

Endotelin

ENDOTHELIN

Yavuz BAYKAL*, Salih PAY*, Gülsüm ÖZET**, Tahir ÜNAL*,
Çağlayan ÖZDEMİR*, Ahmet ÖZET***, Fikri KOCABALKAN*

* Dr. GATA İç Hastalıkları Kliniği,

** Dr. Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği,

***Dr. GATA Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

ÖZET

Endotelin, 21 aminoasit ihtiva eden güçlü vazokonstrüktif bir peptiddir. Endotelin genlerinin sonraki incelemeleri benzer özellikler gösteren, fakat farklı genlerin kodladığı ET-1, ET-2, ET-3 olarak tanımlanan farklı maturlerdeki 3 endotelin çeşidini ortaya çıkarmıştır. Bu üç izoform, birçok dokuda farklı oranlarda dağılmışlardır. Endotelin yalnız vazokonstrüktif bir etki göstermez, aynı zamanda vazodilatasyon etki, hücre proliferatif etki ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. Endotelinin farmakolojik etkinliğinin çeşitli oluşu, farklı hücrelerde endotelin reseptörlerinin (ET_A-ET_B) yaygın dağılımına bağlanmaktadır.

Anahtar Kelime: Endotelin

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:8-12

SUMMARY

Endothelin (ET) is a potent vasoconstrictive which has 21 amino acid peptide. Subsequent analysis of ET genes revealed the existence of three similar but distinct ET genes encoding different mature ET sequences that have been designated as ET-1, ET-2 and ET-3. These three isoforms are distributed widely in many tissues in different proportions. ET not only has a vasoconstrictive action but also other functions, including vasodilative action, cell proliferating action, and diuretic action, among others. The diversity of the pharmacological actions of ET has also been ascribed to a wide distribution of ET receptors in different cells.

Key Word: Endothelin

Damar endotelinden sadece vazodilatör faktörler değil aynı zamanda vazokonstrüktör maddeler de salınır. Bunlardan biri olan endotelin-1, 21 aminoasit içeren bir peptid olup molekülünde iki disülfür köprüsü bulunur. Noradrenalin, trombin, hipoksi, transmural basınç artması ve mekanik gerilme gibi çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılar arter endotelinden bu peptidin salınmasına neden olurlar. Endotelin-1'i kodlayan mRNA sadece damar endotel hücrelerinde gösterilmiştir. Prekürsör peptid'in (proendotelin' big endotelin') endoteline dönüşümü endotelin dönüştürücü enzim denilen bir endopeptidaz tarafından yapılır. Bu dönüşümün endotel dışındaki yerlerde de yapılması mümkündür (1). Endotelinin 3 izoformu, ET-1, ET-2, ET-3 olup, bunlara ait 3 reseptörler ET_A, ET_B, ve ET_C'dir. Endotelinin hücresel etkisi intrasellüler Ca⁺⁺ modülasyonu (inositol trifosfat,

diasilgliserol ve fosfolipaz-C üzerinden) ve Ca⁺⁺ kanallarının aktivasyonu ile olmaktadır (2,3).

Endotelin (ET) yalnız vazokonstrüktif etki göstermez, aynı zamanda vazodilatör hücre proliferasyonu ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. ET'nin farmakolojik etkilerinin çeşitliliği, ET reseptörlerinin farklı hücrelerde yaygın dağılımıyla ilişkilidir. Vazokonstrüksiyonun uzun süreli olmasına karşılık vazodilatasyon geçicidir (5,6) (Şekil 1).

Endotelin-1'in, endotelden salınması birçok otakoidin aksine yavaş olmaktadır. Trombin, angiotensin, arginin vazopressin, adrenalin ve Ca iyonoforu gibi birçok madde endotelin-1 salınmasına neden olmaktadır. Endotelden salınan endotelin-1'in %60'dan fazlası bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırılır ve normal kimselerde idrarda, plazmadakine göre 6 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (1). ET-1 kanda çok küçük konsantrasyonlarda dolaşan güçlü bir vazokonstriktör peptid olup en çok vasküler düz kas hücrelerine bakan endotel hücrelerinden salgınır (2,7).

