

71006

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Hasan GÖK
Anabilim Dalı Başkanı

AKUT KORONER OLAYLARDA ENDOTELİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TOKAÇ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hasan GÖK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KONYA - 1997

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen S.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Doç. Dr. Hasan GÖK'e, yetişmemde emeği geçen ve her türlü fedakarlığı esirgemeyen kliniğimizin değerleri öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. H. Hüseyin TELLİ, Yrd. Doç. Dr. Bayram KORKUT, Yrd. Doç. Dr. V. Gökhan CİN'e ayrıca rotasyona gittiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki bütün değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında hiçbir yardım ve katkılarını esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan GÖK olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Bayram KORKUT'a, çalışmamdaki endotelin düzeylerinin tayininde yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Osman ÇALIŞKAN'a, eşim Dr. Meral TOKAÇ'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve ayrıca kit temini konusunda destek sağlayan Sandoz A.Ş.'ye de teşekkür ederim.

Dr. Mehmet TOKAÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. ÖZET	41
7. SUMMARY	43
8. KAYNAKLAR	45

1. GİRİŞ

Atherosklerotik koroner kalp hastalıkları (KAH), sanayileşmiş toplumların en önemli halk sağlığı problemidir (1). Genellikle çocukluk yaşlarında başlasa da orta ve geç erişkinlik dönemlerinde klinik olarak belirti verir (2). Batı toplumlarında 40 yaş ve sonrası en sık mortalite ve morbidite nedenidir (3).

Son 25 yıl içinde, gelişmiş ülkelerde KAH'a bağlı morbidite ve mortalitede önemli azalma sağlanmasına rağmen, halen toplum sağlığını tehdit eden önemli hastalık grubunu oluşturmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletlerinde 60 yaşından önce her üç erkek ve her on kadından biri önemli bir kardiyovasküler sistem hastalığına yakalanmaktadır. KAH 40 yaş civarındaki erkeklerde ve 65 yaş civarındaki kadınlarda en önemli ölüm sebebidir (4).

KAH'nın teşhis ve tedavisinde önemli ilerlemesi kaydedilmiştir. Ancak teşhis ve tedavinin ekonomik maliyetinin yüksekliği, araştırmacıları bu hastalık için primer önleme çalışmalarına yönlendirmiştir. Bu amaçla, Los Angeles Veterans Administration Study, Oslo Primary Prevention Trial, Dünya Sağlık Örgütü Cooperative Trial of Clofibrate, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial ve Helsinki Heart Study gibi çok merkezli geniş katılımlı çalışmalar düzenlenmiştir (5). Bu çalışmalarda koruyucu tedbirlerin uygulanması ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede %30 civarında azalma sağlanmıştır.

KAH'nın fizyopatolojisi de deneysel ve klinik çalışmalarla yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Son yıllardaki yeni buluşlar, fizyopatolojisinin aydınlanmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol göstermektedir. Klinik olarak etkinliği kanıtlanan yeni ilaçlar ve tedavi yöntemleri hızla uygulamaya konulmaktadır.

Özellikle son onbeş yıldan beri sürdürülen fizyopatolojik çalışmalar endotel üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde, endotel çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan çok fonksiyonlu otokrin ve parakrin bir organ olarak kabul edilmektedir(6). Normal fonksiyonlu endotel patolojik olayların gelişmesine izin vermez. Endotel'in normal fizyolojik fonksiyonlarını kaybetmesi endotel disfonksiyonu

olarak tanımlanmıştır. Endotel disfonksiyonu son on yılda vasküler biyoloji de geliştirilen önemli konseptlerden biridir. Çünkü KAH'n en önemli nedeni olan ateroskleroz, tipik bir endotel disfonksiyonu hastalığıdır (7). Ateroskleroz gelişmesinde, doğrudan endotelden üretilip salınan veya endotel ile fonksiyonel olarak etkileşen çeşitli endojen mediyatörler görev alırlar.

