

Ayrıca domuz endotel kültür hücrelerine adrenalin ilavesi ile ET oluşumunun artması plazma ET düzeyinin artışıyla sempatik aktivite artışının rol aldığı düşünülmektedir (2,19,21,24,25). Akut miyokard infarktüsünün erken dönemlerinde ortaya çıkan endotel hücre hasarı, hipoksi, oluşan trombin, arginin vazopressin ve anjiotensin II nin in vitro deneylerde ET-1 salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir (2,19,21,25).

Tomada ve arkadaşları (26) miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği halinde endotelin düzeyinin daha fazla arttığını, akciğer ödemi veya şok gelişmesi halinde ise bu artışın üç-altı kata kadar yükseldiğini görmüşler ve bu artışın pulmoner arter wedge basıncı, total pulmoner direnç, sağ atriyum basıncı ve kardiyak indeks artışı ile birlikte olduğunu ve bu ilişkinin istatistik anlamlılık taşıdığını göstermişlerdir. Artan endotelin düzeyi ile sistemik kan basıncı, kalp hızı, sistemik kan basıncı veya total sistemik vasküler direnç arasında bir ilişki kuramamışlardır. Yükselmiş olan kardiyak dolum basıncı ve kardiyak veya pulmoner distansiyon tıpkı atriyal natriüretik peptid salgısını arttırdığı gibi ET salımını uyarıyor olabilir (27). Aortik hücrelerde, kalp boşluklarında ve akciğerlerde ET-1 mRNA'sının yaygın olarak bulunması bu görüşü destekler niteliktedir. Bu arada sistemik direncin artmamasının miyokard infarktüsü sırasında kullanılan nitrat ve kalsiyum antagonistlerine bağlı olduğu düşünülebilir. Kalp yetmezliği ile birlikte ET düzeyinin artması, kan akımının vital organlara yönelmesini sağlayacak kompensatuar bir yanıt olabileceği gibi kalp yetmezliğinin sebebi ET düzeyindeki artış olabilir (5).

Kronik kalp yetmezliğinde tüm kan örneklerinde fark olmaksızın yüksek endotelin düzeyi görülürken miyokard infarktüsü sırasında öncelikle koroner sinüs ve aortada daha sonra miyokarda ET düzeyinin arttığı görülür. Bu miyokard infarktüsü sırasında akut iskeminin kardiyak ET düzeyini arttırdığını, kalp yetmezliği halinde ise periferik hipoperfüzyonun sistemik ET salgısını arttırdığını düşündürmektedir (28). Ayrıca miyokard infarktüsü sırasında ET klirensi de azalmış olabilir. Pulmoner konjesyona ve hipoperfüzyona bağlı renal arter vazokonstriksiyonu sonucu klirensin azalması nedeniyle ET düzeyi artabilir (6,29,30).

Watanabe ve arkadaşları ET-1'in kalp dokusunda yedi kat artarken plazmada dört kat arttığını bulmuşlar ve anti ET-1 antikoru verildiğinde, infarktüs oluşturulmuş olan kobaylarda infarktüs alanının daraldığını görmüşlerdir. Kullandıkları ET-1 antikorunun plazmadaki ET-1'i çok daha kolay inaktive ettiğini düşündüklerinden infarktüs alanının genişlemesinde plazma ET-1'inin daha önemli olduğunu düşünmüşlerdir (28).

Köpeklerde (31,32) ve insanlarda (33) yapılan in-füzyon çalışmalarında dolaşımda bulunan pikomolar konsantrasyondaki ET'nin fizyolojik olarak aktif olduğu görülmüştür. ET düzeyinin patolojik konsantrasyonlara çıkması halinde direk kardiyotoksik ve aritmojenik etkisi olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (34,35).