Geliş Tarihi: 5.2.1995

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

Endotelin-A reseptörü, ET-1 ve ET-2'ye yüksek bir afinite gösterirken, ET-3 ise zayıf bir afinite gösterir. ET_B üç izoforma da eşit güçte etki yapmaktadır. Endotel hücrelerinde dağılmış olan ET_B, EDRF ve prostosiklin salınımına aracılık ederek vazodilatasyona sebep olur (6) (Şekil 2).

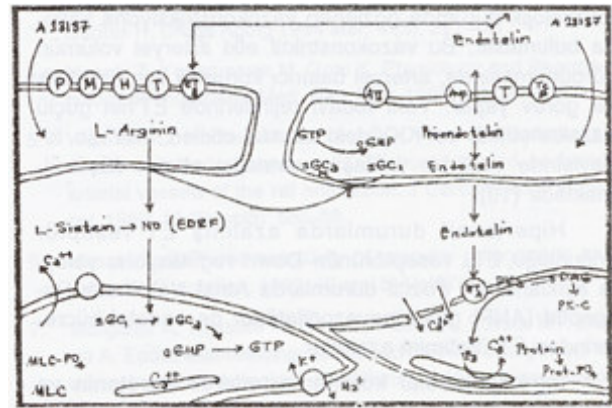
Endotelin reseptörlerinin her iki alt tipinin agonistler vasıtasıyla aktivasyonu sonrası hücre içi serbest Ca⁺⁺ iyonlarında bir artış meydana gelirken, fonksiyonel olarak azalmış hücre içi serbest Ca⁺⁺ seviyesinin neden olduğu ET'e bağlı değişiklikler ET reseptörlerinin Down regülasyonuna neden olur (8). Reseptör düzeyinde ET'e bağlı cevapların düzenlenmesi fizyolojik şartlarda önemlidir. Dolaşımdaki immünoreaktif ET konsantrasyonu yaklaşık 1-2 pg/ml olup bu miktar vazodilatasyona için gerekli düzeylerin altındadır (6).

Endotelin-1, kendine özgü membran reseptörlerini aktive ederek başlangıçtaki fosfoinozitol hidrolizini artırır ve bunun sonucu oluşan inositol trifosfat (IP₃) ve diasilgliserol aracılığı ile etkisini oluşturur. IP₃, endoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salıverilmesini artırır ve ET-1 daha sonra membran Ca⁺⁺ kanallarını açarak ekstrasellüler Ca⁺⁺'un hücreye girişine neden olur ve bunun sonucunda damarlarda yavaş gelişen fakat uzun süren bir vazokonstriksiyon meydana gelir ve de kan basıncı yükselir. ET bilinen endojen vazokonstriktör maddelerin en güçlüsü olup, gravimetrik etki gücü Angiotensin II'den 10 kez daha fazladır. Böbrek damar yatağı bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kez daha duyarlıdır. ET, deney hayvanlarında renin, aldosteron, atrial natriüretik peptid, vazopressin ve katekolamin salgılanmasını artırır ve damar ceperinde prostasiklin ve EDRF gibi vazodilatör maddelerin salıverilmesine neden olarak normal tansiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bunun uyumsal bir reaksiyon olması muhtemeldir (1).

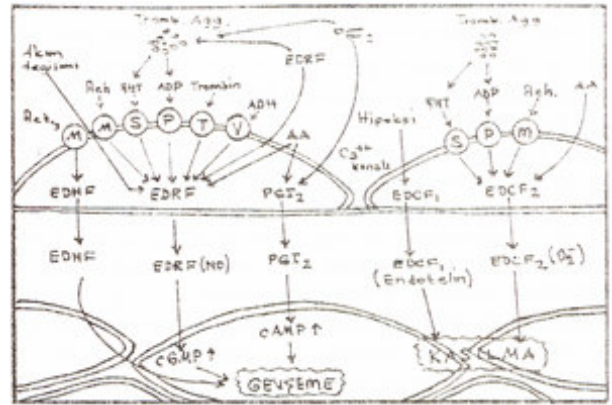
Endotelin reseptörlerinin yoğunluğunda azalmaya sebep olan mekanizma için iki ihtimal ileri sürülmektedir; 1-Down Regülasyon 2-Reseptör işgali (14). ET reseptörlerinin Down regülasyonu Angiotensin-II ile oluşurken, Arginin vazopressin (AVP), bradikinin, enkefalin, serotonin, noradrenalin veya karbakol ile oluşmaz. Angiotensin-II veya ET vasıtasıyla oluşan ET reseptörlerine bağlı Down regülasyonu, Proteinkinaz C'nin aktivasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar (4,15) (Şekil 3).

