segmentlerdedir (4).

### Oluşumlar

Endotelinler, endotelial ve nonendotelial hücreler tarafından oluşturulmaktadır (4,5,18). Endotelinlerin salınımına sebep olduğu bilinen faktörler; trombin, transforming growth factor- $\beta$ , ar-jinin-vazopressin, hipoksi, glukoz, anjiotensin II, siklosporin, insulin-like growth factor, bombesin, kortizol, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), hiperkolesterolemi, iskemi ve shear stres değişik-

**Geliş Tarihi:** 24.07.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Mehmet TOKAÇ  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD, KONYA

**Tablo 1. Endotelin salınımına sebep olan faktörler**

1- Trombin	8- Transforming growth faktör $\beta$
2- Hipoksi	9- Arjinin vazopressin
3- Kortizol	10- İnsülin benzeri growth faktör
4- Anjiotensin-II	11- Düşük dansiteli lipoproteinler
5- Glukoz	12- Hiperkolesterolemi
6- Bombesin	13- Shear stress değişiklikleri
7- Siklosporin	

likleridir (Tablo 1) (12,19). Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve Nitrik Oksit (NO), endotelin genlerini down-regülasyona uğratarak üretimlerini azaltırlar (20-22). Heparinin, ET1 üretimini azalttığı invitro olarak gösterilmiştir (23). Çeşitli peptid hormonlarda olduğu gibi, endotelinlerin sentezinde de bir prokürsör peptidin parçalanmasıyla aktif form oluşur (24). Endotelin konverting enzim (ECE), endotelinlerin aktif formlarının oluşumundaki esas basamağı etkiler. Tam molekül oluşumu, henüz tanımlanamamış proteazların, inaktif peptidi parçalamasıyla oluşur. Bu proteazlar; lizozomal enzim (deaminaz) veya enkefalinaz (nötral endopeptidaz EC 24.11) olabilir (Şekil 1) (4). Endotelin oluşumunun esas düzenlenmesi, transkripsiyon veya translasyon düzeylerinde olur (25). Veziküllerde depolanmış endotelin bulunamamıştır. Çeşitli endotelin izoformları için sorumlu genler farklı kromozomlar üzerine dağılmıştır ve ardışık bulunurlar (4).

### Endotelin Reseptörleri

Endotelin reseptörleri ve bunların gen kolonları izole edilmiştir (5,26). Reseptörler, endotelin izoformlarına gösterdikleri aktiviteye göre sınıflandırılmıştır. Yakın zamana kadar endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) diye iki endotelin reseptörü tanımlanmıştı (27). Bu iki reseptörden daha az homolog olduğu düşünülen üçüncü bir reseptör (ETC) için gen, ETB c-DNA'sının hibridizasyon tekniği ile henüz elde edilememiştir (4,28). İnsan-

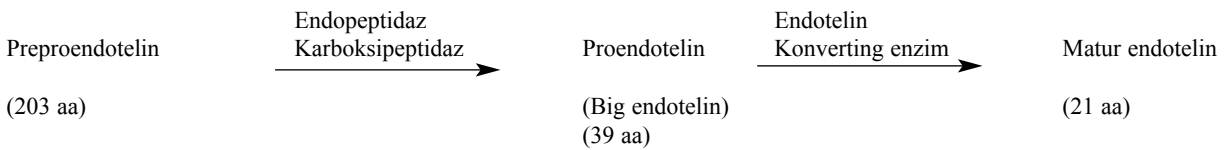
lardaki ETA ve ETB reseptörleri anlamlı benzerlik gösterirler. Çeşitli reseptör subtiplerinin varlığı da ispatlanmıştır. Reseptörler glikoproteinlerden oluşmuşlardır. Şeker bölümleri ligant ilişkileri için muhtemelen en önemli parçalarıdır. Reseptörlerin üçüncül yapıları da tayin edilmiştir. ETA ve ETB reseptörleri arasındaki fark karboksil ucundadır (4). ETA reseptörü, en yüksek afiniteyi ET1'e gösterirken, ET2'ye olan afinitesi ET3'ten fazladır. ETB reseptörü her üç izoforma eşit derecede afinite gösterir. ETC reseptörü ise en yüksek afiniteyi ET3'e gösterir (5,28).

