

Sadece endotel değil, endotel dışında da yapıldığı bildirilen bu peptidler, damar dışı düz kasları kasmakta, damar permeabilitesini bozmakta ve makromoleküllerin sızmasına neden olmaktadır (3).

Bu vazoaaktif peptidlerin iki ayrı tip reseptörü bulunduğu bildirilmiştir. ETA reseptörleri vazokonstriktör etkiden ve damar permeabilitesinin artmasından sorumlu Olmasına karşın ETB reseptörleri endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) prostaglandinler ve thromboxane A₂ salıverilmesinden sorumlu tutulmaktadır (4).

Dolaşım Sistemi Üzerine Etkileri

Endotel hücrelerinden salgılanan endotelin (ET); PGI₂, PGE₂, ANP ve EDRF gibi vazodilatör maddelerle bir denge içinde, vasküler tonus düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (2,5-9). ET-1'in bilinen en güçlü vazokonstriktör olan Anjiyotensin 2'den (AH) 10 kat, Noradrenalin'den 100 kat daha güçlü olması ve etki süresinin 50-60 dakikaya kadar uzayabilmesi, damar tonüsünü düzenleyici mekanizmalarda önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir (10,11).

Yapılan bir çalışmada, Sprague-Dowley cinsi sıçanlara, 7 gün süreyle tekrarlanan düşük dozda ET-1'in infüzyonunun, ortalama arteryel basınçta doz bağımlı anlamlı bir artış oluşturduğu gözlenmiş ve ET-1'in kan düzeyinin artmasının hipertansiyona neden olabileceği öne sürülmüştür (12). Bir başka çalışmada da, spesifik ETA reseptör antagonisti olan BQ-123'un, sıçanlarda bazal kan basıncını etkilemediği, dışarıdan verilen ET-1'in oluşturduğu pressor cevapları baskıladığı bildirilmektedir (13). Yapılan değişik araştırmalarda, sağlıklı insanlarda ET-1 düzeyi 0.3-3 pg/ml olarak bulunmuştur (14). Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, "stage I ve II"nin tersine, özellikle "stage III"te ir-ET-1 (immünreaktif ET-1) düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir (15). Primer pulmoner hipertansiyonda ise arteryel ET düzeyinin, venöz ET'den, 3.7 kat fazla bulunduğu gösterilmiştir (16). İki malign hemanjiyotendömatöz vaka-sında, ir-ET-1 düzeyinin, ortalama arteryel basınç oynamaları ve cerrahi girişim ile paralel gittiği bildirilmektedir (17). Birçok değişik çalışmada, akut myokard enfarktüsü, anjina pectoris, kalp yetersizliği, idiyopatik dilate kardiyomyopati, kardiak iskemi gibi majör kardiovasküler ve hemodinamik değişiklikler olan hastalıklarda ve bunların deneysel modellerinde ir-ET düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (18-22).

Yukarıda sözü edilen patolojik durumlarda ET'nin kendisinin mi tetikleyici olduğu, yoksa bu hastalıklardaki endotel hasarının sonucu olarak mı ET düzeylerinin yükseldiği açıklığa kavuşmamıştır. Adı geçen bütün bu patolojik durumlarda ET'e karşı etkileri olan EDRF cevaplarının azalmasının da patogeneze yer alabileceği dikkate alınmalıdır. Vanhoutte ve ark. (23), domuz endotel hücre kültüründe ET-1'in hem kendisinin tek başına, hem de bradikininle indüklenmiş olarak cGMP düzeyini değiştirmediğini bildirmesine rağmen, başka bir

çalışmada ET-1'in izole kobay kalbinde etkisini gösterirken aynı zamanda EDRF salgılanmasına neden olduğu bildirilmiştir.

Vane ve arkadaşları (6), izole tavşan aortunu perfüze edip, çıkan materyeli PGF_{2α} ile prekontrakte edilmiş endolesiz tavşan aort şeridi üzerinden geçirmiştir? Perfüze edilen aortun ACh, Substans P ve ET-1 tarafından oluşturduğu EDRF cevaptan ölçüldüğünde; ET-1'in ACh'den daha fazla EDRF salgılattığı bildirilmiştir.