Dik postür ve soğuğa maruz kalma gibi çeşitli durumlar, plazma ET-1 düzeylerinde değişikliklere sebep olur (7). ET-1; akciğer, karaciğer ve böbreklerde metabolize olur ve pulmoner, renal, koroner ve periferik dolaşımda çok güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahiptir (7).

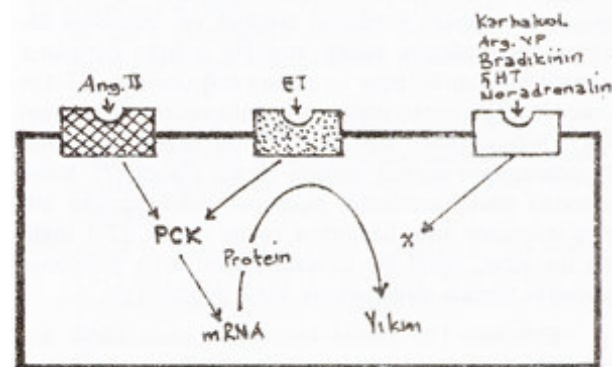
Endotelin yüzeyleri, ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği (KKY) yükselir. Endotelin, endotel hasarı için sensitif bir marker olduğundan yükselmiş olan düzeyleri diffüz endotel hasarını gösterir. Yaşlanma, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi endotel hasarına neden olan



Şekil 1. Damar duvarında EDRF (NO) ve Endotelin arasındaki ilişki (Thomas F. Circulation 1993:87 Suppl).



Şekil 2. Damar düz kasının kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mediatörler (Thomas F. Circulation 1993:87 Suppl)



Şekil 3. Endotelin reseptörlerini down regülasyonu (Masaki et al: Circulation 1993:87(5)).

durumlar da plazma ET düzeyleri artar. ET-1 ateroskleroz gibi ana organ hasarını göstermede yararlı bir marker olarak kabul edilebilir, fakat hipertansiyondaki patojenik etkisi hala açıklığa kavuşturulamamıştır (9).

Endotelin, KKY'de kan düzeyi yükselmiş olan potent bir vazokonstriktif peptid olup muhtemelen bu

patofizyolojik durumda gözlenen vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir. Bu vazokonstriktif etki arteryel volümün sürdürülmesinde, arteryel basıncı korumak için fizyolojik bir görev yapar. Yeni tedavi rejimlerinde ET'nin güçlü vazokonstriktif ve KKY'deki olumlu etkileri KKY'nin tedavisinde yeni bir yaklaşım stratejisi olarak düşünülmektedir (10).

Hipertansif durumlarda azalmış ET reseptör yoğunluğu, ET_A reseptörünün Down regülasyonu yoluyla açıklanabilir. Pozitif durumlarda Atrial Natriüretik Polipeptid (ANP) gibi nitrovazodilatörler de endotel hücrelerinden ET üretimini azaltırlar.

Intramyokardial koroner arterlerde serotonin ve bradikinin, ET-1'e bağlı kontraksiyonu inhibe ederler. Fakat bu etki TXA₂'den daha azdır. ET-1'in ön kolda arter içi infüzyonu sırasında, Asetilkolin ve Na⁺ nitroprussit ET-1'e bağlı vazokonstriksiyonu azalmakta, benzer etki verapamil ve nifedipin gibi Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile de meydana gelmektedir. İnsan önkol mikrosirkülasyonunda ET-1, NO'ya göre daha fazla bir etkinliğe sahiptir (6,11,12,13).

Endotelin-1, damar ve düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mezenjia hücreler üzerinde mitojenik etki yapar. Mitojenik özelliğinden dolayı intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonunu regüle etmede rol oynar. Damar düz kasları üzerindeki güçlü mitojenik etkisini fibroblastlar vasıtasıyla oluşturmaktadır (1,10). Ang-II Vasküler düz kas hücrelerinde ET üretimini arttırsada, bu etki trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Transforming Growth Faktör (TGF) veya arginin vazopressin (AVP)'nin meydana getirdiği etkiden çok daha zayıftır (17).