1988 yılında kardiyovasküler sistem hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynayan **endotelin sistemi** bulunmuştur. Bu sistemin KAH, hipertansiyon (HT), konjenital kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon (PHT), konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde ve perkutan transluminal koroner anjioplasti (PTCA) gibi tedavi yöntemlerinin etkinliğinin azalmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (8,9). Endotelinlerin potent vazoaktif, inotropik, kronotropik ve mitojen etkileri gösterilmiştir (10). Akut koroner olaylardaki rolleri ise halen araştırma aşamasındadır.

Bu prospektif çalışmada, akut iskemik koroner olaylarda plazma endotelin-1 düzeylerinin tesbiti ve hastalığın fizyopatolojisinde önemli rol oynayan bu mediyatörün değişik tedavi gruplarında zaman içindeki seyrinin takibi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atheroskleroz

Atheroskleroz, musküler arterlerin yavaş seyreden progresiv bir hastalığıdır. Arteriyel duvarın en iç tabakası, yağ depozitleri ve fibröz doku ile kalınlaşmıştır. En sık yerleştiği yerler, koroner ve serebral arterlerdir (11). Atheroskleroz sanayileşmiş toplumlarda ani ölümlerin %80'inden sorumludur ve 40 yaş sonrası ölümlerin çoğunun sebebidir. Genellikle çocukluk yaşlarında başlar ve ilerleyici bir seyir göstererek, orta ve geç erişkinlik dönemlerinde klinik belirti verir. Patolojik bulguları otuz yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir (2).

2.2. Atherogenez Hipotezleri

2.2.1. Hasara cevap hipotezi

Bu hipotezin anahtar olayı endotel zedelenmesidir. Otokrin ve/veya parakrin bir organ olarak kabul edilen endotelin zedelenmesiyle ürettiği ve/veya düzenlediği vazodilatör, vazopressör, antitrombotik/trombojenik, büyümeyi ilerletici/durdurucu ve kemotaktik substansların dengesi bozulur. İleri dönemde arteri daraltan veya tıkayan; köpük hücre (foam cell), yağ izleri (fatty streak), fibröz plak ve/veya kalsifik plak oluşumunu içeren patolojik olaylar ardışık olarak gelişir (2).

2.2.2. Monoklonal hipotez

Atherosklerotik lezyonun bütün hücrelerinin tek bir düz kas hücresinden geliştiğini ileri süren hipotezdir (2).

2.3. Atherosklerozun Klinik Sonuçları

Damarın ulaştığı her yer atherosklerotik olaydan etkilenir. Bu nedenle teorik olarak, vücutta atherosklerotik olaydan etkilenmeyen hücre yoktur. Ancak klinik pratikte, genellikle kardiyo-vasküler, serebral, renal olaylar olarak karşımıza çıkar. Çünkü bunlar fonksiyonları en erken etkilenen organlardır. Koroner atherosklerozun en sık görülen klinik şekli, beklenmedik ani ölümdür (11).

