

# Endotelinler: Biyokimyasal Özellikleri ve Klinik Önemi

BIOCHEMICAL PROPERTIES AND  
CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELINS

Nevbahar TURGAN\*, Sara HABİF\*, Işıl MUTAF\*

\*Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, İZMİR

İlk olarak 1988'de Nature dergisinde Yanagisawa ve ekibi tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanan endotelinler bilim dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır (1). Şu ana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 (ET-1) ilk kez kültürdeki domuz aortası endotel hücrelerinden elde edilmiştir (1,2). Ana endotelin kabul edilen Et-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin-2 (ET-2), endotelin-3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin- $\beta$  ya da diğer adıyla vazoaaktif intestinal konstriktördür (3). Tamamı 21 amino asid içeren bu peptidler yapısal olarak akrep ve yılan toksinleri (sarafotoksinler) gibi nörotoksinlerle yapısal benzerlik gösterirler (4).

## ENDOTELİNLERİN SENTEZİ

ET-1'in öncü proteini 203 amino asidden oluşan preproendotelin-1'dir. Bu bileşik insanda 38, domuzda 39 amino asidden oluşan proendotelin ya da "big endotelin"e çevrilir. Proendotelinden, nötral bir metalloproteaz olan endotelin-konverting enzim ile ET-1 oluşur (5).

ET'ler farklı kromozomlar üzerinde en az 3 farklı gen tarafından kodlanır, doku dağılımları da farklıdır (6-8). ET-1, endotel hücresinden başka beyin, böbrek ve akciğerde, ET-2 ve ET-3 beyin, böbrek, böbreküstü bezi ve barsakta sentezlenir. ET-3, sinir dokusunda yoğun olduğundan buna, "endotelinlerin nöral formu" da denir (9).

Endotel hücresinde endotelinlere ait sekretuar granüllerin bulunmaması bunların hücre içinde depo edilmediğini çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip sekrete edildiklerini göstermektedir. Bu uyarılar arasında trombin, TGF- $\beta$  (transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ ), IL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktörü) gibi sitokinler, epinefrin, norepinefrin,

anjiotensin II, vazopressin, forbol esteri, kalsiyum ve kalsiyum iyonoforları (A 23187 ve iyonomisin), endotoksin, insülin ve hipoksi yer alır (3). Hemadynamik shear stresin de ET-1 sentezi üzerine etkili olduğu, düşük shear stresin (2 dyn/cm<sup>2</sup>) ET-1 sentezini arttırdığı, yüksek shear stresin (6-25 dyn/cm<sup>2</sup>) ise muhtemelen NO sentezini artırarak ET-1 sentezini inhibe ettiği hücre kültüründe gösterilmiştir (10,11).

ET-1 sentezini inhibe eden maddeler arasında ise ANP (atrial natriüretik peptid), PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) ve NO (nitrik oksit) gibi vazodilatatörler, ET-3 ve vasküler düz kas hücresi kaynaklı inhibitör faktör sayılabilir (12).

Normalde dolaşımdaki ET düzeyi çok düşük olup 0.3-3 pg/mL olarak verilmektedir (13). Plazma ET düzeylerinin aşırı artışını engelleyen ajanlar arasında en önemlileri olan atrial natriüretik peptid ve NO etkilerini siklik GMP üzerinden gösterirler. Bazı hallerde ise bizzat ET, bir (-) feedback mekanizması ile endotel hücresinden NO ve/veya prostasiklin salınımını uyarır, bu maddeler de ET sentezini inhibe ederler (14).

Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dk.dan kısadır (3). ET'lerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir (15-17). Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup bu organların dışında vasküler düz kas hücresinde de bulunur (3).

## ET RESEPTÖRLERİ

ET reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan afinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

1. ET<sub>A</sub> reseptörü: ET-1'e yüksek afinite gösterir; afinite sıralaması: ET-1>ET-2>ET-3
2. ET<sub>B</sub>: Non-selektif, afinite sıralaması: ET-1=ET-2=ET-3
3. ET<sub>C</sub>: ET-3'e yüksek afinite gösterir.