İzole kobay bronşunda, ET-1 kasılmalarını, EGE (endotelin dönüştürücü enzim) inhibitory olan FA'nun (Fosforamidon) arttırdığı, dolayısıyla bu dokuda ET yıkımı olduğu ve FA'nun ET yıkımını önlediği belirtilmiştir (24). Bu durum FA yüksek konsantrasyonda "big ET"nin ET-1'e dönüşümünü engellerken, düşük konsantrasyonda ET yıkımını da önlediğini göstermektedir.

Sıçan fetal aortundan elde edilen A10 hücre membranlarında yapılan çalışmada hücrelerin, FA'a duyarlı olan nötral endopeptidazla (NEP) aynı özelliklere sahip NEP içerdiği ve bunun da [125I] ET-1'i metabolize ettiği öne sürülmüştür (25).

İzole kobay kalbinde ET-1 cevapları üzerine FA'nun etkisi olup olmadığı incelenen bir çalışmada FA'nun etkisiz olduğu, sıçanlarda yapılan bir in vivo çalışmada benzer olarak, ET-1'in oluşturduğu hipertansif etkiyi FA'nun etkilemediği bildirilmektedir (26). Yine sıçanlarda yapılan bir diğer in vivo çalışmada FA, ET-1 düzeyini etkilememiştir (27).

Sonuçlar, izole kobay kalbinde, ET-1'in uzun süreli kalıcı etkilerini oluştururken aynı zamanda kendi etkisini sonlandırmaya yönelik olarak EDRF saklayabileceği, FA'nun ise bu yönde bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Renal Sistem Üzerine Etkileri

ET peptitlerin gerek fizyolojik gerekse patolojik olaylarda en çok etkili olduğu organ, bir başka söyleyişle hedef organ böbreklerdir. ET tüm damarları etkiler, ancak renal dolaşım, dışarıdan verilen endotelinin vazokonstriktöretkisine çok duyarlıdır. Pernow ve ark. (28) yaptığı bir çalışmada domuz renal damar yatağının ET-1'e bronşial, femoral ve koroner damarlardan 10 kat daha duyarlı olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar maymunlarda da elde edilmiştir (29). ET peptitlere olan bu renal duyarlılığın nedeni tam olarak bilinmiyorsa da, böbreklerin ETET üretme ve/veya bağlama kapasitesindeki farklılık buna neden olabilir. Nitekim sağlıklı kişilerde plazma ET düzeyi 0.26-5 pg/ml civarında iken (30,31), idrarda yaklaşık 6-30 katlık bir artışla 33 pg/ml düzeyine erişir (32). Bu durum idrarla çıkan ET'nin büyük oranda böbreklerde sentezlenen ET olduğunu düşündürür. ET sekresyonunun başlıca damar endotel-yumunda lokalize olduğu düşünülmüyor olmasına rağmen, bugün artık prepro-ET genlerinin hem damarsal hem de damar dışı dokularda yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Böbreklerdeki ET sentezini 3 grupta topl-

mak mümkündür. Birincisi vasküler endotel hücreleri ki bu grupta en önemlisi glomerüler kapiller endotel hücreleridir (33), ikincisi perivasküler hücreler olan glomerüler mezenseyal hücreler (34), üçüncüsü ekstravasküler renal epitelyal hücreler ve bu gruptan renal tübüler epitelyal hücrelerdir (35). ET peptitler yine böbreklerde yaygın olarak bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile böbreğin ET_A ve ET_B olmak üzere en az iki reseptör tipinin varlığı gösterilmiş ve spesifik reseptör antagonistleri geliştirilmiştir (36).

ET peptitler böbreklerde otokrin ve parakrin etkileri ile renal kan akımı (RBF), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve Na/su atılımının uzun süreli kontrolünü kısmen düzenlerler. Böylece renal hemodinamiğin ve patofizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

ET-1 potent renal vazokonstriktör bir ajandır ve 0.01 nM'm üzerindeki konsantrasyonlarda, izole sıçan ve tavşan böbrek perfüzyonuna eklendiğinde doz bağımlı olarak renal damar direncini (RVR) artırır (39,40); ve bu etkisi Anjiotensin H'den 30 kat, Noradrenalin'den 50 kat daha kuvvetlidir (39).