2.4. Koroner Damar Tonusunun Endotelial Kontrolü

Vücutta bulunan en geniş ve en aktif parakrin organ endoteldir. Potent vazoaaktif, antikoagülan, prokoagülan ve fibrinolitik maddeler üretir (12). Endotelin yapısı ve fonksiyonlarındaki bozukluklar, koroner damarlar dahil birçok damar hastalığının patogeneğinde önemli rol oynar (13). Endotel tarafından sentezlenen çok önemli vazoaaktif substanslardan biri prostasiklidir (PGI_2). Bir araşidonik asit metaboliti olan PGI_2 ; doku hipoksisi, hemodinamik stres, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), adenosin trifosfat (ATP) ve lökotrienler gibi fizyolojik uyarılar ve kalsiyum ionoforları gibi farmakolojik substanslarla etkileşimi sonucu serbestleşir. İntrasellüler siklik adenosin monofosfat'ı (c-AMP) artırarak damar düz kasını gevşetir ve trombosit agregasyonunu önler. Endotelden salınan endothelium-derived relaxing factor (EDRF), nitrik oksid (NO) gibi etki gösterir. L-Argininden sentezlenen EDRF inaktif nitritlere yıkılır (14). Bu molekülün temel hedef organları damar düz kas hücreleri ve dolaşan trombositlerdir. EDRF normal endotel hücrelerinden asetil kolin, trombin, bradikinin, tromboxan A_2 , histamin, katekolaminler ve agregat olmuş trombositler gibi geniş bir grup uyarıcı ile salınır (15). Guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (c-GMP)'ın oluşumunu sağlar (16). c-GMP protein kinazı aktive ederek kalsiyum salınımını önler ve sonuçta damar düz kası gevşer. Bazal durumda EDRF oluşumu, istirahat arteriyal tonusun ayarlanmasında önemli rol oynar (14). Bir arterden geçen kan akımı arttıkça, endotel üzerindeki shear stres'de artar. Bu EDRF salınımını artırarak damar genişlemesine sebep olur ve kan akımı daha fazla artar. Bradikinin, histamin, substans-P gibi inflamatuvar mediatörler de EDRF salınımını uyatarak lokal kan akımını artırırlar. PGI_2 ve EDRF trombosit adezyon ve agregasyonunu önlemek ve damar düz kasını gevşetmek için birlikte çalışarak, vazokonstriktörlerin etkilerini önleyip, vazodilatörlerin etkilerini artırırlar (17). Damar endoteli, normalde lokal üretilen plazminojen aktivatörlerinin de temel kaynağıdır. Bu etkiyle kanın akışkanlığı artırılır. EDRF, PGI_2 ve doku plazminojen aktivatörü (tPA), bu yolda sinerjistik etki gösterirler. Anjiotensin, serotonin ve Endotelin-1 vazokonstriktör etkili moleküllerdir. Damar endoteli, anjiotensin I'in II'ye dönüştürülmesi, dolaşan norepinefrin ve serotoninin tutulması gibi metabolik fonksiyonlar da yapar. Endotel hücreleri üzerindeki shear stres, proendotelin geninin

downregülasyonuna sebep olarak kan akımı ile gelişen vazodilatasyona katkıda bulunur. Endotelin-I, norepinefrin ve serotoninin oluşturduğu vazokonstriksiyonu da artırır (18).

2.5. Endotel Disfonksiyonu

Stabl veya unstabl koroner sendromlarda, endotel disfonksiyonu vardır. Çok hafif veya ileri derecede stenotik lezyonları olan koroner arterler, normalde vazodilatör etkili olan uyaranlara vazokonstriksiyonla cevap verirler (19-21). Sağlam epikardiyal koroner arterlerde, endotele bağımlı vazodilatör mekanizmalar hakimdir. Bu yüzden egzersiz, mental stres, soğuk-basınç testi ve hatta pacemaker ile uyarılmış taşikardi bile epikardiyal koroner arterlerde dilatasyon oluşturur. Sağlıklı genç erişkinler, intrakoroner asetilkolin infüzyonuna EDRF salınımı ile vazodilatör cevap verirler (22). Atherosklerotik koroner arterler, hatta minör düzensizliği olan koroner arterler, bilinen koroner arter hastalığı olan hastaların diğer sağlam koroner arterleri ve yaşlıların normal koroner arterleri intrakoroner asetilkolin infüzyonuna konstriktör cevap verirler (23). Erken atherosklerozun özelliği olan endotel disfonksiyonu, vazodilatör fonksiyonları bozarak, vazokonstriktör güçlerin hakim duruma geçmesini sağlar. α -agonist fenilefrin, normal koroner arterlerde konstriksiyon yapmazken, minimal hastalıklı koroner damarlar, fenilefrinin düşük konsantrasyonlarına bile vazokonstriksiyonla cevap verirler (24). Endotel disfonksiyonunda, katekolaminlere karşı vazokonstriktör duyarlılıkta artış gelişir. Bu bozulmuş vazomotor kontrol, çoğu hastada görülen anginal eşik çeşitliliğinin önemli bir etkenidir (25). Postiskemik perfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri de endotel bağımlı dilatasyonu inhibe eder ve iskemik hasara uğramış miyokardın iyileşmesini engeller (26).