ET<sub>A</sub> reseptörü vasküler düz kası hücresi tarafından sentezlenir ve ET-1'in kasıcı etkisinden sorumludur. Bu tip reseptörler vasküler düz kas hücresi, böbrek ve kalpte bulunur.

Geliş Tarihi: 2.1.1996

Yazışma Adresi: Dr.Nevbahar TURGAN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya ABD  
35100 Bornova, İZMİR

ET<sub>B</sub> reseptörü ise tüm ET'lerle aynı oranda bağlanır, endotel hücresi, vasküler düz kas hücresi, karaciğer, böbrek, uterus ve SSS'de yer alır (18). ET'lerin endotel hücresi yüzeyindeki ET<sub>B</sub> reseptörü ile etkileşmesi sonucu endotel hücresinden açığa çıkan NO ve prostasiklin vazodilatasyona yol açar. Vasküler düz kas hücresinde ise, hem A hem de B tipi reseptörler kontraksiyon ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna yol açarlar.

ET<sub>C</sub> reseptörü ise en son keşfedilen reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalizedir ancak memeli hücrelerinde varlığı gösterilememiştir (14).

## ET RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Endotelinlerin çeşitli vücut sistemleri üzerine olan önemli etkilerinin anlaşılmasına başlaması ile bunların istenmeyen etkilerini ortadan kaldıracak reseptör antagonistleri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, son yıllarda değişik kompetitif ET reseptör antagonistleri tanımlanmıştır. Bu antagonistlerin çoğu ET<sub>A</sub> reseptörünün spesifik antagonistidir. ET-1'in yolaçtığı kasılmayı önlerler. Ancak endotelinlerin damar kasıcı etkisi bazı dokularda, özellikle böbrek damarlarında, hem A hem de B reseptörleri üzerinden olduğundan, her iki reseptöre yönelik antagonistlere gereksinim vardır. Bu antagonistlerin çoğu bakteri (*streptomyces misakiensis*) kökenlidir, son yıllarda sentetik analogları da üretilmiştir. Bunlar, ET-1'in kasıcı etkilerinin yanı sıra fosfoinozitol metabolizması ve mitogenez üzerine olan etkilerini de antagonize ederler (3). Bunların pek çoğu henüz deneme aşamasındadır. Sakıncaları ise güvenilirlikleri tam bilinmediğinden insanlarda kullanılamamaları ve oral yoldan verilememeleridir (18). Oral yolla uygulanabilen tek ET reseptör antagonisti, mikst (A ve B) reseptör antagonisti olan bosentandır. Bu yeni keşfedilen ve peptid yapısında olmayan güçlü bir ET reseptör antagonistidir (19).

## ENDOTELİNLERİN HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMALARI

ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktifler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. İlki sitozolik kalsiyum düzeyini artırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (3,14,20).

## ENDOTELİNLERİN HÜCRE PROLİFERATİF ETKİLERİ VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ

ET-1; vasküler düz kas hücresi, aorta pulmoner arter, fibroblastlar, beyin kapiller endoteli, osteoblastlar,

melanositler ve böbrek glomerül hücresi gibi pek çok hücrede DNA sentezini G-proteinler aracılığı ile uyarır, 1 nM konsantrasyonda ET-1, hücre kültüründe vasküler düz kas hücresi sayısını 2 kat artırır, otokrin büyüme faktörü gibi etki eder (4). DNA sentezi üzerine etki ET-1 ve ET-2'de birbirine eşit, ET-3'te ise daha zayıftır. Edotelinler, büyüme faktörleri ve diğer damar kasıcı faktörlerle etkileşim içindedirler. Bu faktörler arasında PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF- $\alpha$  ve  $\beta$  (transforme edici büyüme faktörleri), bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) ve IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü) gibi damar düz kasının proliferasyon ve intimaya göçünü uyaran mitojen maddeler sayılabilir (21). ET ve diğer vazoaaktif peptidler ile büyüme faktörleri arasında varolan sinerjizmin spesifik mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. Bilinen bir gerçek ise ET'lerin kendi mitotik etkileri düşük olduğu halde bunların diğer büyüme faktörlerinin etkileri üzerinde düzenleyici bir rol oynadıklarıdır (4,22).