ET-1 sistemik infüzyonla verildiğinde RVR'de artış ve RBF'da azalma meydana gelir (41-44). Renal kan akımındaki azalma doz bağımlı ve hızlı oluşmakta, ET-1 infüzyonundan 20-30 dakika sonra meydana gelmekte ve yaklaşık 1-2 saat sonra yavaş olarak geri dönmektedir. Prostaglandin (PG) sentezini inhibe eden indometasin veya aspirinin renal damar direncini artırdığının gözlenmesi, vazodilatör PG'lerin ET-1 ile oluşan vazokonstriksiyonda (-) feed-back bir kontrol sağladığını düşündürmüştür (43,45).

ET-1'in bolus infüzyonu sıçanlarda, köpeklerde devamlı ve doz bağımlı olarak GFR'nı düşürmektedir (41-44). İzole perfüze böbrek çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (39). GFR'daki düşmeye; glomerüler kapiller filtrasyon başmandaki azalma ve ultrafiltrasyon sabitindeki (Kf) düşmenin katkısı vardır. Kapiller filtrasyon basiocındaki düşme ise afferent ve efferent arterioHerin kontraksiyonundan dolayıdır. Edward ve arkadaşları tarafından (46) tavşan böbreğinden çıkarılmış afferent ve efferent arterioller üzerinde yapılan bir çalışmada ET-1'in konsantrasyon bağımlı ve uzun süreli olarak her iki arteriöl çapını daralttığı bulunmuştur.

ET peptitler renal mezenseyal hücre biyolojisi üzerinde de düzenleyici bir role sahiptir. Mezenseyal hücrelerde kontraksiyona ve mitogeneze yol açarlar (41,47).

Renal homeostaz üzerine ET'lerin güçlü etkisinin gözlenmesi araştırmacıları renal hastalıklarda da bu peptidin rolünü incelemeye yöneltmiştir. Ohta ve arkadaşlarının normal ve renal hastalığı olan kişiler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, membranoproliferatif glomerülonefrit, IgA nefropatisi, lupus nefriti, "end-stage" renal hastalıkta ve transplantasyon sonrası gibi birçok renal pa-

tolojide üriner ET-1 atılımının yüksek olduğu bulunmuştur (48). En çok çalışanlardan birisi de Cyclosporine nefrotoksitesitesidir. Birçok çalışmada Cyclosporine'in üriner ET sekresyonunu arttırdığı ve ET reseptör antagonistlerinin bu madde ile oluşan renal vazokonstriksiyonu önlediği gözlenmiştir (49). Kon ve arkadaşları, bir postiskemik renal yetmezlik modelinde ET antagonistlerinin RBF ve GFR'daki azalmayı düzelttiğini izlemişlerdir (50). Bir başka çalışmada ise, ET peptitlerin glomerüler inflamasyondaki rolü, mezenseyal hücreler üzerine yaptıkları otokrin ve parakrin etkileri açıklanmıştır (51).

ET peptitlerin renal fizyopatoloji üzerine olan bu etkilerinden yola çıkarak izole perfüze tavşan böbreğinde yapılan bir çalışmada, gerek big ET-1 gerekse ET-1'in renal arter içerisine bolus enjeksiyon veya infüzyonu perfüzyon basıncını arttırmaktadır. Big ET-1'iri perfüzyon basıncında oluşturduğu yükselmenin ECE inhibitörü olan Fosforamidon'dan sonra anlamlı olarak azalması izole tavşan böbreğinde ECE aktivitesinin bulunduğunu göstermiştir (52). Takada ve arkadaşları (53) renal epitelyal hücre kültürlerinde ECE aktivitesinin biyokimyasal özelliklerini tanımlamışlar ve bu aktivitenin FA ile inhibe olduğunu göstermişlerdir. Her iki peptidin böbrek perfüzyon basıncında oluşturduğu artış, ortama sGC (soluble guanyl cyclase) inhibitörü metilen mavisinin ilavesinden sonra anlamlı olarak artmaktadır. Bu bulgu İshii ve arkadaşlarının (54) domuz böbrek epitel hücre kültürlerinde ET'nin L-Arjinin'den EDRF oluşumunu arttırdığını gösteren çalışmaları ile de paralellik göstermektedir. ET-1 perfüzyon basıncını etkilemeyen 10⁻¹² M konsantrasyonda, gerek Noradrenalin gerekse Anjiotensin II cevaplarını anlamlı olarak arttırmaktadır. Bir çalışmada (55) perfüze sıçan mezenterinde ET'nin adrenerjik vazokonstriksiyonu arttırdığı gözlenirken, bir başka çalışmada ise (56) eşik konsantrasyonlardan ET-1'in insan arterlerinde noradrenalin ve serotonin kontraksiyonlarını yükselttiği bulunmuştur. ET, "supbressör" dozlarda muhtemelen voltaj bağımlı Ca²⁺ kanalları aracılığı ile Ca²⁺un hücre içine girişinde artış yaparak, katekolaminlerin alfa adrenerjik reseptörlere cevap veriliğini arttırmaktadır. Böylece ET peptitler tüm preparatlarda olmasa da kendi direkt vazokonstriktör etkilerine ek olarak sempatik sinir aktivitesi üzerinden de etki gösterebilmektedir.