2.6. Endotelinler

Endotelinler vücutta doğal olarak oluşan peptitlerdir (8). Bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir (9, 27). İlk defa 1985 yılında Hickey ve ark. (28) tarafından, endotensin veya endothelial contracting faktör olarak tanımlandılar. 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (29) tarafından, kültürü yapılmış domuz aort hücreleri süpernatantı ve endotel hücrelerinden izole ve purifiye edildiler.

Kimyasal yapıları, akrepler ve *Antractaspis engaddensis* tarafından yapılan ve nörotoksin olan sarafatoksinlere benzer. Endotelinler, değişik organizmaların çeşitli hücre kültürlerinden elde edilmişlerdir (30). Geniş dağılımları, otojenite ve yetişkin hayatı esnasındaki ekspresyonları, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği yüzünden otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedirler(31).

2.6.1. Yapıları

Endotelinler ve sarafatoksinler süperailisi herbiri dörder üyeli iki temel kola ayrılırlar (8). Endotelinler 21 aminoasitten oluşan polipeptidlerdir (32-35). Yapılarına katılan aminoasitler arasındaki çok az farklılıklarla Endotelin-1 (ET₁), Endotelin-2 (ET₂) ve Endotelin-3 (ET₃) olmak üzere üç izoformu vardır (36, 37). Dördüncü üye olan Endotelin-4 vazoaaktif intestinal konstriktör diye de adlandırılmıştır ve ET₂'nin sıçanlara ait formu olduğu kabul edilmiştir (8). Endotelinler lineer peptidler olup, üç boyutlu yapıları konikal bir spiraldir. Karboksil ucundaki 7. ve 11. aminoasitler ile amino ucundaki 1. ve 3. aminoasitler arasında iki tane zincir içi disulfid bağı vardır. Bu bağlar üç boyutlu yapı ve fonksiyonlarla ilişkili olarak biyolojik anlam taşıyabilir (10). İzopeptidler arasındaki temel fark amino ucundaki segmentlerdedir (8).

2.6.2. Oluşumları

Endotelinlerin, endotelial ve nonendotelial hücreler tarafından oluşturuldukları gösterilmiştir(8, 9, 38). Endotelinlerin serbestleşmesine sebep olduğu bilinen faktörler; trombin, transforming growth factor- β , arjinin-vazopressin, hipoksi, glukoz, anjiotensin II, siklosporin, insulin-like growth factor, bombesin, kortizol, düşük dansitesi lipoproteinlerinde (LDL), hiperkolesterolemi, iskemi ve shear stres değişiklikleridir (33, 39). PGI₂ ve NO, endotelin genlerini downregülasyona uğratarak üretimlerini azaltır (40-42). Heparinin, ET₁ üretimini azalttığı invitro olarak gösterilmiştir (43). Çeşitli peptid hormonlarda olduğu gibi, endotelinlerin sentezinde de bir prokürsör peptidin parçalanmasıyla aktif form oluşur (44). Endotelin konverting enzim (ECE), endotelinlerin aktif formlarının oluşumundaki esas basamağı etkiler. Tam molekül oluşumu henüz tanımlanamamış proteazların, inaktif peptidi parçalamasıyla oluşur. Bu proteazlar lizozomal enzim (deaminaz) veya enkefalinaz

(nötral endopeptidaz EC 24.11) olabilir. (8) Endotelin oluşumunun esas düzenlenmesi, transkripsiyon veya translasyon düzeylerinde olur (45). Veziküllerde depolanmış endotelin bulunamamıştır. Çeşitli endotelin izoformları için genler farklı kromozomlar üzerine dağılmıştır ve ardışık bulunurlar (8).