Endotelin-1, bronş düz kasları üzerinde büzücü etki göstermektedir (1). Hipobarik hipoksinin ET-1 sekresyonunu stimüle etmesinin sistemik ve pulmoner sirkülasyonun yüksek rakım stresine adapte olmasına katkıda bulunabilir. Eğer bu durum doğrulanırsa, ET-1'in aracılık ettiği vazokonstriksiyonu antagonize ettiği bilinen Ca⁺⁺ antagonistleri benzer şartlarda oluşan pulmoner hipertansiyonu kontrol etmede yararlı olabilir (7). Mitral stenozu olan hastalarda, pulmoner sirkülasyonda artmış pulmoner arter basıncına cevap olarak ET-1 üretimi de artar, fakat bu hastalıklardaki artış pulmoner vasküler tonusla direkt olarak ilişkili değildir (18).

Endotelin-1'in damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik bir rolünün olduğu sanılır. Esansiyel ve pulmoner hipertansiyon, myokard infarktüsü gibi bazı patolojik durumlarda plazma düzeyi artar. Endotelin'in kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki major etkisi, pozitif inotropik ve kronotropik etkileriyle birlikte, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu arttırmasıdır (3). Endotelin reseptörleri myokarda gösterilmiştir (19).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salınımında, ET-3, ET-1'den daha güçlü bir etki gösterir. Bu muhtemelen endotelde ve düz kas hücrelerinde loka-

lize olmuş farklı endotelin reseptörleri vasıtasıyla açıklanır. Vasküler düz kaslarda 3' 5' GMP'nin oluşumu relaksasyona aracılık ederken endotel hücrelerinde ise endotelin üretimini inhibe eder (20,21).

Vasküler endotel, dolaşımın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çünkü vasküler endotel çeşitli vazoaaktif maddeleri metabolize eder, Angiotensin-1'i, Angiotensin-II'ye çevirir ve güçlü vazodilatörü olan prostasiklin, EDRF (NO)'yi ve vazokonstriktif peptid ET-1'i sekrete eder. Bu mediatörler arasındaki denge kardiyovasküler sistem (KVS), hipertansiyon, ateroskleroz ve myokard infarktüsü (MI) gibi hastalıklardaki cevapları belirler (22).

Plazma ET-1 seviyeleri MI'nin sonuçları ile yakın ilişki gösterir ve daha önceleri kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilen klinik ve biyokimyasal değişkenlerden bağımsız olarak prognostik bilgi verir. KKY'li hastalarda, dolaşımdaki ET-1'in ana kaynağı periferik vasküler yatak değil, pulmoner vasküler yataktır (23). Yine KKY'li hastalarda akciğerdeki ET-1 sekresyonu pulmoner vasküler direnci regüle edebilir. Bu bulgular özellikle pulmoner sirkülasyondaki endojen ET-1'in kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğunu gösterir (24).

Endotelinin, akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde de katkısının olduğu sanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda plazma düzeyi yüksek bulunur. Bu durum hasta böbrek sentezinin artmasına veya itrahın azalmasına bağlanmaktadır (1). KBY olan hastalarda immünoreaktif endotelin plazma konsantrasyonları artar, fakat bunun mekanizması henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. ET-1'in diüretik ve natriüretik özellikleri göz önüne alındığında, ET-1'in azalmış renal ekskresyonu hipertansiyon ve tuz duyarlılığın patofizyolojisine katkıda bulunabilir (5).

ET'nin endokrin sistem üzerinde birçok etkisi mevcuttur. Bununla birlikte bu etkilerin klinik etkileri henüz belirsizdir. Çeşitli hastalıklarda artmış plazma endotelin seviyeleri bildirilmiştir. Fakat henüz bunların hastalığın bir sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu belli değildir (3).

Preeklampatik gebelerdeki hipertansiyon durumunda plazmada önemli derecede artarken, prostasiklinin üriner metaboliti olan 2,3 diazo 6-keto-PGF'la önemli derecede düşer. Artmış ET-1 ve azalmış doku prostasiklin sentezi, preeklampside; hipertansiyon, plasental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliği ve renal disfonksiyona katkıda bulunabilir (27).