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Akciğerde ET peptitler, damar endotel hücreleri dışında, solunum yolu epitel hücrelerinde de sentezlenerek salverilirler (57). ET'nin solunum yolu düz kas hücreleri, kartilaj, epitel hücreleri ve submukozal bezlerde (58) muhtemel reseptörleri olarak da isimlendirilebilecek bağlanma yerleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan araştırmalar, fizyolojik koşullarda akciğerin, dolaşımdaki ET peptitleri metabolize de edebilen başlıca

organlardan biri olduğunu göstermektedir (59). Son zamanlarda astım (bronkoalveoler lavaj materyalinde) (60), akut solunum yetmezliği (plazmada) (61) ve primer pulmoner hipertansiyon (plazmada) (62) gibi akciğer ile ilgili patolojik durumlarda da ET-1 düzeyinin artmış olduğu tespit edilmiştir.

ET-1'in akciğerde vazokonstriktör etkisi (63) dışında solunum yolu düz kaslarında da güçlü kasıcı etkinlik (64) gösterdiği, ayrıca kuvvetli ödem oluşturu bir madde olduğu da saptanmıştır. Peptidin bu son etkisine dair literatür verileri fazla değildir. 1988 (65) ve 1989 (66) yıllarında yapılan araştırmalarda sıçan ve tavşan derisinde çeşitli kimyasal uyarıcıların ödem oluşturu etkisinin ET-1 tarafından inhibe edildiği izlenmiştir; ancak son zamanlarda ET-1'in sıçanların bronş, gastrointestinal sistem ve böbreklerinde plazma proteinlerinin damar dışına kaçışına yol açtığı (67), bir başka çalışmada ise (68) maddenin üst ve alt bronşlar, mide, duodenum ve böbreklerde damar geçirgenliğini artırdığı ve bu etkinin kısmen Tromboksan A₂ (TXA₂) aracılığıyla geliştiği gösterilmiştir. Filep ve arkadaşları ise ET-1'in sıçan kalbinde damar geçirgenliğini artırıcı etkisinin ETA reseptörleri üzerinden olabileceğini önesürmüşlerdir (69).

Bir çalışmada ET-1'in, kobay ve sıçan izole perfüze akciğerine infüze edildiğinde perfüzyon basıncı ile birlikte, akciğer ağırlığı, bronşial rezistans ve trakeal effüzyonu da arttırdığı, sıçanda TX sentez inhibitörü olan UK 38485'in, ET-1'in akciğer ağırlığı ve trakeal effüzyonu artırıcı etkisini belirgin olarak azalttığı, kobayda bu tür bir antagonizmanın olmadığı bildirilmiştir (70). Stabil prostasiklin analogu olan İloprost®, her iki hayvan türünde, ET-1'in akciğer ağırlığını ve sıçanda bununla birlikte perfüzyon basıncını artırıcı etkilerini anlamlı olarak azaltırken, ksantin oksidaz enzim inhibitörü Allopurinol'ün etkisiz olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, peptidin akciğerde güçlü ödem yapıcı etkisinde kısmen TXA₂'nin aracılık ettiğini; ksantin oksidaz aracılığıyla oluşan serbest oksijen radikallerinin ET-1'in etkilerine katkısının olmadığını göstermektedir. İloprost®'un her iki tür izole akciğerde de koruyucu etkisinin olduğunun izlenmesi ise maddenin güçlü sitoprotektif etkinliği ile açıklanabileceği gibi, Schulz ve Müller'in 1990 yılında gösterdikleri gibi (71), İloprost®'un ET-1'e antagonistik bir etkisi olduğu da unutulmaması gereken bir başka durumdur.

