

Esansiyel Hipertansiyon ve Aterosklerozda Endotelin-1 Düzeyleri*

Endothelin-1 Levels at the Essential Hypertension and Atherosclerosis

Ziyaettin DURAKOĞLU, İlker ÖNER, Hikmet YURTSEVER

Şişli Etfal Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma esansiyel hipertansiyonlu ve ateroskleroza olan normotansif hastalarda, endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin saptanması ve sağlıklı kişilerin düzeyleri ile karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD: 45 esansiyel hipertansiyonlu ve 15 normotansif aterosklerotik koroner kalp hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubunun plazma ET-1 düzeyleri radio immün assay (RIA) metodu ile saptandı.

BULGULAR: Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, hipertansiyonun şiddeti ve organ hasarı arttıkça ET-1 düzeylerinde anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. ET-1 düzeyleri ile yaş, hipertansiyonun süresi, vücut kitle indeksi, sistolojik ve diastolik kan basınçları, sigara kullanımı, plazma glikoz, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif korelasyon saptandı. Aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan normotansif hastalarda da plazma ET-1 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

SONUÇ: Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan ET-1, her iki hastalığın etyopatogenezinde ve komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Endotelin-1 (ET-1), esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz.

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the levels of endothelin-1 (ET-1) which is indicator for dysfunction of endothelin at the normotensive patients who have essential hypertension and atherosclerosis and to compare with the levels of ET-1 in healthy people.

STUDY DESIGN: The levels of plasma ET-1 is determined at the 45 patients who have a essential hypertension and 15 patients who have normotensive atherosclerotic coronary heart disease and 15 healthy people with the method of radio immun assay (RIA).

RESULTS: It is determined that when the intensity of hypertension and damage of the organ are increased at the patients who have essential hypertension, the levels of ET-1 increased significantly too. There was a positive correlation between the levels of ET-1 and age, duration of hypertension, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, smoke, the levels of plasma glucose, total cholesterol and negative correlation with the levels of HDL cholesterol. The levels of plasma ET-1 was high significantly at the normotensive patients who have atherosclerotic coronary heart disease.

CONCLUSION: ET-1 which is an indicator of dysfunction of endothel plays an important role in the etiopatogenesis of both disease and the development of complications.

KEY WORDS: Endothelin-1 (ET-1), essential hypertension, atherosclerosis.

GİRİŞ

Damar endoteli, damar lümenini tek sıra döşeyen hücrelerden oluşan bir yapıdır. Vasküler endotel, nitrik oksit (EDRF), EDHF (endotelden salgılanan hi-

Yazışma Adresi:

Ziyaettin Durakoğlu
Şişli Etfal Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

* Bu çalışma 23.5.1996 tarihinde Şişli Etfal Hastanesi İç Hastalıkları ortak toplantısında ve 28.10.1996 tarihinde Türkiye Müttehassıs Hekimler Derneğinin VII. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.

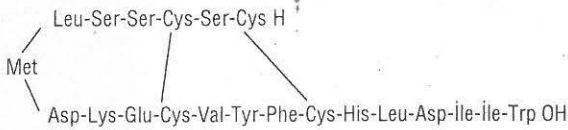
perpolarize edici faktör), adenosin, prostasiklin, peptidolökotrienler, PG E2 gibi vazodilatatörlerin, ET-1 gibi vazokonstriktörlerin, glikozaminoglikanlar, plazminojen aktivatörleri, trombomodülin gibi antitrombotik ve antikoagülanların, kollagen, fibrinonektin, plazminojen inhibitörleri gibi prokaogülanların sentez edildiği, asetilkolin, bradikinin, histamin, serotonin gibi vazodilatatörlerin ve anjiotensin II ve vasopressin gibi vazokonstriktörlerin etkilerini gösterdiği yerdir (1, 2, 3).

Endotel salgıladığı ve üzerinde etki gösteren maddeler aracılığı ile damar duvarının tonusunu düzenleyen, kanın akıcılığını sağlayan, damar duvarındaki il-

tihabi ve immün olayları yönlendiren, sonuçta dolaşım homeostazisini sağlayarak, dokuların optimal düzeyde beslenmesini sağlanmasını amaçlayan, çok yönlü görevler ile yüklü endokrin bir organdır. Koroner arterlerde vazomotor tonusu ve trombosit fonksiyonlarını düzenleme, damar düz kas hücrelerinin kontraktıl durumunu ve çoğalmasını kontrol altında tutmakta önemli görevleri arasındadır.