Tüm bu veriler biraraya getirildiğinde miyokard infarktüsü sırasında trombosit hiperaktivitesi, hiperkoagulabilite, adrenalin deşarji, endotel hücre hasarı, hipoksi, anjiotensin II ve arginin düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak doku ve plazma ET düzeyi yükselmektedir. İnfarktüse bağlı olarak kalp yetmezliği gelişmesi halinde ET düzeyi yüksek olarak seyretmeye devam eder ve hatta daha da yükselir. Bu kardiyak yetmezliği kompanse etmeye yönelik olabilir. Ancak bu arada ET düzeyi yaptığı kuvvetli vazokonstriksiyon ile infarktüs alanının genişlemesine yolaçmaktadır.

Bu aşamadan sonra ET-1'in iskemik süreçte oynadığı rol ise tartışmalıdır. Bu dönemde ölçülen ET-1 düzeyleri in vivo deneylerde vazopresor etkinin başladığı değerlerden düşüktür. Fakat ET-1 damar düz kasında sistemik dolaşımdan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Hasar görmüş olan damarın da ET-1 etkisine karşı daha duyarlı olması olasıdır.

Akut miyokard infarktüsü fizyopatolojisinde lokal etkili faktör ve hormonların saptanmasına yönelik ileri çalışmalara gereksinim vardır. Son yıllarda ET-1 reseptörlerinin tanımlanması, ET-1 analoglarının ve reseptör antagonistlerinin sentezlenmesi bu konuların daha detaylı araştırılmasına olanak sağlamaktadır (36,42). Bu konudaki bilgi dağarcığımızın artması akut miyokard infarktüsünün erken dönem tedavisine yaklaşımımızı da etkileyebilecektir.

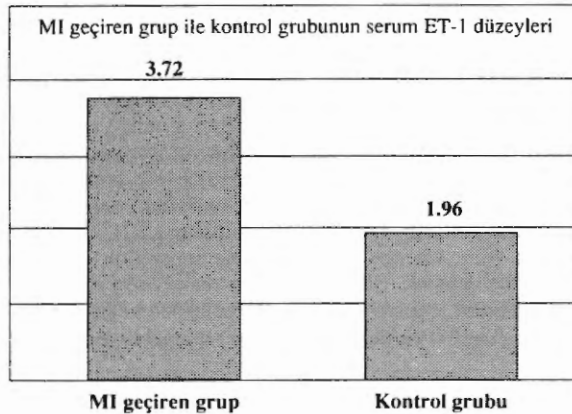
Tablo 1. Olguların endotelin, enzim ve lipid düzeyleri

Vaka no	Cins	Yaş	CK MB (u)	Alfa HBD (u)	Zaman (s)	ET-1 pmol/ml	ET-1 pg/ml	Kol. mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl
1	E	40	32	400	16	0.2	1.30	167	103	42
2	E	47	10	129	10	0.68	1.58	236	75	38
3	E	61	67	515	96	2.60	6.33	190	80	44
4	K	68	26	417	20	0.59	1.48	159	92	36
5	K	72	34.8	338	24	2.02	5.05	163	115	32
6	E	60	62	160	48	2.10	5.25	241	140	33
7	K	66	192	388	72	0.97	2.43	154	91	47
8	K	60	29	179	20	0.58	1.45	267	182	52
9	E	54	63	172	36	1.02	2.55	200	125	34
10	E	60	81	359	36	0.79	1.98	171	93	39
11	E	40	66	962	72	0.77	1.93	166	102	33
12	E	47	52.7	584	24	2.28	5.70	179	95	35
13	E	46	82.5	357	48	2.88	7.20	94	37	33
14	E	35	213	663	48	2.43	6.05	148	84	40
15	E	45	45	129	4.5	2.36	5.90	200	85	39

BULGULAR

Akut miyokard infarktüsü ile başvuran 15 kişinin (4 kadın, 11 erkek) yaş ortalaması 52 ± 11 olup kontrol grubu 15 kişiden (8 kadın, 7 erkek) oluşmakta ve yaş ortalaması 42 ± 16 idi. Hastaların infarktüs lokalizasyonları ve ağrıların başlangıç saatleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ağrı başlangıcından itibaren ilk 72 saatte alınan örneklerde ET-1 düzeyi (3.72 ± 2.16 pg/ml) kontrol grubuna (1.96 ± 0.72) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 1). ET-1 düzeyi CK-mB'nin iki kat fazla yükseldiği (> 360 u/ml) durumlarda ET-1 düzeyi (4.35 pg/ml) kontrol grubundan (1.96 pg/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Kan lipid fraksiyonları diğer biokimyasal parametrelerle ve EKG bulguları ile ET-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamadı.