2.6.3. Reseptörleri

Endotelin reseptörleri ve bunların gen kolonları izole edilmiştir(9,46). Reseptörler endotelin izoformlarına gösterdikleri aktiviteye göre sınıflandırılmıştır. Yakın zamana kadar endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) diye iki endotelin reseptörü tanımlanmıştı (47). Bu iki reseptörden daha az homolog olduğu düşünülen üçüncü bir reseptör (ETC) için gen, ETB c-DNA'sının hibridizasyon tekniği ile henüz elde edilememiştir (8, 48). İnsanlardaki ETA ve ETB reseptörleri anlamlı benzerlik gösterirler. Çeşitli reseptör subtiplerinin varlığı da ispatlanmıştır. Reseptörler glikoproteinlerden oluşmuşlardır ve şeker bölümleri ligant ilişkileri için muhtemelen en önemli parçalarıdır. Reseptörlerin üçüncül yapıları da tayin edilmiştir. ETA ve ETB reseptörleri arasındaki fark karboksil ucundadır (8). ETA reseptörü, en yüksek afiniteyi ET_1 'e gösterirken, ET_2 'ye olan afinitesi ET_3 'ten fazladır. ETB reseptörü her üç izoforma eşit derecede afinite gösterir. ETC reseptörü ise en yüksek afiniteyi ET_3 'e gösterir (9, 48).

Endotelin reseptörleri B_1 , B_2 , $5HT_1$, $5HT_2$, V_1 ve V_2 reseptörlerini de içeren Rodopsin süperailesine dahildirler (8). Bu reseptörlerin yedi adet transmembran segmenti vardır. Etkilerini G-proteinler aracılığı ile oluştururlar. G-proteinlerinin inhibitör, stimülatör ve diğer birçok tipi vardır. Ligantların reseptöre bağlanmasını, aynı anda G-proteinlerinde değişikliğe sebep olan allosterik bir etki uyarır. G-proteinleri ile reseptörler yapısal olarak birleşmezler (36). Reseptörün üçüncü intrasellüler loop'u G-proteini ile ilişkiden sorumlu olan bölgedir, ancak ligantlar ile ilişkiden sorumlu bölgeleri tam olarak bilinmemektedir (8).

ET reseptörlerinin çeşitli dokulardaki farklı dağılımı, endotelinlerin değişik etkiler oluşturmalarına sebep olur. Endotelinlerin reseptörlerine bağlanması çok sıkıdır ve rölatif olarak yavaş ayrılırlar. Etki sürelerinin uzunluğu buna bağlı olabilir. Bir diğer önemli faktör de, in-vitro görülen bazı etkiler, in-vivo biyolojik olaylarla uyumlu

olmayabilir (49). ETA reseptörleri kalp, beyin, damarlar ve damar düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. ETB reseptörleri ise böbrekler, uterus, santral sinir sistemi ve endotel hücrelerinde daha yoğun olmak üzere, çok geniş bir dağılım gösterirler (8, 46).