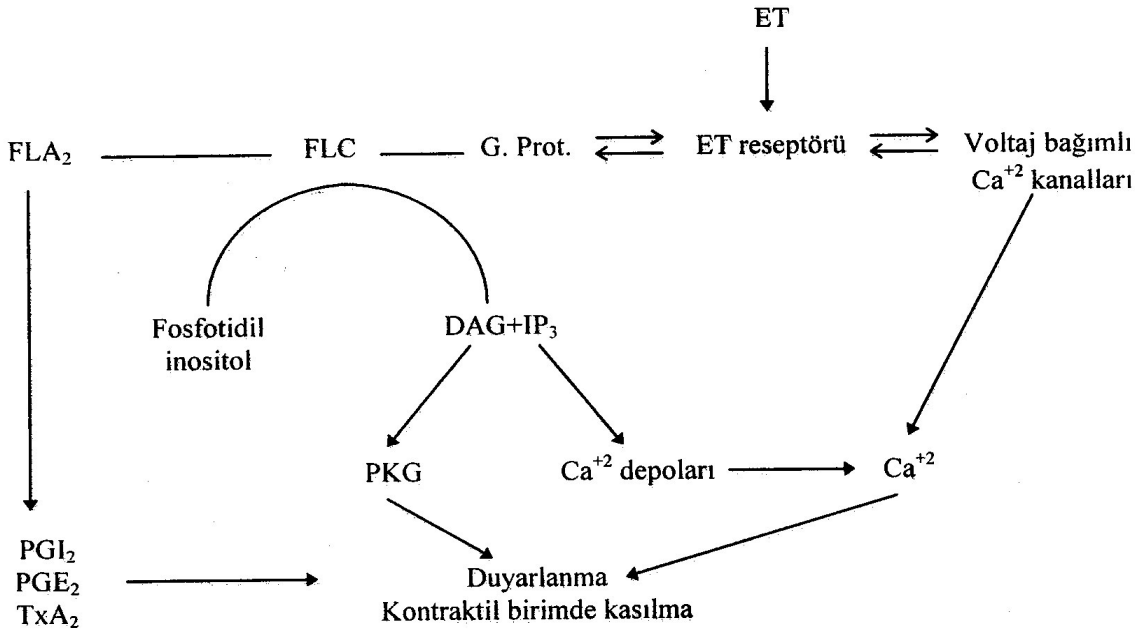
Endotelin reseptörleri B1, B2, 5HT1, 5HT2, V1 ve V2 reseptörlerini de içeren Rodopsin süperailisine dahildirler (4). Bu reseptörlerin yedi adet transmembran segmenti vardır. Etkilerini G-proteinler aracılığı ile oluştururlar. G-proteinlerinin inhibitör, stimülatör ve diğer birçok tipi vardır. Ligantların reseptöre bağlanması, aynı anda G-proteinlerinde değişikliğe sebep olan allosterik bir etki uyarır. G-proteinleri ile reseptörler yapısal olarak birleşmezler (15). Reseptörün üçüncü intrasellüler loop'u G-proteini ile ilişkiden sorumlu olan bölgedir, ancak ligantlar ile ilişkiden sorumlu bölgeleri tam olarak bilinmemektedir (4).

ET reseptörlerinin çeşitli dokulardaki farklı dağılımı, endotelinlerin farklı etkiler oluşturmalarına sebep olur. Endotelinlerin reseptörlerine bağlanması çok sıklıdır ve rölatif olarak yavaş ayrılırlar. Etki sürelerinin uzunluğu buna bağlı olabilir. Bir diğer önemli faktör de, in-vitro görülen bazı etkiler, in-vivo biyolojik olaylarla uyumlu olmayabilir (29). ETA reseptörleri kalp, beyin, damarlar ve damar düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. ETB reseptörleri ise böbrekler, uterus, santral sinir sistemi ve endotel hücrelerinde daha yoğun olmak üzere, çok geniş bir dağılım gösterirler (4, 26).

### Etki Mekanizmaları

Endotelinler, fosfolipaz C'yi aktive ederek fosfotidilinositolün hidrolizine sebep olurlar. Hidroliz

**Şekil 1.** Endotelin sentezi.



## 2. Endotelinlerin etki mekanizması (4)

Endotelin, **FLA<sub>2</sub>**: Fosfolipaz A<sub>2</sub>, **FLC**: Fosfolipaz C, **DAG**: Diaçilgliserol, **IP<sub>3</sub>**: İnositol tri fosfat, **PKG**: Praotein kinaz **GI<sub>2</sub>**: Prostaglandin I<sub>2</sub>, **PGE<sub>2</sub>**: Prostaglandin E<sub>2</sub>, **TxA<sub>2</sub>**: Trombaksan A<sub>2</sub>, **G. Prot.:** G protein

sonucu; inositol 1,4,5 trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol oluşur (DAG). IP<sub>3</sub>, sarkoplazmik retikulumdaki depolardan Ca<sup>+2</sup> serbestleştirir (30). Dihidropiridine duyarlı voltaj bağımlı kanallardan Ca<sup>+2</sup> girişini de kolaylaştırır (31). Total intrasellüler Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonu artar (32). Başlangıçtaki artış, hücre depolarından serbestleşen Ca<sup>+2</sup> ile oluşurken, sonraki artış hücre membranından giren Ca<sup>+2</sup> ile olur (33). İntrasellüler Ca<sup>+2</sup> artışı, calmodulin artışı ile birliktedir. İntrasellüler Ca<sup>+2</sup>; nörotransmitter serbestleşmesini, salınımını ve hücrel kontraktıl mekanizmayı aktive eden miyozin hafif zincir kinazını da içeren çeşitli enzimlerin aktivasyonunu ve diğer mekanizmaları düzenler (34,35). Nifedipin ve diğer Ca<sup>+2</sup> kanal blokörü ajanlar, extrasellüler Ca<sup>+2</sup>'un hücre içine girişini engelleyerek endotelinlerin bazı etkilerini antagonize edebilirler (36,37). Kalsiyum kanal blokörleriyle yapılan çalışmalarda, ET1 ile uyarılan Ca<sup>+2</sup>'un hücre içine akımında %50'lik bir düşüş sağlanabilmiştir. Bu da ET1'in reseptörle çalışan kalsiyum kanallarını da kullandığını düşündürmüştür (37). DAG'ın devamlı serbestleşmesi, protein kinaz-C aktivasyonunun uzamasına sebep olur. Protein kinaz-C çeşitli proteinleri fosforilleyerek, onları aktive veya inaktive eder ve gen ekspresyonunu

düzenler (38). Endotelinlerin sarkolemmal Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> iyon ters taşınımını uyararak intrasellüler pH artışına neden olabileceği de kaydedilmiştir (39). İntrasellüler pH artışı, miyofilamentlerin Ca<sup>+2</sup>'a duyarlılığını arttırabilir. Böylece Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunda değişiklik olmadan kontraksiyon artabilir. Ayrıca intrasellüler pH artışı çeşitli hücrelerde hipertrofik ve mitojenik cevapları uyarabilir (Şekil 2) (37,40).