Şekil 1. Olgularımızın serum ET-1 düzeyleri.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada akut miyokard infarktüsünün ilk 72 saati içinde venöz kan ET-1 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Koroner dolaşımın bozulması tıkanan arter endotel hücrelerinde ve kalp kasında harabiyete neden olmakta, bu da endojen ET salgısını uyarmaktadır. Plazma ET düzeyinin artışı kuvvetli vazokonstriksiyona yolaçarak infarktüs alanının genişlemesine neden olur. Akut miyokard infarktüsünün erken dönemlerinde kan ET-1 düzeyindeki yükselme diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (11-17). Kobaylarda koroner arter ligasyonu ile oluşturulan miyokard infarktüsü modelinde intravenöz yolla verilen anti endothelin-1 infarktüs alanının daralmasına yol açmıştır (18).

Bu gözlemler ET-1 in akut miyokard infarktüsünün fizyopatolojisinde önemli olduğunu göstermektedir. ET-1 yükselişinin neden sonuç ilişkisi açısından değerlendirilmesi kanımızca önem taşımaktadır. Akut miyokard infarktüsünde ET-1 düzeyinin yükselmesi için çeşitli açıklamalar getirilebilir. Plazma endotelin artışının trombosit hiperaktivitesi ve hiperkoagulabilite ile birlikte olduğu gösterilmiştir (19-22). Yasuda ve arkadaşları plazma trombin-anti-trombin III kompleksi (TAT), beta tromboglobulin, (B-TG) düzeylerinin ET-1 düzeyleri ile anlamlı ilişki oluşturacak şekilde yükseldiğini görmüşlerdir. ET düzeyinin hiperkoagulabilite ile ilişkili olduğunu gösteren bir başka kanıt da domuz endotel hücre kültüründe trombin ilavesiyle ET oluşumunun artışıdır (2,19,20,23).