## ENDOTELİNLERİN KLİNİK ÖNEMİ

ET-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri göz önüne alındığında, bu bileşiğin; ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiyak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir. Plazma ET düzeylerinin arttığı klinik durumların en önemileri Tablo 1'de yer almaktadır.

## ENDOTELİNLERİN KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

ET'lerin damarlar üzerindeki etkileri, damarın tipine ve ET dozuna bağlıdır. Yüksek doz ET geçici bir vazodil-

**Tablo 1.** Plazma endotelin düzeylerinin arttığı patolojiler.

Kalp Hastalıkları	Miyokard infarktüsü Koroner spazm Kardiyojenik şok Kalp yetmezliği
Damar Hastalıkları	Ateroskleroz Takayashu hastalığı Raynaud hastalığı Pulmoner hipertansiyon Arteriyel hipertansiyon?? Migren Subaraknoid kanama Böbrek yetmezliği Hepatorenal sendrom Glokem

latasyonun ardından uzun süreli bir vazokonstriksiyon, düşük doz ET ise sadece vazodilatasyon yapar (9,23). Venler ise ET-1'in kasıcı etkisine, arterlerden 100 kez daha duyarlıdır. ET-1'e damar kasıcı etki, ET-3'te ise damar gevşetici etki daha baskındır (3).

ET'lerin hiperkolesteroleminin neden olduğu aterogeneizde de etkili olabileceği bildirilmiştir (4). Hiperkolesterolemik hastalarda damar düz kas hücresi çoğalmasına yol açan ET-1 ve trombosit kökenli büyüme faktörü yüksek bulunmuş ve aralarında (+) korelasyon saptanmıştır (4).

Miyokard infarktında da ET sentez ve salınımı artar ve bu artış infarkt alanının boyutunu ve yaygınlığını artırır. İnfarkt sahasında oluşan pıhtılardaki trombin ve hipoksinin ET sentezini uyardığı bildirilmiştir (18). İnfarkt sonrası gelişen miyokard hasarının patogeneğinde ET-1'in önemli rolü olduğu görüşünü destekleyen deneysel çalışmalarda koroner arter bağlanmadan önce ET-1 antikorları verildiğinde, iskemiye bağlı olarak oluşan ventrikül hasarının %45 oranında azaldığı gözlenmiştir (14). İskemi hem ET sentezini hem de kardiak membranlardaki ET reseptör sayısını artırarak ET'e duyarlılığı artırır, iskemi sonrası reperfüzyon ise reseptör sayısında aşırı bir artışa yol açarak ET'lerin damar kasıcı etkilerini daha da artırır (9). AMI (akut miyokard infarktüsü) sonrası ilk saatlerde plazma ET düzeyi yükseldiği bildirilmektedir (24-26). Bu artış 6. saatte maksimum olur, ET artışı CKMB (kreatin kinazın miyokardial komponenti) artışı ile paraleldir, bundan sonra komplikasyonsuz olgularda ET düzeyi giderek düşerken komplikasyonlu olgularda yüksek kalır. AMI sonrası 3. günde yüksek plazma ET düzeyleri, infarkt izleyen 1 yıllık süre içinde yüksek mortalite riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (27).