İlk olarak 1988 yılında Yanagisawa tarafından domuz aortu endotel hücre kültürlerinden elde edilen ET-1 bugün için bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. 21 aminoasit içerir, molekül ağırlığı 2492 dalton'dur, 2 adet disülfid bağı içerir (Şekil 1) (4).

Şekil 1: ET-1'in yapısı



İnsanda, endotelin peptidlerin sentezi, 212 aminoasitli preproendotelinin, spesifik bir endoproteaz tarafından parçalanmasıyla başlar. Bu işlemin sonucunda 39 aminoasitli big endotelin oluşur. Big endotelinde, endotelin converting enzim (ECE) tarafından parçalanır ve 21 aminoasitli endotelin oluşur. ECE membrana bağlı fosforamidonla inhibe olan ve kan dolaşımına katılmayan metalloendoproteazdır.

Endotelin peptidlerin üretimini artıran faktörler arasında hipoksi, trombin, adrenalin, TGF- β (Transforming Growth Faktör Beta), iyonoforlar, forbol esterleri, nikotin, asetil kolin, araşidonik asit, gerilme ve basınç, okside LDL, kan akımının yarattığı makaslama kuvveti sayılabilir. Hasarlanma ortamında da ET-1 üretimi artar. Aterosklerozda hipoksi ve trombin daima vardır. ET-1 üretimini inhibe eden maddeler ise, hücre içi c-GMP seviyelerini artıran, nitrik oksit (EDRF) ve nitrik oksit içeren vazodilatator maddelerdir.

İnsan plazmasında assay şartlarına bağlı olarak ET-1 reaktivitesi 0.25-5 fmol/ml arasında değişir. Endotelin peptidler etkilerini çeşitli reseptörlerle etkileşerek meydana getirirler. ET-A ve ET-B olmak üzere 2 tip reseptör bulunur. Bu reseptörler, transmembran heliksleri oluşturacak 7 adet hidrofobik bölge içerirler. ET-B reseptörleri nitrik oksit salınımından dolayı vazodilatasyondan sorumlu iken, ET-A reseptörleri ise kontraksiyon ve proliferasyondan sorumludur.

Endotelin Peptitlerin Etkileri

Kardiovasküler sistem: ET-1, Angiotensin II'den 10 kat, noradrenalinden 100 kat daha güçlü bir vazokonstriktördür. Vazodilatator maddelerle birlikte vazomotor tonusu düzenler. Kardiositler ve damar düz kas hücreleri üzerine proliferasyon etkisi gösterir (5, 6, 7, 8, 9).

Böbrekler: Renal damar direncinde artış ve renal kan kımında azalma yaparlar. GFR'yi azaltırlar, ultrafiltrasyon sabitini (Kf) düşürürler (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

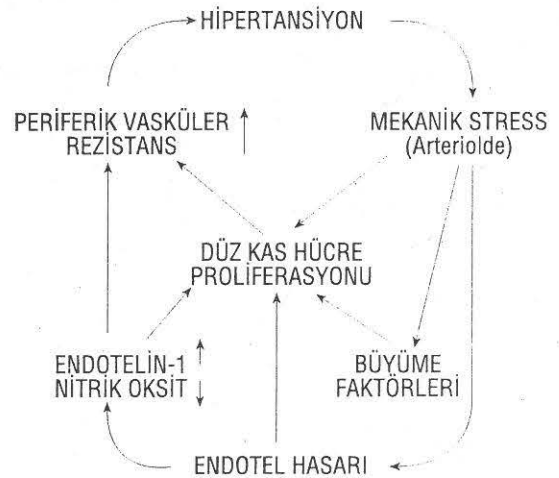
Solunum sistemi: Akciğerde vazokonstriktör etki dışında, solunum yolu düz kaslarında kuvvetli spazm yapar. Ayrıca ödem oluşturuca etkisi vardır (17, 18, 19, 20).

Nöroendokrin etkiler: Plazma atrial natriüretik faktör (ANF), renin, aldosteron ve katekolamin seviyelerinde artış yapar ve sinaptik iletiyi düzenlerler.

Promitojenik etkiler: Glomerül mezenseyal hücrelerde, fibroblastlarda, vasküler düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerine potent mitojenik etki gösterirler.