Endotelinlerin reseptörlerine bağlanmaları, G proteini ile voltaj bağımlı L-tipi Ca<sup>+2</sup> kanallarında olduğu gibi iyon kanallarının permeabilitesini değiştirebilir. NO serbestleşmesi ve fosfolipaz A aktivasyonu ile prostanoit üretiminde olduğu gibi, sekonder mesajcılarının aktivasyonuna sebep olabilir (14,16). Nitrik oksidin, endotelinlerin vasküler düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerinin bazılarını antagonize ettiği gösterilmiştir. Bu etkisini, endotel hücrelerinden endotelin salınımını azaltarak göstermektedir (41,42). Ayrıca, sıçanların kardiyak membranlarında yapılan çalışmalar, K<sup>+</sup> kanal açıcı ajanların endotelin-1'in reseptöre bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Bu ajanların, endotelinlerin kalp üzerine olan etkilerinin bir kısmını inhibe etmesi sonucu kardiyak aritmileri baskılaması ile sıçanlardaki

deneysel miyokard infarktüsünden sonra kardiyoprotektif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Bu da ET1'in ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> kanallarını kapatabileceğini düşündürmüştür (43).

### Endotelin Konverting Enzimler

Endotelin konverting enzimler hücre membranına bağlı metalloproteazlardır. ECE-1 ve ECE-2 olmak üzere iki tip vardır. ECE-1 çeşitli hücrelerden izole edilmiştir ve 758 aminoasitlik iç membrana bağlı bir enzimdir (44-49). Tek transmembran zinciri, birkaç azot glikolizasyon bölgesi, amino ucunda Zn<sup>+2</sup> bağlama yeri, uzun ekstraselüler bölge ve karboksil ucunda kısa sitoplazmik zinciri olan bir enzimdir. ECE-1 nötral endopeptidazdır ve m-RNA'sı en fazla endotelde yapılır, fakat adrenal bezler, akciğerler, böbrekler ve bağırsaklarda da yapılabilir. Dağılımı ET-1'e benzer. ECE-1 big ET-1'i ET-2 ve ET-3'den daha etkili parçalar (44, 45).

ECE-2 yapısal olarak ECE-1'e benzeyen membrana bağlı metalloproteazdır ve big ET-1'i ET-2 ve ET-3'den daha etkili bir şekilde parçalar. Bu yüzden ECE-2 diğer izopeptidler için selektif bir enzim değildir. Sadece ekzojen big ET-1'i parçalayabilir. ECE-2 asidik ortamda çalışan bir enzimdir, golgi aygıtınca big ET-1'in ET-1'e dönüşümünden sorumludur. mRNA'sı belirgin olarak serebral korteks, serebellum ve adrenal medulla gibi nöronal dokularda bulunur (Tablo 2) (5).

## Endotelinlerin Fiziopatolojik Rollerini

### (Tablo 3-4)

#### 1. Sistemik hipertansiyon

Endotelinler, uzun süreli etkilere sahip, bilinen en güçlü vazokonstriktörlerdir (50). Ancak normal kan basıncının devamı ve sistemik hipertansiyon oluşumundaki rolleri açık değildir (51). Endotelinlerin intravenöz enjeksiyonunu, sistolik kan basıncındaki geçici düşme ve bunu uzamış pressör bir cevap izler. Vazokonstriktör etkiyi damar dü-

kasındaki ETA reseptörleri oluştururken, vazodilatör etkiyi prostasiklin ve nitrik oksid'in salınımına aracılık eden endotelial hücreler üzerindeki ETB reseptörleri oluşturur. Bu nedenle; endotelinlerin esas hemodinamik etkisi, hedef organdaki reseptör tipinin oluşturduğu cevaba, bunların lokalizasyonuna ve rölatif miktarına bağlıdır (11).

Anjiotensin II'nin invitro endotel hücrelerinde, endotelin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bradikininlerin vazodilatör etkilerine aracılık eden temel mediatör nitrik oksid'dir (52). ACE inhibitörleri; endotelinlerin serbestleşmesini azaltarak, endotel kaynaklı nitrik oksid oluşumunu uyaran bradikinin konsantrasyonunu artırarak, anjiotensin oluşumunu engelleyerek ve endotelinlerin etkilerini dolaylı olarak azaltarak intimal hiperplaziyi getirebilirler (50,53).

Hipertansiyonda, plazma endotelin düzeylerinin anlamı tartışmalıdır. Hipertansif ve normotansif kişilerin plazma endotelin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (54). Önceki çalışmalarda, hipertansiyonlu bireylerde yüksek olduğu bildirilen endotelin düzeylerinin ölçüm metodlarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (55). Endotelinin plazma konsantrasyonu, yaşlanma ile artma eğilimindedir ve hem normotansif hem de hipertansif erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (54).

#### 2. Ateroskleroz gelişmesi

Aktif koroner aterosklerotik plakta önemli miktarda endotelin-1 tipi immunreaktivite varlığı gösterilmiştir. ET1 tipi immun boyanma, atheromatöz plak çevresinde neovaskularizasyon olduğu hipersellüler bölgelerde ve makrofaj infiltrasyonunun olduğu bölgelerde gözlenmiştir. Kronik inflamatuvar cevabı gösteren plak komponentleri ile ET1 immünreaktivitesi arasındaki ilişki, atherosklerotik lezyonlarda ET1 üretiminin, bölgesel inflamatuvar olaylarda rolü olduğunu düşündürmüştür (18).