Endotelin disfonksiyonu ile muhtemel ilişkili patolojilerden biri de, özellikle subaraknoid kanamalardan sonra oluşan vazospatik hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda akut şiddetli intraserebral kanamalarda endotelinlerin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (26). Vazokonstriktif peptidler ve prostanoidler, hipertansiyon ve vazospazmın patogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan serebromikrovasküler endotelini (Human Brain

Endothelial Cell (HBEC) ET-1 ve prostanoitleri sentez etmektedir. Arginin vazopressin ve Angiotensin-II vazoaktif peptidleri, fosfolipaz-C ve fosfolipaz-A₂ (PLA-2) reseptörleri aracılığı ile HBEC'den hem immünoreaktif ET-1, hem de prostanoitlerin sekresyonunu uyarır (28).

Endotelin metabolizmasına etkili olan ilaçlardan endotelin dönüştürücü enzimi inhibe eden endotelin reseptör antagonistleri en umut verici olaylardır. Ca⁺⁺ kanal blokerleri veya angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar endotelin metabolizması ile ilgili olaylarda yararlı etki gösterebilir (3).

Hipertansiyon hastalarında ET-1'e aktif duvar gerilim cevaplarında körelme olurken, Silazapril tedavisindeki hastalarda bunun etkisinin normale döndüğü ileri sürülmüştür. Noradrenalin, Arginin vazopressin ve Endotelin-1'e karşı deprese olmuş aktif media gerilim cevapları Silazapril alan hastalarda normale dönerken media kalınlığının da incelendiği ileri sürülmüş, aynı etki atenolol alan hastalarda görülmemiştir (29). Esansiyel hipertansiyonda, kaptoprilin kan basıncını düşürücü etkisinin kısmen de olsa vasküler endotelden ET-1 üretiminin inhibisyonu aracılığı ile olduğu düşünülmür (30).

ET_A selektif reseptör antagonisti PD-147953'ün ve non-selektif endotelin-reseptör antagonisti PD-145065'in deri mikrosirkülasyonunda ET-1 ve ET-3'ün etkilerini ortadan kaldırarak periferik bölgede vazodilatasyonu uyardığı gösterilmiştir. Bu reseptör antagonistlerin etkileri ET antagonistleri ve lidokain tarafından inhibe edilmektedir (31).

Sırasıyla PLA-2, siklooksijenaz-II ve lipooksijenazın inhibitörü olan deksametazon, indometazin ve nordehidrooksijenaz, arginin vazopressin ve angiotensin-II uyarımına bağlı ET-1 sekresyonunu artırır. Bu durum serebral mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde HBEC ile ET-1 üretimi ve prostanoitler arasında bir ilişki olduğunu gösterir (28).

İndometazin, ET-1'in intraarteryel (İA) infüzyonu sırasında oluşan pressör cevapları potansiyalize eder. Ayrıca *in vivo* olarak prostanoitler, peptidin vazokonstrüktif etkilerini köreltir (32). İndometazinin cAMP'yi aktive ederek prostasiklin oluşumunu önler ve endotel hücrelerinde, ET-3 vasıtasıyla ET oluşumunu artırır (13).