Gen ekspresyonu: V-130, c-fos ve c-myc protoonkogenlerinin m-RNA ekspresyonunu artırır. Esansiyel hipertansiyonda endotel fonksiyonu önemli yer tutmaktadır. Endotelden salgılanan ET-1, hem vazokonstriksiyon hemde vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açarak etkili olmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Hipertansiyon ve ET-1 arasındaki ilişki



MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda kontrol grubu olarak, rastlantısal örnekleme metodu ile seçilen, yaşları 28-52 arasında değişen (43 ± 10.1), 9 erkek, 6 kadın sağlıklı kişi alındı. Çalışma gruplarını, Şişli Etfal Hastanesi 2. Dahiliye Servisinde yatarak tedavi gören veya 2. Dahiliye Polikliniğine başvuran, yaşları 42-75 arasında değişen (56 ± 11.3), 24 erkek, 21 kadın toplam 45 esansiyel hipertansiyonlu hasta ve yaşları 44-73 arasında değişen (57.7 ± 8.9), aterosklerotik koroner kalp hastalığı olduğu daha önceden yapılan koroner anjiyografi ile saptanmış, normotansif, 8 erkek, 7 kadın toplam 15 hasta oluşturdu.

Hastalardan alınan ayrıntılı bir anamnez ve yapılan fizik muayene sonrasında EKG ve telekardiografileri çekildi. Vücut/kitle oranları (body/mass indeks) alındı. Hipertansif hastalarda göz ve göz dibi incelemeleri hastanemiz Göz Hastalıkları Servisi'nde yapıldı. Tam idrar tetkiki için idrar örnekleri alındı. Çalışma gruplarından, 12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinde glikoz, üre, kreatininin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri hastanemiz Biokimya Servis laboratuvarında, Hitachi 717 otoanalizöründe enzimatik metodla saptandı.

Yapılan muayene ve tetkiklerin sonuçlarına göre, end organ hasarı gözönüne alınarak yapılan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) hipertansiyon sınıflaması dikkate alınarak her evrede 8 erkek, 7 kadın toplam 15 hasta olmak üzere hipertansiyon grubu oluşturuldu (Tablo 2). Bu hastalardan, JNC'nin (Amerika Hipertansiyon Grubunun), hipertansiyonunun şiddetini gözönüne alarak yaptığı sınıflamaya göre; 15 tanesi hafif, 12 tanesi orta, 11 tanesi ağır ve 7 tanesi ise çok ağır hipertansiyona sahip idi (Tablo 3, 4).

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) organ hasarına göre hipertansiyon sınıflaması

EVRE 1: Organik değişikliklerin objektif bulgusu yok

EVRE 2: Organ tutulumunu gösteren bulgulardan en az birisi

- Sol ventrikül hipertrofisi
- Retinal arter daralması
- Proteinüri veya plazma kreatininin konsantrasyon değerinin hafif yükselmesi (1.2-2 mg/dl)
- Radyolojik olarak aterosklerotik plak saptanması (karotid, aort, iliak veya femoral arter)

EVRE 3: Organ tutulumunu gösteren belirti ve bulguların birarada olması

- Kalp: Angina pectoris, myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği
- Beyin: TIA, stroke, hipertansif ensefalopati
- Optik fundus: Papil ödemi ile birlikte veya tek başına retinal hemorajiler ve eksudalar
- Böbrek: Plazma kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde olması, böbrek yetmezliği
- Damarlar: Dissekan anevrizma, semptomatik arteriyel tıkaçıcı hastalık

Tablo 3: Hipertansiyonun şiddetine göre sınıflandırılması (JNC)

KATEGORİ	SKB	DKB
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
EVRE-1	140-159	90-99
EVRE-2	160-179	100-109
EVRE-3	180-209	110-119
EVRE-4	>210	>120
İSH	>140	<90

SKB ; Sistolojik Kan Basıncı

DKB ; Diastolik Kan Basıncı

İSH : İzole Sistolik Hipertansiyon

Tablo 4: Hipertansiyonun şiddetine göre, hastaların sistolik (SKB) ve diastolik (DKB) kan basınçlarının ortalama ve standart sapmaları

Şiddet	Sayı	SKB	DKB
Hafif	15	171.26±5.70	91.53±3.24
Orta	12	180.00±5.59	102.00±3.16
Ağır	11	192.00±16.01	115.27±9.04
Çok Ağır	7	211.14±8.43	127.00±3.91

Kontrol ve çalışma grubunda 12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinde ET-1 düzeyleri RIA (Radio İmmün Assay) metodu ile saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarında ET-1 düzeyleri, evrelere göre ayrı ayrı karşılaştırıldıktan sonra, çalışma grubunda saptanan ET-1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, vücut/kitle oranı (BMİ), sistolik ve diastolik kan basınçları, hipertansiyonun süresi ve evresi, sigara ve alkol kullanımları, glikoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL,

VLDL kolesterol düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. İstatistikî değerlendirmelerde değişkenler arasında ilişkiyi saptamak için korelasyon katsayısı kullanıldı. Grupları birbiri ile karşılaştırmak için ki kare ve student-t testleri kullanıldı.