**Tablo 2.** Endotelin konverting enzimler

Enzim	Bulunduğu yer	Etkisi
ECE-1	endotel, adrenal bezler, akciğerler böbrekler, barsaklar	big ET1>big ET2>big ET3
ECE-2	serebral korteks, serebellum, adrenal medulla	big ET1>big ET2>big ET3

**Tablo 3.** Endotelinlerin fizyopatolojik etkileri

<b>Sistem-1 (ETA tip): ET<sub>1</sub> &gt; ET<sub>3</sub></b>	
Vasküler düz kas hücreleri	Pressör etki, kasılma, fosfotidilinositol üretimi
Havayolu düz kas hücreleri (insan)	Kasılma
Uterus düz kası (farelerde)	Kasılma, fosfotidilinositol üretimi
Kalp düz kası (farelerde)	Fosfotidilinositol üretimi
Adrenokortikal hücreler (sığırlarda)	Aldesteron salınımının uyarılması
C6 glioma hücreleri (farelerde)	Fosfotidilinositol üretimi
Fibroblastlar (insanlar ve farelerde)	Kalsiyum geçişi
Osteoblastlar (farelerde)	DNA sentezi, fosfotidilinositol üretimi
<b>Sistem-2 (ETB tip): ET<sub>1</sub> = ET<sub>3</sub></b>	
Vasküler düz kas hücreleri (farelerde)	Başlagıçta depressör cevap
Mezenterik arter (farelerde)	Geçici gevşeme, nitrik oksit salınımı
Renal pelvis düz kas hücreleri (insanlarda)	Kasılma
Mide (farelerde)	Ülserojenik etki
Kan (tavşanlarda)	Platelet agregasyonunun önlenmesi
Serebral korteks, serebellum (farelerde)	Fosfotidilinositol üretimi
Astrositler (farelerde)	Fosfotidilinositol üretimi, kalsiyum geçişi
Mezengiyal hücreler (farelerde)	Fosfotidilinositol üretimi

**Tablo 4.** Endotelin artışı ile giden olaylar

1- Akut miyokard infarktüs	14-Pulmoner hipertansiyon
2- Allogreft rejeksiyonu	15-Postural değişiklikler
3- Aterosklerozis	16-Raynaud fenomeni
4- Soğuğa maruz kalma	17-Kronik böbrek yetmezliği
5- Korener spazm	18-Organ transplantasyonu
6- Kardiyomiyopati	19-Travma
7- Dissemine intravasküler koagülasyon	20-Subaraknoid kanama
8- Diabetes mellitus	21-Cerahi
9- Egzersiz	22-Sepsis
10-Esansiyel hipertansiyon	23-Sklerodema
11-Gebelik hipertansiyonu	24-Şok
12-Preeklampsi	25-Hemodiyaliz
13-Gebelik	

Makrofajlardaki lipopolisakkaritler, ET<sub>1</sub> üretimini uyarırlar. Polimorfonükleer lökositler ET<sub>1</sub> sentezler ve yıkarlar. Bu veriler ET<sub>1</sub>'in inflamasyonda rol oynadığını düşündürmüştür (56).

Makrofaj ve T-lenfositlerin arteriyal duvara yerleşmesi, damar düz kas hücre proliferasyonu, matris oluşumu ve neovaskülarizasyon ile seyreden aterosklerozun, kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşüncesi giderek güç kazanmaktadır (57).

İnsan aterosklerotik aort düz kas hücrelerinde ET<sub>1</sub> benzeri immunreaktivite ve aterosklerotik karotid arter lezyonlarında ise ET<sub>1</sub> m-RNA'sı artmaktadır (58,59). Ayrıca, aterosklerozlu hastaların plazmalarında ET<sub>1</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum, aterosklerozda ET<sub>1</sub> geninin fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir (58).

Makrofajlar, aterosklerotik plaktaki temel inflamatuvar hücrelerdir. Stabil lezyonların aktif lezyonlara dönüşümündeki rolleri aşıkardır (60,61). Makrofajlar, aterosklerotik plağın çatlamasına katkıda bulunur ve ayrıca düz kas hücre proliferasyonuna ve plak neovaskülarizasyonunun uyarılmasına yol açan mitojenik faktörler de salgırlar (62,63). ET<sub>1</sub> ile makrofajlar arasındaki ilişki, ET<sub>1</sub>'in aktif koroner aterosklerotik lezyonlarda rol oynadığını göstermektedir. Neovaskülarizasyon bölgelerinde de doku ET<sub>1</sub> immunreaktivitesinde artış gösterilmiştir. ET<sub>1</sub> vasküler düz kas hücreleri için mitojendir ve bazı protoonkojenlerin ekspresyonunu ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarır (64). Farelerde, PTCA sonrası dönemde ET<sub>1</sub>'in neointima oluşmasını başlattığı gösterilmiştir (65). Modifiye LDL, protein kinaz C aktivasyonu ile makrofajlardan ET<sub>1</sub> salınımını uyarır. ET<sub>1</sub> ayrıca miyositler için kemotaktik bir faktördür (18).

### 3. Miyokardiyal iskemi

Miyokard iskemisi, kardiyomiyositlerden serbestleşen endotelinlerin etkisiyle artabilir. Hayvanlarda, doğrudan koroner dolaşıma yapılan ET<sub>1</sub> infüzyonu; miyokard infarktüsü, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmi oluşumuyla sonuçlanmıştır (35). Endotelinlerin, köpeklerde ventriküler fibrilasyon eşliğini düşürdüğü gösterilmiştir (66). Sıçanlarda, deneysel miyokard infarktüsünden sonra kalp dokusunda ET<sub>1</sub> artışı gösterilmiş ve bu modelde önceden antiendotelin g-globulin ile tedavi infarktüs alanını %40'dan fazla azaltmıştır (67). Hayvanlarda, iskemik ETA reseptör antagonisti ilaçların olaydan önce infüzyonu, infarktüs alanını küçültmektedir (68).