Endotelin, vasküler endotel metabolizmasında önemli rol oynayan bir peptiddir. Endotelin, bilinen etkilerine ilave olarak başka etkilerde göstermesi muhtemeldir ve bunların gelecek yıllarda açıklığa kavuşturulması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi birçok hastalığın patogenezinin anlaşılmasında ve tedavisinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Oğuz Kayaalp. Tıbbi farmakoloji, 5. baskı, 1990.
- Masaki T. Pharmacology of endothelin. Eur J Pharmacol 1990;183:120.
- Leyesgue H, Moore N, Cailleux N, Richard U, Thuillez C, Curtois H. Drugs Aging 1994;4(3):221-421.
- Masaki T, Yanagisawa M, Goto K. Physiology and Pharmacology of endothelin. Med Res Rev 1992;12:391-421.
- Wanner TD, Mitchell JA, De Nucci G, Vane JR. Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. J Cardiovasc Pharmacol 1989;13(Suppl5):585-8.
- Masaki T. Reduced sensitivity of vascular response to endothelin. Circulation 1993;(Suppl 5)Vol87(5):33-5.
- Morganti A, Giussani M, Ghio F, Pierini A, Savoia MT, Cogo A. Endothelin-releasing stimuli and calcium antagonists in normal and pathological conditions. J Hypertens Suppl 1994;12(1):27-31.
- Hirata Y, Yosimi H, Takaichi S, Yanagisawa M, Masaki T. Binding and receptor down-regulation of a novel vasoconstrictive endothelin in cultured rat vascular smooth muscle cell. FEBS Lett 1988;239:13-7.
- Neild GH. Endothelin plasma levels in hypertensive patients with vascular disease. J Hypertens suppl1994;12(1):17-20.
- Alfredo C, Andrew S, Konneth M, Amir L, Dent U, John CB. Physiological significance of endothelin. Circulation (Suppl V) 1993;85(5):45-9.
- Schiffirin EL, Turgean A, Tremblay J. Effect of ANP, angiotensin, vasopressin and endothelin on ANP receptors in cultured rat vascular smooth muscle cells. Am J Physiol 1991; 260:58-65.
- Sajjonmaa O, Ristimäki A, Fyhrquist F. ANP, nitroglycerine and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelin cells. Biochem Biophys Res Commun 1990;173:514-20.
- Yokokawa K, Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Horio T, Tekada T. Endothelin-3 regulates endothelin-1 production in cultured human endothelial cell. Hypertension 1991;18: 304-15.
- Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Horio T, Fukui T, Kakeder. Plasma immunoreactive endothelin-1 production in essential hypertension. Am J Med 1990;88: 614-18.
- Kohno M, Murakawa K, Horio T, Takeda T, Yokokawa K, Yasunari K, Fukui T. Plasma immunoreactive endothelin-1 experimental malignant hypertension 1991;18: 93-100.
- Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Inada T, Ohtani S, Fujiwara T, Hosoda K, Nakao K, Sasayama S. Endothelin-1 selective receptor in the arterial intima of patients with hypertension. Hypertension 1994;23(3):288-93.
- Hahn AW, Resink TJ, Scott-Burden T, Powell J, Dohi Y, Buhler FR. Stimulation of endothelium messenger ribonucleic acid an secretion in rat vascular smooth muscle cell. Cell Regul 1990;1:649-59.
- Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimoda K. Endothelin production 15 pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. Circulation 1994;89(5):2093-8.
- Weber KT, Sum Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. Hypertension 1994;23(6/2):869-7.

20. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohcuba H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:730-2.
21. Vane JR. Endothelin come home to roast. *Nature* 1990; 348:673-75.
22. Vane JR. The Croonian Lecture 1993 the endothelin, maestro of the blood circulation *Philos-biol Sci* 1994; 343(1304):225-46.
23. Omland T, Liec RT, Aakwaag A, Aarsland T, Dictstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic myocardial infarction *Circulation* 1994;89(4):1573-9.
24. Tsutamoto T, Wada A, Meada Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillaver in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with CHF. *J Am Cardiol* 1994;23(6):1427-33.
25. Hoffman A, Grosmon E, Goldstein DS, Gill JR, Keisez HR. Urinary excretion rate of endothelin-1 in patients with essential hypertension and sensitivity. *Kidney Int* 1994;45(2): 556-60.
26. Hamann GF Isenberg E, Stuittmatter M, Stoll M, Keohevar T, Moilli R, Schimrigk K. Big endothelin in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol* 1994; 34(2):99-102.
27. Barder A, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael Ca. Plasma and urinary endothelin-1, prostacyclin metabolites and platelet consumption in pre-eclampsia and essential hypertensive pregnancy. *Blood Press* 1994;3(1-2):38-46.
28. Spatz M, Stanimirovic D, Racic F, Uematsu S, Mc Carron Rm. Vasoconstrictive peptides induce endothelin-1 and prostonod in human cerebromicrovascular endothelium. *Am J Physiol* 1994;266(3-1):654-60.
29. Schiffrin EL, Deng LV, Larochelle P. Effects of B-blocker or a convertign enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. 1994;23(1):83-91.
30. Uemasu J, Munemura C, Fusihara M, Kawasaki H. İnhibiton fo plasma endothelin-1 concentration by captopril in patients with essential hypertension. *Clin Nephrol* 1994; 41(3):150-2.
31. Wenzel RR, Noll G, Luscher TF. Endothelin receptor antagonist inhibit endothelin in human skin microcirculation. *Hypertension* 1994;23(5):581-6.
32. Nucci G, Thomas F, Antunes E, Walder C, Warnev TD, Vane JR. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulating and by the release of prostacyclin and EDRF. *Proc-Nalt-Arad-Sci USA* 1988;85:9797-800.