İstatistikî hesaplamalar Statistical Package Social Science (SPSS) programı ile yapıldı.

Tablo 5: Hipertansif hasta gruplarının özellikleri

	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
Vaka Sayısı	15	15	15
E/K	8/7	8/7	8/7
Yaş (Ort±SD)	49.2±3.96	56.6±3.48	66.06±5.39
BMİ (Ort±SD)	21.6±4.11	27.2±4.87	27.6±6.36
Süre (yıl)	1.62±0.73	4.26±1.09	12.26±4.23
SKB	170.86±5.70	179.40±5.36	204.33±12.84
DKB	91.26±2.71	103.40±3.26	122.26±8.25
Glikoz	88.33±11.55	91.33±8.86	100.01±11.90
Kolesterol	224.86±80.55	231.73±38.16	233.40±31.33
Trigliserid	191.86±25.3	200.55±26.9	195.61±38.6
LDL	137.13±35.99	164.66±40.43	171.80±36.91
HDL	32.20±4.17	28.26±6.70	28.33±6.71
VLDL	38.20±6.14	40.01±5.43	39.06±7.75

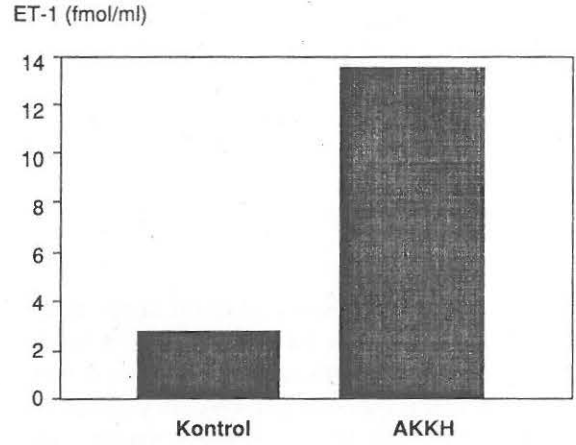
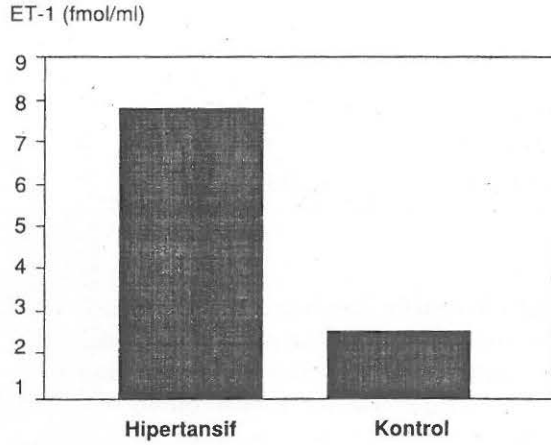
BULGULAR

Kontrol grubunda ET-1 düzeylerinin ortalaması, 2.52±1.09 fmol/ml olarak bulundu. Hipertansiyonu olan hastaların (45) tümünün ET-1 düzeyleri ortalaması ise, 7.81±5.36 fmol/ml olup, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı (p<0.001) (Şekil 2). Aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan, normotansif hastalardan oluşan çalışma grubumuzun ET-1 düzeyleri, 13.31±5.71 fmol/ml olup, kontrol grubunun ET-1

düzeyleri karşılaştırıldığında arada ileri derecede anlamlı fark saptandı (Şekil 2).

Hipertansiyonu olan hastaları, Dünya Sağlık Örgütü'nün end organ hasarına göre yaptığı sınıflama gözönüne alınarak (Tablo 2) sınıfladığımızda, evre-1'deki hastaların ET-1 düzeylerinin ortalaması, 2.72±1.18 fmol/ml olup, kontrol grubunun ET-1 düzeyleri ile arasında, istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p>0.65).