2.6.4. Etki Mekanizmaları

Endotelinler, fosfolipaz C'yi aktive ederek fosfotidilinositolün hidrolizine sebep olurlar. Hidroliz sonucu inositol 1,4,5 trifosfat (IP₃) ve diacilgliserol oluşur(DAG). IP₃, sarkoplazmik retikulumdaki depolardan Ca⁺² serbestleştirir (8,50). Dihidropiridine duyarlı voltaj bağımlı kanallardan Ca⁺² girişini de kolaylaştırır (51). Total intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonu artar (52). Başlangıçtaki artış, hücre depolarından serbestleşen Ca⁺² ile oluşurken, sonraki artış hücre membranından giren Ca⁺² ile olur (53). İntrasellüler Ca⁺², artışı calmodulin artışı ile birliktedir. İntrasellüler Ca⁺², nörotransmitter serbestleşmesini, salınımını ve hücre kontraktıl mekanizmayı aktive eden miyozin hafif zincir kinazını da içeren çeşitli enzimlerin aktivasyonunu ve diğer mekanizmaları düzenler (54, 55). Nifedipin ve diğer Ca⁺² kanal blokörü ajanlar, extrasellüler Ca⁺²'un hücre içine girişini engelleyerek endotelinlerin etkilerinin bazılarını antagonize edebilirler (56, 57). Kalsiyum kanal blokörleriyle yapılan çalışmalarda, ET₁ ile uyarılan Ca⁺²'un hücre içine akımında %50'lik bir düşüş sağlanabilmiştir. Bu da ET₁'in reseptörle çalışan kalsiyum kanallarını da kullandığını düşündürmüştür(57). DAG'ın devamlı serbestleşmesi, protein kinaz-C aktivasyonunun uzamasına sebep olur. Protein kinaz-C çeşitli proteinleri fosforilleyerek, onları aktive veya inaktive eder ve gen ekspresyonunu düzenler (58). Endotelinlerin sarkolemmal Na⁺, H⁺ iyon ters taşınımını uyararak intrasellüler pH artışına neden olabileceği de kaydedilmiştir (59). İntrasellüler pH artışı, miyofilamentlerin Ca⁺²'a duyarlılığını arttırabilir. Böylece Ca⁺² konsantrasyonunda değişiklik olmadan kontraksiyon artabilir. Ayrıca intrasellüler pH artışı çeşitli hücrelerde hipertrofik ve mitojenik cevapları uyarabilir (57, 60).

Endotelinlerin reseptörlerine bağlanmaları, G proteini ile voltaj bağımlı L-tipi Ca⁺² kanallarında olduğu gibi, iyon kanallarının permeabilitesini değiştirebilir, NO serbestleşmesi ve fosfolipaz A aktivasyonu ile prostanoit üretiminde olduğu gibi,

sekonder mesajcılarının aktivasyonuna sebep olabilir (35,37). Nitrik oksit, endotelinlerin vasküler düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerinin bazılarını antagonize ettiği gösterilmiştir. Bu etkisini endotel hücrelerinden endotelin salınımını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (61,62). Ayrıca, sıçanların kardiyak membranlarında yapılan çalışmalar, K^+ kanal açıcı ajanların endotelin-1'in reseptöre bağlanmasını kompetitif inhibe ettiğini göstermiştir. Bu ajanların, endotelinlerin kalp üzerine olan etkilerinin bir kısmını inhibe etmesi sonucu, kardiyak aritmileri baskılaması, sıçanlardaki deneysel miyokard infarktüsünden sonra kardiyoprotektif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu da ET₁'in ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını kapatabileceğini düşündürmüştür (63).

2.6.5. Endotelin konverting enzimler

Endotelin konverting enzimler hücre membranına bağlı metalloproteazlardır. ECE-1 ve ECE-2 olmak üzere iki tip vardır. ECE-1 çeşitli hücrelerden izole edilmiştir ve 758 aminoasitlik iç membrana bağlı bir enzimdir (64-69). Tek transmembran zinciri, birkaç azot glikolizasyon bölgesi, amino ucunda Zn^{+2} bağlama yeri, uzun extrasellüler bölgesi ve karboksil terminalinde kısa sitoplazmik zinciri olan bir enzimdir. ECE-1 nötral endopeptidazdır ve m-RNA'sı en fazla endotelde yapılır, fakat adrenal bezler, akciğerler, böbrekler ve barsaklarda da yapılabilir. Dağılımı ET-1'e benzer. ECE-1 big ET-1'i ET-2 ve ET-3'den daha etkili parçalar (64, 65).