Vazospastik anginalı ve miyokard infarktüsülü hastalarda, plazma endotelin konsantrasyonları ile üriner endotelin atılımında artış gösterilmiştir, fakat stabil anginalı hastalarda artış gösterilememiştir (69,70). Başarılı trombolizisle erken reperfüzyon sağlanan hastalarda, endotelin düzeyleri reperfüze edilmeyenlere göre daha düşüktür. Miyokard infarktüsülü hastaların, plazma ET konsantrasyonları, hemodinamik komplikasyonlar için önceden belirleyici olabilir (71). Miyokard infarktüsünden sonra plazma ET düzeyleri yüksek olan hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK) ve kreatin fosfokinaz'ın miyokardiyal bandı (CK-MB) düzeyleri de yüksektir ve angiografik olarak belirlenen ejeksiyon fraksiyonu da düşüktür. Bu bulgu, plazma ET konsantrasyonlarının akut miyokard infarktüsünden sonraki yaşama oranının değerlendirilmesinde prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (69).

#### 4. Sol ventrikül fonksiyonları ve konjestif kalp yetmezliği

Endotelin; izole kalplerde, izole kalp kası hücrelerinde ve sağlam deney hayvanlarında potent pozitif inotropik etki gösterir (72). Endotelinler için atrium ve ventriküllerde yüksek reseptör aktivitesi gösterilmiştir (73). ET1'in intravenöz uygulanması, sol ventrikül performansında uzun süreli bir artış oluşturur (72). Endotelinler, doğal antagonistleri olan atriyal natriüretik faktör salınımının potent bir uyarıcısıdır (74). ETA reseptörleri, endotelinlerin vazoaaktif etkilerine ve atriyal natriüretik faktör salınımına aracılık ederler. ETB reseptörleri, ET ile uyarılan vazodilatasyona ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna aracılık ederler. Üriner su atılımına her iki reseptör aracılık ederken, sodyum atılımı sadece ETA reseptörleriyle oluşur. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tanımlanan ET konsantrasyonundaki artış, yüksek mortalite riskinin ön belirleyicisidir (75). Konjestif kalp yetmezliğinde gözlenen sistemik vasküler rezistans artışında endotelin konsantrasyonlarındaki artış önemli rol oynayabilir (76).

ETA reseptör antagonistleri ve ECE inhibitörleriyle tedavinin, insanlarda konjestif kalp yetmezliğinin seyrini olumlu yönde etkileyebildiğine ilişkin erken klinik bulgular vardır (77). ACE inhibitörleri de antiendotelin etkileri yüzünden, kon-

jestif kalp yetmezliği olan hastalarda yararlı olabilirler (78).

#### 5. Pulmoner hipertansiyon

Endotelinlerin, pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde potent vazokonstriktör ve büyümeyle ilgili bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmüştür. (79) Endotelinler, pulmoner dolaşımında güçlü ve devamlı vazokonstriksiyon oluştururlar. Peptidin gen ekspresyonu ve salınımı, hipoksi ile uyarılabilir. İnsanlarda PO<sub>2</sub> ve plazma ET1 düzeyleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Oksijen uygulanmasıyla oluşan pulmoner arter basıncındaki düşüş, plazma ET1 düzeylerindeki düşüş ile birlikte (80). ET1'in solunum yolu düz kaslarında da, güçlü kasıcı etkinlik gösterdiği ve ödem oluşturduğu tesbit edilmiştir (81).

Hayvanlarda ETA ve ETB reseptör blokörü olan Bosentan'ın, hipoksi ile uyarılan pulmoner hipertansiyonu ve pulmoner arter remodeling'ini önlediği gösterilmiştir (82). Endotelinler, doğumdan sonraki ductus arteriosus'un kapanmasında lokal modülatörler olarak da önerilmişlerdir. Sağsol şanlı konjenital kalp hastalıklarında da plazma ET düzeyleri yüksek bulunmuştur (83).

#### 6. Ventriküler ve vasküler hipertrofi

Endotelinler; damar düz kas hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda, glial hücrelerde, mezengial ve diğer hücrelerde DNA sentezini artırarak protoonkojenlerin ekspresyonuna, hücre proliferasyonuna ve hipertrofiye sebep olurlar (84). Transforming growth faktör, basic fibroblast growth faktör, epidermal growth faktör, platelet derived growth faktör ve hücrel transformasyon ve replikasyonu artıran insulin gibi çeşitli faktörler, ET ile sinerjik etki gösterirler. Bu sinerji, bütün faktörlerin protein kinaz-C ve c-AMP'yi içine alan ortak yoldan etki gösterdiklerini düşündürmüştür. ET anjiogenezisin direkt bir mediyatörü olmayabilirler ancak ko-mitojen bir faktör olarak etki gösterebilirler (4).

Kültürü yapılmış sıçan aort düz kas hücrelerine, dışarıdan endotelin ilavesi proliferasyonu uyarmamıştır. Aynı hücreler, endotelin üreten plazmidler ile transfekte edildiklerinde, hücrelerin büyük miktarlarda ET ürettikleri ve proliferere oldukları gözlenmiştir. Bu etkinin ETA reseptörü için spesi-

fik antikorlarla anlamlı derecede azaltıldığı gösterilmiştir (85).

Endotelin ile protein sentezindeki artış, miyokard hipertrofinde rol oynayabilir. Deneysel olarak uyarılmış hipertrofik sıçan ventriküllerinde, preproendotelin m-RNA'sı ve matur ET1 belirgin olarak artmıştır (84).

### 7. Damar duvar zedelenmesinden sonra neointima oluşumu

Koroner anjioplastinin etkinliği, yüksek restenoz insidansı ile gölgelenmektedir. ET1 ile ETA reseptörlerinin aktivasyonu, kültürü yapılmış damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Normalde bu cevap, sağlam ve fonksiyonel endotel ile azaltılır. Ayrıca ET1; düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve matrix oluşumunu düzenleyen çeşitli protoonkojenlerin ve growth faktörlerin ekspresyonunu ve serbestleşmesini uyarır. ET1 antagonizminin, restenozun kontrolünde tedavi edici olarak kullanılabileceğine ilişkin gözlemler artmaktadır (4).