Şekil 2: Hipertansif ve aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan gruplarda ET-1 düzeyleri



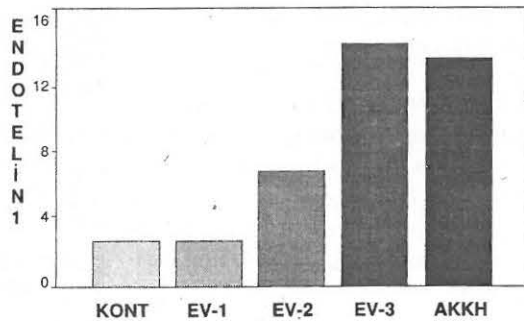
Evre-2'deki hipertansif hastaların, ET-1 düzeylerinin ortalamasıda 6.69 ± 1.25 fmol/ml idi. Kontrol grubunun ET-1 düzeyleri ile, arada istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$).

Evre-3'deki hipertansif hastaların ET-1 düzeylerinin ortalaması, 14.08 ± 4.17 fmol/ml olup, kontrol grubunun ET-1 düzeylerinin ortalaması ile, arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.0001$) (Şekil 3).

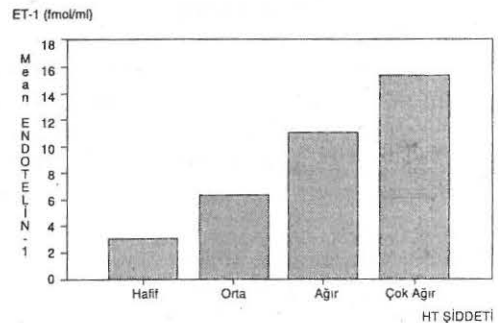
Aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan, ancak hipertansiyonu olmayan hastaların, ET-1 düzeyleri ile, evre-3 hipertansif hastaların ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.64$).

Hipertansiyonu olan hastalardan oluşan çalışma grubundaki hastalar, hipertansiyonun şiddetine göre gruplandırıldığında (JNC'nin yaptığı sınıflamaya göre), hafif şiddette hipertansiyonu olan hastaların ET-1 düzeylerinin ortalaması, 3.03 ± 1.36 fmol/ml' olup, kontrol grubu ET-1 düzeyleri ile arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.58$). Orta şiddette, ağır ve çok ağır hipertansiyonu olan hastaların ET-1 düzeylerinin ortalaması sıra ile, 6.42 ± 2.03 , 11.06 ± 4.10 , 15.30 ± 5.04 fmol/ml olarak bulundu. Orta şiddette, ağır ve çok ağır şiddette hipertansiyonu olan hasta gruplarındaki ET-1 düzeyleri ile, kontrol grubunun ET-1 düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklar saptandı ($p < 0.001$ $p < 0.001$ $p < 0.0001$) (Şekil 4).

Şekil 3: Hipertansif ve AKKH olan normotansif hastaların ET-1 düzeyleri



Şekil 4: Hipertansiyonun şiddetine göre ET-1 düzeyleri



Çalışma grubunda, ET-1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, hipertansiyonunun süresi, vücut/kitle oranı (BMI), sistolik ve diastolik kan basınçları, sigara ve alkol kullanımı, plazma glikoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Yaş, hipertansiyonun süresi, sigara kullanımı, plazma glikoz, total kolesterol ve LDL kolesterol düzey-

leri, sistolik ve diastolik kan basınçları ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Diastolik kan basıncı ile ET-1 düzeyleri arasında, sistolik kan basıncına göre daha kuvvetli bir korelasyon vardı (Tablo 20). ET-1 düzeyleri ile HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.41$ $p<0.005$). Trigliserid, VLDL kolesterol ve alkol kullanımı ile ET-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, ET-1 düzeyleri ile, yaş, BMI, hipertansiyonun süresi, diastolik, sistolik kan basınçları, kronik sigara ve alkol kullanımı, plazma glikoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol arasındaki ilişki

		r	p
ET-1	Yaş	0.88	<0.0001
ET-1	BMI	0.66	<0.0001
ET-1	Ht Süresi	0.89	<0.0001
ET-1	DKB	0.87	<0.0001
ET-1	SKB	0.62	<0.0001
ET-1	Sigara	0.35	<0.01
ET-1	Alkol	0.23	>0.1
ET-1	Glikoz	0.50	<0.002
ET-1	Kolesterol	0.54	<0.0001
ET-1	Trigliserid	0.02	>0.8
ET-1	HDL	-0.41	<0.005
ET-1	LDL	0.61	<0.0001
ET-1	VLDL	0.01	>0.9