ECE-2 yapısal olarak ECE-1'e benzeyen membrana bağlı metalloproteazdır ve big ET-1'i ET-2 ve ET-3'den daha etkili bir şekilde parçalar. Bu yüzden ECE-2 diğer izopeptidler için selektif bir enzim değildir. Sadece ekzojen big ET-1'i parçalayabilir. ECE-2 asidik ortamda çalışan bir enzimdir, golgi aygıtınca big ET-1'in ET-1'e dönüşümünden sorumludur. mRNA'sı belirgin olarak serebral korteks, serebellum ve adrenal medulla gibi nöronal dokularda bulunur (9).

2.6.6. Endotelinlerin fizyopatolojik rolleri

2.6.6.1. Sistemik hipertansiyon

Endotelinler, uzun süreli etkilere sahip, bilinen en güçlü vazokonstriktörlerdir (70). Ancak normal kan basıncının sürdürülmesi ve sistemik hipertansiyona sebep

olmadaki rolleri açık değildir (71). Endotelinlerin intravenöz enjeksiyonunu, sistolik kan basıncındaki geçici düşme ve bunu uzamış pressör bir cevap izler. Vazokonstriktör etkiyi damar düz kasındaki ETA reseptörleri oluştururken, vazodilatör etkiyi prostasiklin ve nitrik oksit'in salınımına aracılık eden endotelial hücreler üzerindeki ETB reseptörleri oluşturur. Bu nedenle endotelinlerin esas hemodinamik etkisi, hedef organdaki reseptör tipinin oluşturduğu uyarıya, lokalizasyonuna ve rölatif miktarına bağlıdır (32).

Anjiotensin II'nin in vitro endotel hücrelerinde endotelin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bradikininlerin vazodilatör etkilerine aracılık eden temel mediyatör nitrik oksittir (72). ACE inhibitörleri; endotelinlerin serbestleşmesini azaltarak, endotel kaynaklı nitrik oksit oluşumunu uyaran bradikinin konsantrasyonunu arttırarak, anjiotensin oluşmasını engelleyerek ve endotelinlerin etkilerini dolaylı olarak azaltarak intimal hiperplaziyi geriletebilirler (70, 73).

Hipertansiyonda, plazma endotelin düzeylerinin anlamı tartışmalıdır. Hipertansif ve normotansif kişilerin plazma endotelin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (74). Önceki çalışmalarda, hipertansiyonlu bireylerde yüksek olduğu bildirilen endotelin düzeylerinin ölçüm metodlarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (75). Endotelinin plazma konsantrasyonu, yaşla artma eğilimindedir ve hem normotansif hem de hipertansif erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (74).

2.6.6.2. Atherosklerozis

Aktif koroner atherosklerotik plakta önemli miktarda endotelin-1 tipi immunreaktivite gösterilmiştir. ET₁ tipi immun boyanma, atheromatöz plak çevresinde neovaskülarizasyonun olduğu hipersellüler bölgelerde ve makrofaj infiltrasyonunun olduğu bölgelerde gözlenmiştir. Kronik inflamatuvar cevabı gösteren plak komponentleri ile ET₁ immünreaktivitesi arasındaki ilişki, atherosklerotik lezyonlarda ET₁ üretiminin, bölgesel inflamatuvar olaylarda rolü olduğunu düşündürmüştür (38).

Makrofajlardaki lipopolisakkaritler, ET₁ üretimini uyarırlar. Polimorfonükleer lökositler ET₁ sentezler ve yıkarlar. Bu veriler ET₁'in inflamasyonda rol oynadığını düşündürmüştür (76). Makrofaj ve T-lenfositlerin arteriyel duvara yerleşmesi, damar

düz kas proliferasyonu, matrix oluşumu ve neovaskülarizasyon ile seyreden atherosklerozun, kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşüncesi giderek artmaktadır (77).