### 8. Konjenital kardiyak anomaliler

ET1 eksikliği olan farelerde aortik arkta hipoplazi, aberran sağ subklavian arter ve çıkış yolu malformasyonuna sebep olan ventriküler septal defekti de içeren kardiyovasküler malformasyonlar gözlenmiştir. ET1'in monoklonal antikorlarla veya ETA reseptör antagonistleriyle bloklanmasından sonra bu kardiyovasküler anormalliklerin sıklığı ve yaygınlığının arttığı gözlenmiştir (5).

### 9. Allogreft rejeksiyonu

Greft rejeksiyonu olan aterosklerozlu hastalarda, ET1 konsantrasyonu artmıştır. Endotelin konsantrasyonundaki bu artış, mikrovasküler hemodinamikleri değiştirerek, remodeling'e, hipertansiyona ve nefrotoksisiteye katkıda bulunabilir (4).

### 10. Serebrovasküler hastalıklar

Laboratuvar ve klinik araştırmalar ET'lerin subaraknoid kanama ve iskemik strok'taki geç gelişen vazospazmın patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu hastaların serebrospinal sıvılarında, ET konsantrasyonlarının yükseldiği gösterilmiştir. Endotelin reseptör inhibitörlerinin, serebral vazokonstriksiyonu önlenmesi ve nöral ölümü geciktirmesi, bu ajanların subaraknoid

kanamanın tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (4).

### 11. Renal fonksiyonlar

Glomerüler mezengial hücreler,  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artışı ile oluşan fosfolipaz-C aktivasyonu sonucu damar düz kas hücreleri gibi kasılırlar (37). Endotelinler, afferent arteriollerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girişi ile vazokonstriksiyon oluştururlar (31). ET1, düşük konsantrasyonlarda bile yoğun ve uzun süreli renal vazokonstriksiyon, glomerüler filtrasyon hızında ve renal plazma akımında azalma oluşturur, ancak fraksiyonel sodyum atılımını değiştirmez (30,37). ET1, doğrudan adrenal kortikal hücrelerden aldosteron salınımını da uyarır (86).

### Endotelin Konverting Enzim İnhibitörleri

Fosforamidon, ECE inhibitörü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (24). ECE-2 fosforamidon ile ECE-1'den daha fazla inhibe edilebilir. ECE-1 ve 2 için birkaç inhibitör (FR 90153, CGS26303) geliştirilmiştir (5). Gelecekte, spesifik ECE inhibitörlerinin geliştirilmesiyle farmakolojik müdahaleye imkan sağlayacağı düşünülmektedir.

### Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi, farmakoterapide yeni bir araştırma sahasıdır. Son yıllarda çeşitli ET antagonistleri keşfedildi. Orjinal reseptör antagonistleri, kültürü yapılmış *Streptomyces misakiensis*'den izole edildi. Ajanların bazıları ETA veya ETB reseptörleri için spesifik iken, bazıları nonspesifiktir (Tablo 5). ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, potasyum kanal açıcı ajanlar, adenosin ve nitrogliserin gibi ilaçlar, ET salınımı ve/veya etkilerinin düzenlenmesine etki edebilen diğer ilaçlardır (Tablo 6) (4).

**Tablo 5.** Endotelin reseptör antagonistleri

ETA reseptörü	ETB reseptörü	Nonspesifik
BQ 123	IRL 1038	PD 145065
BQ 153	BQ 788	PD 142893
FR 139317	RES 701-1	Ro 462005
Asterik asit		Bosentan
BMS 182874		SB 209670

**Tablo 6.** Nonspesifik endotelin antagonistleri

---

Endotelin konverting enzim inhibitörleri
Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
Anjiotensin II reseptör blokörleri
Kalsiyum kanal blokörleri
Potasyum kanal açıcı ajanlar
Adenozin
<u>Nitroglicerini</u>

---

Sonuç olarak; endotelinler koroner kalp hastalıklarının fizyopatolojisinin tam olarak anlaşılmasında yol gösterebilecek yeni bir peptid grubudur. Edinilen bilgilerin ışığı altında, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle akut iskemik koroner kalp hastalıkları için yeni tedavi protokolleri geliştirilecek ve belki de primer önleme sağlanabilecektir.