Arteriyel hipertansiyon etiolojisinde ET-1'in rolüne dair çelişkili görüşler vardır. Yapılan çalışmalar ET-1'in arteriyel hipertansiyonda rolü olduğu görüşünü desteklemekle birlikte kesin değildir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda ET düzeylerinin arttığını bildirenlerin yanında normal olduğunu bildirenler de vardır (28). Sağlıklı gönüllülere, plazma ET düzeylerini normalin 10 katı arttıracak dozda iv ET verildiğinde, renal vasküler dirençte çok belirgin artış, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında, su ve sodyum atılımında anlamlı düşüşler gözlenmesine karşın, sistemik kan basıncında minimal artış saptanmıştır (29). Bu durum, hipertansiyon patogeneğinde ET-1'in renal etkilerinin önemli olduğunu, ET'in en belirgin etkisinin tuza duyarlı hipertansiyon formuna olduğunu göstermektedir (28). ET'lerin hipertansiyon patogeneğine gerçek anlamda katkıda buldukları hipertansiyon türü ise, ET sentezleyen bir tümör olan hemanjioperisitomada görülen hipertansiyondur (18).

## ENDOTELİNLERİN PULMONER SİSTEME ETKİLERİ

Akciğer ET'lerin etkilerine en fazla yanıt veren ve ET klerensinin de en fazla olduğu organdır (3). Düşük

dozda ET-1, pulmoner vazodilatasyon, yüksek dozda ise güçlü vazokonstriksiyon yapar (30). Arteriyel hipertansiyonun aksine pulmoner hipertansiyon etiolojisinde ET'lerin etkin olduğu kesinleşmiş bu hastalarda ET düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (18). Benzer şekilde, ET antagonistleri de pulmoner hipertansiyonu engellemektedir (9). ET'lerin pulmoner sisteme diğer etkileri ise bronkospazmdır, status astmatikuslu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında artmış endotelin düzeyleri de bunun bir göstergesidir (3).

## ENDOTELİNLERİN RENAL ETKİLERİ

ET'lerin böbrekler üzerine önemli etkileri vardır. Böbrek damarları, ET'lerin kasıcı etkilerine diğer damarlardan birkaç kez daha duyarlıdır. ET A ve B reseptörleri renal sistem boyunca yaygındır. Böbrek damarlarının edotel hücreleri, glomerül epitel hücreleri ve mezaşial hücrelerde lokal olarak salgılanan ET, glomerül fonksiyonlarını düzenler, böbrek vasküler düz kas hücreleri ve glomerül mezaşial hücrelerinin proliferasyonuna yol açar (mitojen etki). Böbrekte ET'lerin en belirgin etkileri; renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleridir. Bunu, afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon ile gerçekleştirirler. ET-1, böbrekte sodyum dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar. Sodyum tutulumunu artırır, idrar miktarını azaltır. Sodyum tutucu etkisini  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPaz enziminin inhibisyonu ile direkt olarak, aldosteron hormonunun sentez ve salınımını uyararak suretiyle de indirekt olarak gösterir. Ancak deneysel koşullarda, düşük dozlarda ET-1, atrial natriüretik peptid salınımını uyararak, renal toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini inhibe ederek, sodyum atılımını artırabilir (3,31). Mikst ET reseptör antagonisti olan bosentan ile yapılan bir deneysel çalışmada, bosentanın kan basıncı, kalp atım hızı, renal kan akımı, su atılımı ve glomerüler filtrasyon hızını fazla etkilemediği ancak sodyum atılımını önemli derecede azalttığı gözlenmiştir (31).

ET, in vitro koşullarda renin salınımını inhibe ederken, in vivo olarak bu tip bir etki gözlenmemiştir (32).

Farklı böbrek hastalıklarında, ET sentez ve salınımının arttığı ve deneysel koşullarda, ET antagonistlerinin verilmesiyle bozulmuş olan böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür. Patogeneğinde ET'lerin etkili olduğu kesinleşen böbrek hastalıkları aşağıda yer almaktadır:

**a) Akut iskemik böbrek yetmezliği:** Hem ET salınımı, hem de ET reseptör aktivitesi uyarılır. ET reseptör antagonistleri ve ECE (endotelin konverting enzim) inhibitörleri ile bu etki ortadan kalkar. Bu durum endojen artış gösteren ET-1'in akut böbrek yetmezliğinde, olumsuz bir mediatör olduğunu göstermektedir (3).