Tüm bu veriler ve gözlemlerimiz göz önüne alındığında peptidin sadece akciğerde ödem yapıcı etkisinde bile pek çok mekanizmanın rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular; renal, pulmoner ve kardiyak sistemde oluşan değişik patolojik durumlarda önemli role sahip olan ET peptidlerin, sentezini ve/veya etkisini önleyecek ajanların yakın bir gelecekte tedavide büyük bir etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Inoue AM, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2863.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent constrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature (London)* 1988;332:411-5.
3. King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989;256:F1051.
4. Danthuri NR, Brock TA. Endothelin receptor-coupling mechanisms in vascular smooth muscle: A role for protein kinase C. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254:393.
5. Ota K, Kimura T, Shoji M, Inoue M, Sato K, Ohta M, Yamamoto T et al. Interaction of ANP with endothelin on cardiovascular, renal and endocrine function. *Am J Physiol* 1992; 262:E135-141.
6. Botting RM, Vane JR. Potent releasers of prostacyclin and EDRF. *Pol J Pharmacol Pharm Endothelins* 1990; 42:203-18.
7. Lerman A, Sandok EK, Hildebrand FLJ, Burnett JCJ. Inhibition of endothelin derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction. *Circulation* 1992; 85:1894-8.
8. Rogerson ME, Cairns HS, Fairbanks LD, Westwick J, Neild GH. Endothelin-1 in the rabbit: Interactions with cyclo-oxygenase and NO-synthase products. *Br J Pharmacol* 1993; 108:838-43.
9. Hirata Y, Matsuoka H, Kimura K, Sugimoto T. Role of endothelin-derived relaxing factor in endothelin-induced renal vasoconstriction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 7): 169-71.
10. Fukuda K, Hori S, Kusuhara AM, Satoh T, Kuyotani S et al. Effect of endothelin as a coronary vasoconstrictor in the Langendorff perfused rat heart. *Europ J Pharmacol* 1989; 165:301-4.
11. Neubauer S, Ertl G, Hans U, Pulzer F, Kochsiek K. Effects of endothelin-1 in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16:1-8.
12. Mortensen LH, Pawloski CM, Kenagy NL, Fink GD. Chronic hypertension produced by infusion of endothelin-1 in rats. *Hypertension* 1990; 15:729-33.
13. Ihara M, Noguchi K, Saeki T, Fukuroda T, Tsuchida S, Kimura S et al. Biological profiles of highly potent novel endothelin antagonists selective for the ETA receptor. *Life Sci* 1992; 50:247-55.
14. Battistini B, D'Orléans JP, Sirols P. Endothelins: Circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993; 68(No: 6):600-28.
15. Naruse M, Kaana M, Hifumi S, Naruse K, Yoshikawa I, Oka T et al. Plasma immunoreactive endothelin, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:471-4.