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda esansiyel hipertansiyonu olan hastaların (45) ET-1 düzeyleri, kontrol grubunun ET-1 düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde, bu konu ile ilgili olarak, çelişkili yayınlar bulunmakla birlikte, çalışmamız, 1990 Shihiri, 1991 yılında Lerman, 1994 yılında Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar gibi pek çok çalışma ile uyumlu idi. Ancak, çalışmamız 1991 yılında Schiff- rin, 1993 yılında Veglio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar gibi bazı çalışmalar ile uyumsuzdu. Bu araştırmacılar, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plazma ET-1 düzeylerini, sağlıklı insanlardaki ET-1 düzeylerinden farklı bulamadılar.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastaları, hipertansiyonun şiddetine göre sınıfladığımızda, hafif şiddetde hipertansiyonu olanlarda ET-1 düzeyleri açısından kontrol grubu ile fark bulamazken, orta şiddetde, ağır ve çok ağır şiddetde hipertansiyonu olanlarda ET-1

düzeylerinin giderek arttığını ve bu gruplarla kontrol grubu ET-1 düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı farklar olduğunu saptadık. Bu bulgumuz, Narusse ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları bir çalışma ile kısmen uyumlu idi. Bu araştırmacılar, hipertansiyonun şiddetine göre evre-1 ve evre-2'de ET-1 düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmazken, evre-3 hastalarda ET-1 düzeylerinin ileri derecede anlamlı olarak yüksek buldular. Bu bulgunun sonucunda, ET-1 düzeylerinin hipertansiyonun şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını, bu artışın gelişen endotel hasarı ile giderek belirginleştiğini, artan ET-1 düzeylerinin ise, hem hipertansiyonun şiddetinin artmasına katkıda bulunduğunu, hemde komplikasyonların gelişiminde katkısının olduğunu söyleyebiliriz.

Hipertansif hastaları, organ hasarına göre sınıflandırdığımızda ise, evre-2 ve evre-3'de, evre-1'in aksine ET-1 düzeylerini kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu bulguda bize, organ hasarında artma ile birlikte ET-1 düzeylerindeki

artmanın paralel seyrettiğini göstermektedir. Böylece, gelişen organ hasarı ile ET-1 salgılanmasının da arttığını ve artan ET-1 düzeylerinin, vazokonstriksiyon sonucu organ hasarının daha da ilerlemesine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde, hipertansiyon ve ET-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran, pek çok çalışma olup bu çalışmaların bazılarını incelediğimizde; Ohno ve arkadaşları spontan hipertansif ratlarda endotelin antikor infüzyonu yaptıklarında, ortalama arter basıncında anlamlı düşüş, renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında %50 artış, renal vasküler rezistansda ise, %35 azalma saptadılar. Bu çalışma sonucunda, ET-1'in esansiyel hipertansiyonun etyopatogenezinde rol oynadığını ileri sürdüler.

Dohi ve arkadaşları, mezenterik artere angiotensin II infüzyonu yaptıkları ratlara, daha sonra fosforamidon ve endotelin antikorları verdiklerinde arteriyel basıncın anlamlı şekilde azaldığını saptadılar. Böylece angiotensin II ve ET-1'in hipertansiyon gelişiminde birlikte etkili olduklarını ileri sürdüler.

Nishikibe ve arkadaşları, ET-A reseptörü antagonisti olan, BQ-123 verdikleri spontan hipertansif ratlarda kan basınçlarında anlamlı derecede düşüş saptadılar.

Zhang ve arkadaşları, aort damarları daraltılan hipertansif ratlarda ET-1 düzeylerini yüksek buldular. Spesifik antiendotelin antikor infüzyonu ile kan basınçlarında anlamlı düşme saptadılar.

Criscone ve arkadaşlarında, spontan hipertansif ratlarda ve Wistar Kyoto ratlarda yaptıkları çalışmalarda, ET-1'in esansiyel hipertansiyonda rol oynadığını ileri sürdüler.

Jones ve arkadaşları, hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, fetal vazoregülasyonda ET-1'in etkili olduğunu ve big-ET infüzyonu ile hipertansif yapılan fetuslarda, fosforamidonla (ECE inhibitörü) kan basıncında düşme saptadılar.