**b) Kronik böbrek yetmezliği:** Plazma ET artış gösterir. Bu artışın olası nedenleri: 1-Renal ET klerensinin azalması, 2-Böbrek yetmezliğinde inhibitör

mekanizmaların kaybı (NO, atrial natriüretik peptid gibi ET sentez inhibitörleri ve damar kökenli ET sentezini inhibe edici bir faktörün kronik böbrek yetmezliğinde azaldığı bildirilmektedir), 3-üremik toksinlerin ET'Leri uyarması. Böbrek yetmezlikli hastalarda, NO sentezini inhibe eden bir faktör açığa çıkar. NO'nun bu şekilde azalması bunun ET sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisini de azaltacağından sonuçta ET düzeyleri yükselir (3,33). Hemodiyalize giren hastalarda da, hemodiyaliz sonrası ortaya çıkan volüm artışı, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile plazma ET-1 düzeyini yükseltir (32).

**c) Sekonder nefropatiler:** Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir komplikasyon olarak ortaya çıktığı diyabet, hepatorenal sendrom, trombotik trombopenik purpura, septik şok, konjestif kalp yetmezliği ve ilerlemiş aterosklerozda plazma ET artmakta ve bu artış böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (3,34).

**d) Siklosporin toksisitesi:** Böbrek transplantasyonları ve bazı otoimmün hastalıkların sağaltımında kullanılan immünosupresan ajanlardan siklosporin A ve FK 506, nefrotoksik etkilerini ET sentezini uyarıp PGI2 (prostasiklin) ve NO salınımını inhibe ederek renal vazokonstriksiyon ile gösterirler (3,32).

## DIABETES MELLİTUS VE ENDOTELİNLER

ET-1'in, güçlü vazokonstriktör ve vasküler düz kası hücreleri üzerine mitojenik etkileri nedeniyle, diyabetin kardiovasküler komplikasyonlarının patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (3). Diyabetik vaskülopatili hastalarda artmış ET-1 düzeylerinin anjiyopati için önemli bir marker olabileceği bildirilmiştir (35). Diabette, endotelin yıkımının azalması artmış ET-1 düzeylerine yol açmaktadır (3,35).

## SİNİR SİSTEMİNDE ENDOTELİNLERİN ROLÜ

ET'ler SSS (santral sinir sistemi) boyunca heterojen bir dağılım gösterirler, nöronal dokularda ET-1 ve ET-3, beyin sapında ET-1, hipofiz bezinde ise ET-3 daha yoğundur (36). Beyinde ET'lerin rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, bunların kısmen lokal serebral kan akımının düzenlenmesinde rol aldıkları, ayrıca nöropeptid olabilecekleri de düşünülmektedir (37). ET'ler, beyin çeşitli bölgelerinde, düşük dozda vazodilatasyon, yüksek dozda vazokonstriktör etkilidir (38). Subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazospazmın etiolojisinde ET-1 önemli rol oynar (39-40). Bu serebral vazospazm kalsiyum üzerinden gerçekleştiğinden, kalsiyum kanal blokerleri sağaltımda yararlı olmaktadır (41). Çeşitli serebrovasküler hastalıklarda beyin omurilik sıvısında da ET-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (3). Tüm bu bulgular ET-1'in serebrovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde etkili

olabileceğini göstermektedir.

## ENDOTELİNLERİN DİĞER SİSTEMLERE ETKİLERİ

### Deri

Bilinen damar kasıcı etkilerinin yanı sıra ET-1 doku onarımını başlatarak dokunun yaşamını sürdürmesinde rol oynar (42). Fibroblast ve kollajen sentezini artırıcı trofik etkilerinden dolayı yara iyileşmesinde etkilidir. Deride ET-1 sentezinin azalması, kapillerlerden sızıntı, doku ödemi ve yara iyileşmesinde gecikmeye yol açar (43). Aşırı artmış ET-1 sentezi ise, Raynaud fenomeni ve sistemik sklerozda olduğu gibi fibrozis ve deride ülserasyonlara yol açar (42).