16. Steward OJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker of mediator of disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:464-9.
17. Yokokawa K, Tahara H, Kohno M, Murakawa K, Yasunori K et al. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med* 1991; 114:213-5.
18. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:38-43.
19. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PL, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85:504-9.
20. Matsuyama K, Yasue H, Okumura K, Salto Y, Nakao K et al. Increased plasma level of endothelin-like immunoreactivity during coronary spasm in patients with coronary spastic angina. *Am J Cardiol* 1991; 68:991-5.
21. Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, Umezawa S, Ito H, Tsujino M et al. Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68:1114-5.
22. Tsuji S, Sawamura A, Watanabe H, Takihara K, Park SE, Azuma J. Plasma endothelin levels during myocardial ischemia and reperfusion. *Life Sci* 1991; 48:1545-9.
23. Vanhoutte PM, Auch-Schweik W, Boulanger C, Janssen PA, Katusic ZS et al. Does endothelin-1 mediate endothelium-dependent contractions during anoxia? *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5):S124-8.
24. Noguchi K, Fukuroda T, Ikeno Y, Hirose H, Tsukada Y et al. Local formation and degradation of endothelin-1 in guinea-pig airway tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179:830-5.
25. Dickinson KEJ, Tymiak AA, Cohen RB, Liu ECK, Webb ML, Hedberg A. Vascular A10 cell membranes contain an endothelium metabolizing neutral endopeptidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176:423-30.
26. Matsumura Y, Hisaki K, Takaoka M, Morimoto S. Phosphoramidon, a metalloproteinase inhibitor, suppresses the hypertensive effect of big endothelin-1. *Europ J Pharmacol* 1990; 185:103-6.
27. Modin A, Pernow J, Lundberg JM. Phosphoramidon inhibits the vasoconstrictor effects evoked by big endothelin-1 but not the elevation of plasma endothelin-1 in vivo. *Life Sci* 1991; 49:1619-25.
28. Pernow J, Boutier JF, Franco CA, Lacroix JS, Matran R, Lundberg JM. Potent selective vasoconstrictor effects of endothelin in the pig kidney in vivo. *Acta Physiol Scand* 1988; 134:573-4.
29. Clozel M, Clozel CP. Effects of endothelin on regional blood flows in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250 (3):1125-31.
30. Ando K, Hirata Y, Shichiri H, Erno T, Marumo F. Presence of immunoreactive endothelin in human plasma. *FEMS Lett* 1989; 245:164-6.
31. Harter E, Woloszczak W. Radioimmunoassay of endothelin. *Lancet* 1989; i:909.
32. Berbinschi A, Ketelslegers JM. Endothelin in urine. *Lancet* 1989; ii:46.
33. Marsden PA, Dorfman DM, Collins T, Brenner BM, Orkin SH, Ballerman BJ. Regulated expression of endothelin 1 in glomerular capillary endothelial cells. *Am J Physiol* 1991; 261:F117-F125.
34. Sakamoto H. Production of endothelin 1 by rat cultured mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:462-8.
35. Shichiri M, Hirata Y, Erno T, Ohta K, Nakajima T, Sato K, Sato A, Marumo F. Secretion of endothelin and related peptides from renal epithelial cell lines. *FEBS Lett* 1989; 253(1,2):203-6.
36. Jones FR, Hiley CR, Pelton JT, Miller RC. Autoradiographic localisation of endothelin binding sites in kidney. *Eur J Pharma* 1989; 163:379-82.
37. Fuchs E, Groner HJ, Simon M, Lave A. Distribution of 1125-Endothelin -1,-2,-3 binding sites in mammalian kidneys. *Comp Biochem Physiol* 1992; 101A(4):775-8.
38. Karet FE, Kuc RE, Davenport AP. Novel ligands BQ 123 and BQ 3020 characterize endothelin receptor subtypes ET-A and ET-B in human kidney. *Kidney Int* 1993; 44:36-42.
39. Calms HS, Rogerson ME, Fairbanks LD, Neild GH, Westwick J. Endothelin induces an increase in renal vascular resistance and a fall in glomerular filtration rate in the rabbit isolated perfused kidney. *Br J Pharmacol* 1989; 98:155-60.
40. Ferrario RG, Foulkes R, Salvati P, Patrono C. Hemodynamic and tubular effects of endothelin in thromboxane in the isolated perfused rat kidney. *Eur J Pharmacol* 1989; 171:127-34.
41. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the kidney. *J Clin Invest* 1989; 83:336-42.
42. Cao L, Banks RO. Cardiovascular and renal actions of endothelin: effects of calcium channel blockers. *Am J Physiol* 1990; 258:F254-F258.
43. Chou SY, Dahhan A, Porush JG. Renal actions of endothelin: interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 1990; 259:F645-F652.
44. King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989; 256:F1051-F1058.
45. Miura K, Yukimura T, Yamashita Y, Shimmen T, Okumura M. Renal and femoral vascular responses to ET-1 in dogs: role of prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256:11-7.
46. Edwards RM, Trizna W, Ohlstein EH. Renal microvascular effects of endothelin. *Am J Physiol* 1990; 259:F217-F221.