---

#### KAYNAKLAR

---

1. Jones PH, Patsch J, Gotto AM. The biochemistry of blood lipid regulation and the assessment of lipid abnormalities. In: Schlant RC, Alexander RW, eds. Hurst's the heart. 8th ed. London. Mc Graw-Hill, Inc. 1994: 973-87.
2. Şahin M, Alp N. Endotelinin klinik kardiyolojide yeri ve önemi. MN Kardiyoloji 1995; 2: 73-6.
3. Griendling KK, Alexander RW. Cellular biology of blood vessels. In. Schlant RC, Alexander RW, eds. Hurst's the heart 8<sup>th</sup> ed. London. Mc Graw-Hill Inc. 1994: 31-43.
4. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Roles in cardiovascular health and disease. Am Heart J 1995; 130: 601-10.
5. Hirata Y. Endothelin peptides. Current Opinion in Nephology and Hypertension 1996; 5: 12-5.
6. Stevenson LW, Fonarow GC. Endothelin and the vascular choir in heart failure. JACC 1992; 20: 854-7.
7. Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. Am J Physiol 1985; 248: 550-6.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-5.
9. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A. Sarafatoxin a novel vasoconstrictor peptide: Phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. Science 1988; 242: 268-72.
10. Kramer BK, Nishida M, Kelly RA, Smith TW. Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines. Circulation 1992; 85: 350-4.
11. Kusumoto K, Awane Y, Fujiwara S, Watanabe T. Role of endogenous endothelin in extension of rabbit myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 18): 5339-42.
12. Ferri C, Laurenti O, Bellini C, Faldetta MRC, Properzi G, et al. Circulating endothelin-1 level in lean non-insulin-dependent diabetic patients. AJH 1995; 8: 40-7.
13. Zellers TM, Mc Cormick J, Wu Y. Interaction among ET-1, endothelium-derived nitric oxide and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. Am J Physiol 1994; 267: H 139-47.
14. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Bühler FR. Endothelin-1 induced vasoconstriction in humans. Circulation 1991; 83: 469-75.
15. Cry C, Kris RM. Desensitization of human endothelin-A receptor. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22(Suppl 8) 511-4.
16. Warner TD, Schmidt HHHW, Murad F. Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cell: Selective effects of endothelin-3. Am J Physiol 1992; 262: H 1600-5.
17. Gültekin N, Yıldırım A, Özbayrakçı S, Küçüköğlü S, Mutlu H. Endotelin sistemi. T Klin Kardiyoloji 1994; 7: 234-8.
18. Gültekin N, Yıldırım A, Özbayrakçı S, Küçüköğlü S, Mutlu H. Endotelin Sistemi. T Klin Kardiyoloji 1994; 7: 234-8.
19. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. Circulation 1995; 91: 941-7.
20. Ryan US, Zhong R, Hayes BA, Visner G, Sauter ML. Regulation of endothelin-1 expression in normal and transfected endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 8): 38-41.
21. Yokokawa K, Kohno M, Yasunari K, Murakawa K-I, Takeda T. endothelin-3 regulates endothelin-1 production in cultured human endothelial cells. Hypertension 1991; 18: 304-15.
22. Luscher TF, Demar BS, Boulanger C, et al. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptor. Part II. 1993; 11: 121-6.
23. Yokokawa K, Kohno M, Tahara H, Mandal AK, Yasunari K, et al. Effect of heparin on endothelin-1 production by cultured human endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 8): 546-8.
24. Gui G, Xu D, Emoto N, Yanagisawa M. Intracellular localization of membrane-bound endothelin-converting enzyme from rat lung. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 8) 53-6.
25. Corder R, Khan N, Anggard EE, Vane JR. Calcium ionophores inhibit the release of endothelin-1 from endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 8): 42-5.
26. Plumpton C, Champeney R, Ashby MS, Kuc RE, Davenport AP. Characterization of endothelin isoforms in human heart: Endothelin-2 demonstrated. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 8): 26-8.
27. Richard V, Hogie M, Clozel M, Löffler BM, Thuillez C. In vivo evidence of an endothelin-induced vasopressor tone after inhibition of nitric oxide synthesis in rats. Circulation 1995; 91:771-5.
28. Teerlink JR, Breu V, Sprecher U, Clozel M, Clozel JP. Potent vasoconstriction mediated ETB receptors in canine coronary arteries. Circ Res 1994; 105-14.



29. Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113: 981-6.
30. Kurokawa K, Yoshitomi K, Ikeda M, Uchida S, Naruse M, Imai M. Regulation of cortical collecting duct function: Effect of endothelin. *Am Heart J* 1993; 125: 582-8.
31. Takenaka T, Forster H, Epstein M. Protein kinase C and calcium channel activation as determinants of renal vasoconstriction by angiotensin II and endothelin. *Circ Res* 1993; 73: 743-50.
32. Khandoudi N, Ho J, Karmazyn M. Role of Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup> exchange in mediating effects of endothelin-1 on normal and ischemic/reperfused hearts. *Circ Res* 1994; 75: 362-78.
33. Simonson MS, Dunn MJ. Ca<sup>2+</sup> signaling by distinct endothelin peptides in glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res* 1991; 192: 148-56.
34. Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins: From receptors to medicine. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 54-60.
35. Karwatowska-Prokopczuk E, Wenmalm A. Effect of endothelin on coronary flow, mechanical performance, oxygen uptake, and formation of purines and on outflow of prostacyclin in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1990; 66: 46-54.
36. Battistini C, Chailler P, D'Orleans-Juste P, Briere N, Sirois P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993; 14: 385-99.
37. Huang S, Simonson MS, Dunn MJ. Manidipine inhibits endothelin-1 induced (Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub> signaling but potentiates endothelin's effect on c-fos and c-jun induction in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Am Heart J* 1993; 125: 589-97.
38. Simonson MS, Jones JM, Dunn MJ. Differential regulation of fos and jun gene expression and AP-1 cis-element activity by endothelin isopeptides. *J Biol Chem* 1992; 267: 8643-9.
39. Wang J, Morgan JP. Endothelin reverses the effects of acidosis on the intracellular Ca<sup>2+</sup> transient and contractility in ferret myocardium. *Circ Res* 1992; 71: 631-9.
40. Simonson MS, Wan S, Mene P, Dubyak GR, Kester M, et al. Endothelin stimulates phospholipase C, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 708-12.
41. Vincent R, Hogie M, Clozel M, Thuillez C. In vivo evidence of an endothelin-induced vasopressor tone after inhibition of nitric oxide synthesis in rat. *Circulation* 1994; 90: 1-35.
42. Kourembanas, Mc Quillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest* 1993; 92: 99-104.
43. Haynes WG, Waugh CJ, Dockrell MEC, Olverman HJ, Williams BC, Webb DJ. Modulators of calcium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl): 5154-7.
44. Ku D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, et al. ECE-1: A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 1994; 78: 473-85.
45. Ikura T, Sawamura T, Shiraki T, Hosokawa H, Kido T, et al. cDNA cloning and expression of bovine endothelin converting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203:1417-22.
46. Shimada K, Takahashi M, Tanzawa K. Cloning and functional expression of endothelin converting enzyme from rat endothelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 18275-78.
47. Shimada K, Matsushima Y, Wakabayashi K, Takahashi M, Matsubara A, et al. Cloning and functional expression of human endothelin-converting enzyme cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 807-12.
48. Yorimitsu K, Moroi K, Inagaki N, Saito T, Matsuda Y, et al. Cloning and sequence of a human endothelin converting enzyme in renal adenocarcinoma cells producing endothelin-2. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208: 721-7.
49. Emoto N, Yanagisawa M. Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound, Phosphoramidon-sensitive Metalloprotease with asidic J Biol Chem 1995; 270: 15262-68.
50. Sakurai T, Goto K. Endothelins: Vascular actions and clinical implications. *Drugs* 1993; 46: 795-805.
51. Donckier J, Stolerul, Hayashida W, Van Mechelen H, Galanti, L, et al. Role of endogenous endothelin-1 in experimental hypertension. *Circulation* 1994; 90: 1-387.
52. Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, et al. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 6): 30-8.
53. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, et al. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87 (Suppl v): 36-44.
54. Miyauchi T, Yanagisawa M, Iida K, Ajisaka R, Suzuki N, et al. Age- and sex-related variation of plasma endothelin-1 concentration in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 1992; 123: 1092-3.
55. Catelli De Carvalho MH, Nigro D, Scivoletto R, Barbeiro HV, A parecida de Oliveira M, et al. Comparison of the effect of endothelin on microvessels, and macrovessels in Goldblatt II and deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15(Suppl 1): 168-71.
56. Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174: 613-5.
57. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 468-9.
58. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
59. Winkles JA, Alberts GF, Brogi E, Libby P. Endothelin-1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and atherosclerotic human arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 1081-88.
60. van der Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.

61. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque reupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
62. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Mechanisms of disease: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part one). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
63. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1420-25.
64. Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family: Local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin Sci* 1993; 84: 485-500.
65. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, Storer BL, Hart T, et al. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. *Circ Res* 1994; 75: 190-7.
66. Salvati P, Chierchia S, Dho L, Ferrario RG, Parenti P, et al. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: Relation to the site of administration and to changes in regional flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 1007-14.
67. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelins to the extension of myocardial infarct size in rat. *Circ Res* 1991; 69:370-7.
68. Grover GS, Dzwonczyk S, Parham CS. The endothelin receptor antagonist Ba-123 reduces infarct size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion. *J Cardiovasc Res* 1993; 27: 1613-18.
69. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1 year mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:1573-9.
70. Ray SG, Mc Murray JJ, Morton JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischemic syndromes. *Br Heart J* 1992; 67: 383-6.
71. Lechleitner P, Genser N, Mair J, Artner-Dworzak E, Dienst LF, Puschendorf B. Endothelin-1 in patient with complicated and uncomplicated myocardial infarction. *Clin Invest* 1992; 70: 1070-2.
72. Ohno M, Li W, Cheng C-P. Effects of endothelin-1 on left ventricular performance in conscious dogs: Assessment by pressure-volume analysis. *Circulation* 1994; 90: 1-16.
73. Galron R, Kloog Y, Bdoiah A, Sokolovsky M. Functional endothelin sarafatoxin receptors in rat heart myocytes: Structure activity relationships and receptors subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 936-43.
74. Moe GW, Ferrazzi S, Naik G, Howard RJ. Endothelin in heart failure: Temporal evolution, source of production and interaction with atrial natriuretic peptide. *Circulation* 1994; 90: I-126.
75. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunse S, Kastrup J. Plasma endothelin-1 in chronic heart failure: A predictor of cardiac death? *Circulation* 1994; 90: I-379.
76. Teerlink JR, Hess P, Clozel M, Clozel JP, Hoffman F. Role of endothelin in conscious rats with chronic heart failure. *Circulation* 1994; 90: I-269.
77. Love MP, Haynes WG, Webb DJ, Mc Murray JJV. Anti-endothelin therapy is of potential benefit in heart failure. *Circulation* 1994; 90: I-293.
78. Clavell AL, Mattingly MM, Nir A, Aarhus LL, Heublein DM, Burnett JC Jr. Angiotensin converting enzyme inhibition modulates circulating and tissue endothelin activity in experimental heart failure. *Circulation* 1994; 90: 1-452.
79. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H. Endothelin production in pulmonary circulation of patient with mitral stenosis. *Circulation* 1994; 90: I-172.
80. Goerre S, Wenk M, Bartsch P, Lüscher TF, Niroomand F, et al. Endothelin-1 pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995; 91: 359-64.
81. Oğuz A, Uluoğlu C, Kılınç M, Ercan ZS. Endotelin peptidlerin kardiyovasküler, renal ve solunum sistemi üzerine etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 297-302.
82. Di Carlo VS, Chen S-J, Chen Y-F, Yano M, Oparil S. Chronic blockade of endothelin-A receptors with BQ-123 prevents hypoxia induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rat. *Circulation* 1994; 90: 1-6.
83. Vincent JA, Ross RD, Kassab J, Hsu JM, Pinsky WW. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1204-7.
84. Karam H, Heudes D, Hess P, Basset A, Clozel J-P, Clozel M. Role of endothelin in cardiac remodeling in DOCA hypertensive rats. *Circulation* 1994; 90: I. 126.
85. Douglas SA, Loudon C, Ohlstein EH. Effect of acute and chronic administration of the endothelin receptor antagonists BQ-123 and SB 209670 on neointima. *Circulation* 1994; 90: I-297.
86. Miller WL, Caverio PG, Aarhus LL, Heublein DM, Burnett JC. Endothelin-mediated cardiorenal hemodynamic and neuroendocrine effects are attenuated by nitroglycerin in vivo. *AJH* 1993; 6: 156-63.