### Uterus

Uterus kan akımının düzenlenmesinde ET-1'in önemli rolü vardır. Endometriümden kaynaklanan ET-1, endometrial spiral arterlerin kasılmasını sağlayarak menstrüel kanamayı gerçekleştirir (44). Damar kasıcı etkisinin yanı sıra ET-1 plasental fibroblastlar için güçlü bir mitojendir ve uterusdaki diğer büyüme faktörleri ET-1 sentezini uyarırlar (45). Normal gebelikte ET-1 azalırken, preeklampside artar. ET-1 preeklampsideki artmış vazoaktivite ve kan basıncından sorumlu tutulmaktadır (3).

ET'lerin patogenezinde rol oynayabileceği lieri sürülen diğer klinik durumlar arasında endotoksik şok ve sepsis (46,47), karaciğer sirozu (48) ve gastrik ülser (3) yer almaktadır.

## SONUÇLAR

1. ET'ler, pek çok patolojik durumda hem tek olarak, hem de diğer faktörlerle birlikte etki gösterebilen çok güçlü vazoaktif bileşiklerdir.

2. Bunlar dolaşımsal hormonlar değil, lokal otokrinparakrin faktörlerdir. Daha açık bir ifadeyle sentezlenen ET'lerin sadece 1/3'ü damar lümenine doğru salgılanmakta ve genel dolaşıma geçmekte geri kalan 2/3 ise lokal olarak salgılandığı bölgede etkili olmaktadır. Bu durum dolaşımdaki düzeylerin gerçek sentezi ve aktiviteyi ne denli doğru yansıttığı sorusunu akla getirmektedir. Nitekim dolaşımdaki ET düzeyi normal iken de ET kardiovasküler hastalıkların patogenezinde önemli oranda katkıda bulunabilir (18).

3. ET'lerin değişik patolojilerdeki rolünü en iyi aydınlatılacak olan spesifik ET reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalardır (3,9,14,19). Yapılmakta olan ve gelecekte yapılacak çalışmalarla bu bileşiklerin fizyolojik ve fizyopatolojik etkileri daha da netleşecektir. Temel hedef bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak geliştirilecek olan yeni ET reseptör antagonistlerinin bu bile-

şiklerin etkin olduğu klinik patolojilerin sağaltımında

19. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalna B, Löffler BM, Burri K. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active non-peptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:228-35.

#### KAYNAKLAR

kullanılabilir. kullanılabilmektedir.