47. Simonson MS, Wann S, Mene P, Dubyak GR, Kester M, Nakazato Y, Sedor JR, Dum MJ. Endothelin stimulates phospholipase C, Na/H exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989; 83:708-12.
48. Ohta K, Hirata Y, Shichiri M, Kanno K, Emori T, Tomita K, Maruma F. Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:307-11.
49. Bloom TM, Bentley FR, Garrison RN. Acute cyclosporine-induced renal vasoconstriction is mediated by endothelin-1. *Surgery* 1993; 114:480-8.
50. Kon V, Sugjura M, Inagami T, Harvie BR, Ichikawa I, Hoover RL. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 1990; 37:1487-91.
51. Simonson MS, Dunn MJ. Endothelin peptides: A possible role in glomerular inflammation. *Lab Invest* 1991; 64:1-4.
52. Ercan ZS, Türker RK, Uluoglu C, Yazar G, Zengin H. The effects of endothelin peptides in the isolated perfused rabbit kidney. *General Pharmacology* 1994; 25(7):1471-6.
53. Takada J, Hata M, Okada K, Matsuyama K, Yona M. Biochemical properties of endothelin converting enzyme in renal epithelial cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182(3):1383-8.
54. Ishii K, Warner TD, Sheng H, Murat F. Endothelin-x stimulates c-GMP formation in porcine kidney epithelial cells via activation of the L-Arginine-dependent soluble guanylate cyclase pathway. *J Cardio Pharma* 1991; 17:S246-S250.
55. Tabuchi Y, Nakamura M, Rakugi H, Nagano M, Ogihara T. Endothelin enhances adrenergic vasoconstriction in perfused rat mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159(3):1304-8.
56. Yang Z, Richard V, Segesser L, Bayer E, Stula P, Turina M, Loscher TF. Threshold concentration of endothelin-1 potentiates contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. *Circulation* 1990; 82:188-95.
57. Black KD, Ghatel MA, Takahashi K, Bretherton-Watt D, Krausz T, Dollery CT, Bloom SR. Formation of endothelin by cultured airway epithelial cells. *FEBS Lett* 1989; 255:129-32.
58. Henry PJ, Rigby PJ, Self GJ, Preuss JM, Goldie RG. Relationship between endothelin-1 binding site densities and constrictor activities in human and animal airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1990; 100(4):786-92.
59. Marja-Leena S, Kaj M, Outi S. Tissue distribution and half-life of ¹²⁵I-Endothelin in the rat: Importance of pulmonary clearance. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 167(3):1191-5.
60. Nomura A, Uchida Y, Kameyama M, Saotome M, Oki K, Hasegawa S. Endothelin and bronchial asthma. *The Lancet* 1989; 2:747-8.
61. Chleko M, Yukko H, Takashi N. Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 1993; 104:476-80.
62. Patrice C, Richard D, Genevieve M, Patrick N. Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger Syndrome. *The Am J Cardiol* 1993; 71:448-50.
63. Horgan MJ, Pinheiro JMB, Malik AB. Mechanism of endothelin-1 induced pulmonary vasoconstriction. *Circulat Res* 1991; 69:157-64.
64. Fukuchi Y, Suruda T, Ngase T, Ouchi Y, Orimo H. Effect of endothelin-1 on pulmonary resistance. *J Appl Physiol* 1990; 68:2391-3.
65. Brain SD, Tippins JR, Williams TJ. ET induces potent microvascular constriction. *Brit J Pharmacol* 1988; 95:1005-7.
66. Chander CL, Moore A, Desa FM, Hovav DW, Willoughby DA. Anti-inflammatory effects of endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(suppl 5):5218-9.
67. Filep JG, Battistini B, Sirols P. Endothelin induces thromboxane release and contraction of isolated airways. *Life Sci* 1990; 47:1845-50.
68. Sirols MG, Filep JG, Rousseau A, Fournier A, Plante GE, Sirols P. ET-1 enhances vascular permeability in conscious rats: role of thromboxane A₂. *Europ J Pharmacol* 1992; 214:119-25.
69. Filep JG, Földes-Filep E, Rousseau A, Fournier A, Sirols P, Yano M. Endothelin-1 enhances vascular permeability in rat heart through the ETA receptors. *Europ J Pharmacol* 1992; 219:343-4.
70. Ercan ZS, Kılınc M, Yazar Ö, Korkusuz P, Türker RK. Endothelin-1 induced oedema in rat and guinea-pig isolated perfused lungs. *Arch Int Pharmacodyn* 1993; 323:74-84.
71. Schulz BG, Müller B. Endothelin induced vasoconstriction in macro- and microcirculation. *Eicosanoids* 1990; 3:133-8.