Lariviere ve arkadaşları, DOCA (dezoksi kortikosteron asetat) vererek hipertansif yaptıkları ratlarda ET-1 düzeyini, torasik aorta ve mezenterik vasküler yaktan alınan kan örneklerinde yüksek buldular.

McMahon ve arkadaşları, spontan hipertansif ratlarda, fosforamidon ve BQ-123 infüzyonu yaptıklarında, kan basıncında anlamlı düşüş saptadılar. BQ-123 için bu düşüş, fosforamidona göre daha yüksek dozlarda olmaktadır.

Uemasu ve arkadaşları, normotansif ve hipertansiflerde 25 mg kaptopril infüzyonu yaptılar. Normotansiflerde, plazma renin aktivitesi yükselirken, ET-1 düzeylerinde değişiklik olmadığını, hipertansiflerde ise plazma renin aktivitesinin yükseldiğini, kan basıncı ve ET-1 düzeylerinde düştüğünü gözlemlediler.

Oishi ve arkadaşları, 44 feokromositomalı hastada yaptıkları çalışmada, ET-1 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek buldular. Böylece, feokromositomada, katekolaminlerle birlikte ET-1'in de hipertansiyonda etkili olduğunu saptadılar.

Tüm bu çalışmalardan ortak olarak çıkarılabileceğimiz sonuçlar, ET-1'in perfüzyon yapıldığında, arter basıncını arttırdığını ve ET-1 antikorunu veya ET-1 reseptör antagonisti verilenlerde bu artışın önlendiği saptanmıştır. Ancak, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ET-1'in etyopatogenezde rolü kesin olarak anlaşılmış değildir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ET-1 düzeylerinin normal bulunmasının, ET-1'in sadece damar lümenine değil aynı zamanda damar düz kas hücrelerine doğru salgılandığının saptanması, doku ET-1 düzeylerinin, plazma ET-1 düzeylerine göre daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Böylece dolaşımdaki ET-1 düzeylerinin gerçek ET-1 düzeylerini yansıtmadığını ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda, aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan, ancak hipertansiyonu olmayan hasta grubunda da ET-1 düzeylerini kontrol grubuna göre çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu grupla evre 3 hipertansiyonu olan grup arasında ET-1 düzeyleri birbirine oldukça yakın olup, arada anlamlı bir fark saptanmamıştı. Bu bulgumuzda, 1990 da Yoshida, 1991 yılında Stewart, 1992 yılında Lerman, 1993 yılında Lüscher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar gibi pek çok çalışma ile uyumlu idi. Buradan yola çıkarak, daha öncede belirttiğimiz gibi gelişen endotel hasarı sonucu ET-1 salgılanması artmakta ve artan ET-1 düzeylerinde ateroskleroz sürecine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, ET-1 düzeyleri ile cinsiyet arasında bir ilişki saptamadık. Bu durumda literatürle uyumlu idi. Hipertansiyonun süresi ile, ET-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Hipertansiyonda, zamanla giderek artan endotel hasarı ET-1 düzeylerinde artmasını açıklamaktadır.

ET-1 düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı. Literatürde bu durum ilerleyen yaşla birlikte meydana gelen ET-1 reseptör duyarlılığında azal-

ma ve hipertansiyonun süresinin ilerlemesi ile birlikte artan endotel hasarına bağlanmaktadır.

Sigara kullanımı ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Wolfgang ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları çalışmada, sigara kullanan sağlıklı kişilerde ET-1 düzeylerini, kullanmayanlara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek buldular. Bu çalışma, çalışmamız ile kısmen uyumlu idi.

BMI ve ET-1 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptadık. Ferri ve arkadaşları, 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada obez hipertansiflerde, obez normotansiflere göre ET-1 düzeylerini yüksek buldular. Kilo veren (BMI'de düşme) hastalarda ET-1 düzeylerinde de anlamlı derecede düşme saptadılar.

ET-1 düzeyleri ile plazma glikoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Literatürde, bu konu ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda plazma insülin düzeyleri ile, ET-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile, ET-1 düzeyleri arasında, literatürdeki pek çok çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da pozitif korelasyon saptandı.

HDL kolesterol düzeyleri ile, ET-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık. HDL kolesterol düşüklüğünün, aterosklerozda etkin rolü olduğundan bu ilişkide kolayca açıklanabilmektedir. ET-1 düzeyleri ile, kronik alkol kullanımı arasında ilişki saptamadık. Ancak, kronik alkol kullanan hasta sayımızın çok az olması nedeni ile bu konuda yapacağımız bir yorumun gerçeği yansıtmayabileceğini düşünüyoruz.