KAYNAKLAR

1. Francis GS: Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. JS Alpert (ed). Modern Coronary Care. Little, Brown and Company, 1990
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1991; 332:411-415
3. Le Monier de Gouville AC, Lippert HL, Caverio I, Summer WR, Hyman AL: A new family of endothelium derived peptides with widespread biological properties. *Life Sci* 1989; 45:1499-1513
4. Watanabe T, Kusumoto K, Kitayoshi T, Shimamoto N: Positive inotropic and vasoconstrictive effects of endothelin-1 in vivo and in vitro experiments: Characteristics and the role of L-type calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:108-111
5. Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T: Positive inotropic action of novel vasoconstrictive peptide endothelin on guinea pig atria. *Am J Physiol* 1989; 255:H970-H973
6. De Nucci G, Thomas R, Antunes E, et al: Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:9797-9800
7. Komuro I, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yazaki Y: Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1988; 238:249-252
8. Kurihara H, Yamaoki K, Nagai R, et al: Endothelin: A potent vasoconstrictor associated with coronary vasospasm. *Life Sci* 1989; 44:1937-1944
9. Shibouta Y, Suzuki N, Shino A, et al: Pathophysiological role of endothelin in acute renal failure. *Life Sci* 1990; 46:1611-1618
10. Whittle BJR, Esplugues JV: Induction of rat gastric damage by the endothelium-derived peptide-endothelin. *Br J Pharmacol* 1988; 95:1011-1013
11. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al: Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2:53-54
12. Nomura A, Uchida Y, Kameyama M, Saotome M, Oki K, Hasegawa S: Endothelin and bronchial asthma. *Lancet* 1989; 2:747-748
13. Chester AH, Dashwood MR, Clarke JG, et al: Influence of endothelin on human coronary arteries and localization of its binding sites. *Am J Cardiol* 63:1395-1398
14. Stewart DJ, Baffeur R: Functional state of endothelin determines the response to endothelin in coronary circulation. *Cardiovasc Res* 1990; 24:7-12
15. Lakin SW, Clarke JG, Keagh BE, et al: Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel contraction in the dog. *Am J Cardiol* 1989; 64:956-958
16. Ezra D, Goldstein RE, Czofer JF, Feuerstein GZ: Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs. *Am J Physiol* 1989; 257:339-343
17. Stewart DJ, Subag G, Costello KB, Cernacek P: Increased plasma endothelin in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:38-43
18. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A: Endothelin in myocardial infarction. *Nature* 1990; 344:114
19. Emori T, Hirata Y, Okita K, et al: Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160:93-100
20. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Takeda T: Release of immunoreactive endothelin from porcine aortic strips. *Hypertension* 1989; 160:93-100
21. Yasuda M, Kohno M, Tahara A, et al: Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1990; 119:801-806
22. Schini VB, Hendricson H, Heublein DM, Burnett JC Jr, Vanhoutte PM: Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1989; 165:333-334
23. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, et al: Transforming growth factor-B stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159:1435-1440
24. Pittet JT, Morel DR, Hensen A, et al: Elevated plasma endothelin concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991; 213:261-264
25. Emori T, Hirata Y, Ohta K, et al: Cellular mechanism of endothelin-1 release by angiotensin and vasopressin. *Hypertension* 1991; 18:165-170
26. Tomoda H: Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J* 1993; 125:667-671
27. Marguiles KB, Hildebrand FL Jr, Lerman A, Perrella MA, Burnett JC Jr: Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990; 82:2226-2230
28. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A: Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. *Circ Res* 1991; 69:370-377
29. Wagner OF, Vierhapper H, Gasic S, et al: Regional effects and clearance of endothelin-1 across pulmonary and splanchnic circulation. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:277-282
30. Pernow J, Hensen A, Lundberg JM: Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:647-653
31. Lerman A, Hildebrand FL Jr, Aarhus LL, Burnett JC Jr: Endothelin has biological actions at pathological concentrations. *Circulation* 1991; 83:1808-1814
32. Donckier JE, Hanet C, Berbinschi A, et al: Cardiovascular and endocrine effects of endothelin-1 at pathophysiological and pharmacological plasma concentrations in conscious dogs. *Circulation* 1991; 84:2476-2484
33. Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, Waldhauser W: Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81:1415-1418
34. Salvati P, Chierchia S, Dho L, et al: Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: relation to the site of administration and to changes regional flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:1007-1014
35. Yorikane R, Shiga H, Miyake S, Koike H: Evidence for direct arrhythmogenic action of endothelin. *Biochem*

Biophys Res Commun 1990; 173:457-462

36. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S: Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348:730-732

37. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H: Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348:732-735

38. Mc Murdo L, Corder R, Thiemermann C, Vane JR: Incomplete inhibition of the pressor effect of endothelin-1 and related peptides in the anesthetized rat with BQ-123 provides evidence for more than one vasoconstrictor receptor. *Br J Pharmacol* 1993; 108:557-561

39. Bonggwan S, Barry SO, Robert S, Ludwig S, Thomas FL: Both ET-A and ET-B receptors mediate con-

traction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89:1203-1208

40. Saeki T, Ihara M, Fukurada T, Tsuchida S: Biological profiles of highly potent novel endothelin antagonists selective for the ET-A receptor. *Life Sci* 1991; 50:257-255

41. Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L: A novel ET-A receptor antagonist FR 139317 inhibits endothelin-induced contractions of guinea pig pulmonary arteries, but not trachea. *Br J Pharmacol* 1993; 108:448-452

42. Cristol JP, Warner TD, Wane JR: Mediation via different receptors of the vasoconstrictor effects of endothelins and sarafotoxins in the systemic circulation and renal vasculature of the anesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1993; 108:776-779