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
2. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:374-8.
3. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins WD. Endothelins. *Anesthesiology* 1994;80:892-905.
4. Battistini B, Chailier P, D'Orleans -Juste P, Briere N, Sirois P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* 1993;14:385-99.
5. Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J* 1990;4:2989-3000.
6. Block KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB. Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. *J Biol Chem* 1989;264:10851-857.
7. Okhubo S, Ogi K, Hosoya M, Matsumoto H, Suzuki N. Specific expression of human endothelin-2 gene in a renal adenocarcinoma cell line. *FEBBS Letters* 1990;274:136-40.
8. Shiba R, Sakurai T, Yamada G, Morimoto H, Saito A. Cloning and expression of rat preproendothelin-3 cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:588-94.
9. Sakurai T, Goto K. Endothelins; vascular actions and clinical implications. *Drugs* 1993;46(5):795-804.
10. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993;264:150-6.
11. Malek A, Izumo S. Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* 1992;263:389-96.
12. Lüscher TF. The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993;23:670-85.
13. Battistini B, D'Orleans JP, Sirois P. Endothelins: Circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993;68(6):600-28.
14. Rubin SA, Levir ER. The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(1):6-10.
15. Shiba R, Yanagisawa M, Miyauchi T, Ishii Y, Kimura S. Elimination of intravenously injected endothelin-1 from the circulating of the rat. *J Cardiovas Pharmacol* 1989;13(Supl 5): 98-101.
16. Anggard E, Galton S, Rae G, Thomas R, McLoughlin L. The fate of radiolabeled endothelin1 and endothelin-3 in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(Supl 5): 46-9.
17. Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM. Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:647-53.
18. Lüscher TF. Do we need endothelin antagonists? *Cardiovasc Res* 1993; 27:2089-93.
19. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalna B, Löffler BM, Burri K. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active non-peptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:228-35.
20. Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins-from receptors to medicine. *TIPS* 1993;14:54-60.
21. Yeh YC, Burns ER, Yeh J, Yeh HW. Synergic effects of ET-1 ad TGF alpha or EGF on DNA replication and G1 to G0 phase transition. *Biosci Rep* 1991;11:171-80.
22. Hahn WA, Resink TJ, Kern F, Bühler FR. Peptide vasoconstrictors, vessel structure and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 5): 37-43.
23. Mehta JL. Endothelium, coronary vasodilation and organic nitrates. *Am Heart J* 1995;129(2):382-91.
24. 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.
25. Ray SG, McMurray JJ, Morton JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischaemic syndromes. *Br Heart J* 1992;67:393-6.
26. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N. Increased plasma concentrations of endothelin 1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989;2:53-4.
27. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573-9.
28. Kramer BK, Ackermann M, Kohler SM, Riegger GAJ. Role of endothelin in hypertension. *Clin Invest* 1994;72:88-93.
29. Sorensen SS, Madsen JK, Pedersen EB. Systemic and renal effect of intravenous infusion of ET-1 in healthy human volunteers. *Am J Physiol* 1994;266:411-8.
30. 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;267:139-47.
31. Hocker B, Rohmeiss P, Diekmann F, Zart R, Vogt V, Schiller S. Distribution of endothelin receptor subtypes in the rat kidney; renal and haemodynamic effect of the mixed (A/B) endothelin receptor antagonist bosentan. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:463-72.
32. Lüscher TF, Wenzel RR. Endothelin in renal disease: Role of endothelin antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:162-6.
33. Takahashi K, Totsume H, Mouri C. Endothelin in chronic renal failure. *Nephron* 1994;66:373-9.
34. Kohan DE. Endothelins in the kidney: Physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1993;22(4):493-510.
35. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Blomm SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:306-10.
36. Matsumoto H, Suzuki N, Onda H, Fujino M. Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:74-80.
37. Giad Gibson SJ, Ibrahim NBN, Legon S, Bloom SR. Endothelin-1, an endothelium derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia.

- Proc Nat Acad Sci USA 1989;86:7634-8.
38. Robinson MJ, McCulloch J. Contractile response to endothelin in feline cortical vessels in situ. *J Cereb Blood Flow* 1990;10:285-9.
  39. Asano T, Ikegaki I, Suzuki Y, Satoh S, Shibuya M. Endothelin and the production of cerebral vasospasm in dogs. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:1345-51.
  40. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y, Emori T, Marumo F, Hirakawa K. Raised endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (letter). *Lancet* 1989;2:1402.
  41. Alafaci C, Salpietro FM, Iacopino DG, Edvinsson L, Tomasello F. Endothelin: An endothelium-derived vasoactive peptide and its possible role in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Ital J Neur Sci* 1991;12(Suppl 2):55-8.
  42. Bull HA, Dowd PM. Endothelin-1 in human skin. *Dermatology* 1993;187:1-5.
  43. Bull HA, Dowd PM. Biochemical events associated with human cutaneous endothelial cell exposure to endothelin. *J Invest Dermatol* 1990;94:119-25.
  44. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: Their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994;61:1-17.
  45. Fant ME, Nanu L, Word RA. A potential role for endothelin-1 in human placental growth: Interactions with the insulin-like growth factor family of peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1158-63.
  46. Sugiura M, Inagami T, Kon V. Endotoxin stimulates endothelin release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:1220-7.
  47. Fittet JF, Morel DR, Hemsén A, Gunning K, Lacroix JS, Suter PM, Lundberg JM. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991;213:262-4.
  48. Uemasu J, Matsumoto H, Kawasaki H. Increased plasma endothelin levels in patients with liver cirrhosis (letter). *Nephron* 1992;60:380.