Plazma trigliserid ve VLDL kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık. Bu da literatür ile uyumlu idi.

SONUÇ

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda organ hasarı geliştikçe ve hipertansiyonun şiddeti arttıkça ET-1 düzeyleride artmaktadır. Ayrıca, aterosklerozu olan hastalarda da ET-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum, kardiovasküler hastalıklar içinde önemli yer tutan morbidite ve mortalitede halen önemini koruyan, hipertansiyon ve ateroskleroz hastalıklarının etyopatogenezinde ve lezyonların ilerlemesinde, son derece potent bir vazokonstriktör olan ET-1'in büyük katkısının olduğunu söyleyebiliriz. ET-1'in mitoge-

nez üzerine olan etkileri ile, damar düz kas hipertrofisi ve hiperplazisine yol açmasında bu görüşü desteklemektedir.

Yakın bir zamanda, hipertansiyonu ve aterosklerozu olan hastalarda plazma ET-1 tayinleri rutin tetkikler arasına girecektir. Son zamanlarda büyük bir hızla devam eden çalışmalar sonuçlandığında da, kullanıma sunulacak olan endotelin konverting enzim inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri, hem esansiyel hipertansiyon hemde ateroskleroz tedavisinde potansiyel fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Braunwald E, Sobel BE: Coronary blood and myocardial ischemia Braunwald E (ed) Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 4. Edition. Philadelphia: WB Saunders Comp 1992:1161.
- 2 Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, Nol G, Dohi Y Interaction between endothelium-derived relaxing and contracting factors in heart and cardiovascular disease. *Circulation*. 1993; 87 (supple V): 26.
- 3 Newby AC, George SJ. Proposed roles for growth factors in mediating smooth muscle proliferation in vascular pathologies. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1173.
- 4 Yasuda M, Kohno M, Tahara A et al: Circulating immunoreactive ET in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 119: 801.
- 5 Fukuda K, Hori S, Kusuhara AM et al: Effect of endothelin as a coronary vasoconstrictor in the Langendorff perfused rat heart. *Europ J Pharmacol* 1989; 165: 301-4.
- 6 Neubauer S, Ertl G, Hans U, Pulzer F, Kochsiek K. Effects of ET-1 in isolated perfused rat heart. *J Cardivasc Pharmacol* 1990; 16: 1-8.
- 7 Hiroe M, Hirata Y, Fujita N et al: Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1114-5.
- 8 King AJ, Brenner BM, Anderson S: ET: a potent renal vasoconstriction peptide. *Am J Physiol* 1989; 256: F 1051-F 1058.
- 9 Mortenson LH, Pawloski CM, Kenagy NL: Chronic hypertension produced by infusion of ET-1 in rats. *Hypertension* 1990; 15: 729-33.
- 10 Fuchs E, Gröne HJ, Simone M: Distribution of 125 I-ET-1 binding sites in mammalian kidneys. *Comp Biochem Physiol* 1992; 101 (4): 775-8.
- 11 Jones FR, Hiley CR, Pelton JT, Miller RC: Autoradiographic localisation of ET binding sites in kidney. *Eur J Pharma* 1989; 163: 379-82.
- 12 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.
- 13 Cairns HS, Rogerson ME et al: Endothelin induces an increase in renal vascular resistance and a fall in glomerular filtration rate in the rabbit isolated perfused kidney. *Eur J Pharmacol* 1989; 171: 127-34.
- 14 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.
- 15 Dohi Y, Lüscher TF: Endothelin in hypertensive resistance arteries: intraluminal and extraluminal dysfunction. *Hypertension* 1991; 18: 543.
- 16 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.
- 17 Fukuchi Y, Suruda T, Ngase T, Ouchi Y: Effect of ET-1 on pulmonary resistance. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2391-3.
- 18 Horgan MJ, Pinheiro JMB, Malik AB: Mechanism of endothelin-induced pulmonary vasoconstriction. *Circulat Res* 1991; 69: 157-64.
- 19 Filep JG, Battistini B, Sirois P: Endothelin induces thromboxane release and contraction of isolated airways. *Life Sci* 1990; 47: 1845-50.
- 20 Sirois MG, Filep JG, Rousseau A, Fournier A et al: ET-1 enhances vascular permeability in conscious rats: role of thromboxane A₂ *Eur J Pharmacol* 1992; 219: 343-4.