İnsan atherosklerotik aort düz kas hücrelerinde ET_1 benzeri immunreaktivite ve atherosklerotik karotid arter lezyonlarında ise ET_1 m-RNA'sı artmaktadır (78, 79). Ayrıca, atherosklerozlu hastaların plazmalarında ET düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum, atherosklerozda ET_1 geninin aktive olduğunu düşündürmüştür (78).

Makrofajlar, atherosklerotik plaktaki temel inflamatuvar hücrelerdir. Stabil lezyonların aktif lezyonlara dönüşümündeki rolleri aşıkardır (80, 81). Makrofajlar, atherosklerotik plağın çatlamasına katkıda bulunur ve ayrıca düz kas hücre proliferasyonuna ve plak neovaskülarizasyonunun uyarılmasına yol açan mitojenik faktörler de salgırlar (82, 83). ET_1 ile makrofajlar arasındaki ilişki, ET_1 'in aktif koroner atherosklerotik lezyonlarda rol oynadığını göstermektedir. Neovaskülarizasyon bölgelerinde de doku ET_1 immunreaktivitesinde artış gösterilmiştir. ET_1 vasküler düz kas hücreleri için mitojendir ve bazı protoonkojenlerin ekspresyonunu ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarır (84). Farelerde PTCA sonrasında ET_1 'in neointima oluşmasını başlattığı gösterilmiştir (85). Modifiye LDL protein kinaz C aktivasyonu ile makrofajlardan ET_1 salınımını uyarır. ET_1 ayrıca miyositler için kemotaktik bir faktördür (38).

2.6.6.3. Miyokardiyal iskemi

Miyokardiyal iskemi, kardiyomiyositlerden serbestleşen endotelinlerin etkisiyle artabilir. Hayvanlarda, doğrudan koroner dolaşıma yapılan ET_1 infüzyonu, miyokard infarktüsü, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmi oluşumuyla sonuçlanmıştır (55). Endotelinlerin, köpeklerde ventriküler fibrilasyon eşğini düşürdüğü gösterilmiştir (86). Sıçanlarda, deneysel miyokard infarktüsünden sonra kalp dokusunda ET_1 artışı gösterilmiş ve bu modelde önceden antiendotelin γ -globulin ile tedavi infarktüs alanını %40'dan fazla azaltmıştır (87). Hayvanlarda, iskemik olaydan önce ETA reseptör antagonisti ilaçların infüzyonu, infarktüs alanını küçültmektedir (88).

Vazospastik anginalı ve miyokard infarktüsli hastalarda, plazma endotelin konsantrasyonları ve üriner endotelin atılımında artış gösterilmiştir, fakat stabl anginalı hastalarda artış gösterilememiştir (89, 90). Başarılı trombolizisle erken reperfüzyon sağlanan hastalarda endotelin düzeyleri reperfüze edilmeyenlere göre daha düşüktür. Miyokard infarktüsli hastalarda, plazma ET konsantrasyonları hemodinamik komplikasyonların önceden belirleyicisi olabilir (91). Miyokard infarktüsünden sonra plazma ET düzeyleri yüksek olan hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK) ve kreatin fosfokinaz'ın miyokardiyal bandı (CK-MB) düzeyleri de yüksektir ve angiografik olarak belirlenen ejeksiyon fraksiyonu da düşüktür. Bu bulgu, plazma ET konsantrasyonlarının akut miyokard infarktüsünden sonraki survinin değerlendirilmesinde prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (89).

2.6.6.4. Sol ventrikül fonksiyonları ve konjestif kalp yetmezliği

Endotelin; izole kalplerde, izole kalp kası hücrelerinde ve sağlam deney hayvanlarında potent pozitif inotropik etki gösterir (92). Endotelinler için atrium ve ventriküllerde yüksek reseptör aktivitesi gösterilmiştir (93). ET₁'in intravenöz uygulanması, sol ventrikül performansında uzun süreli bir artış oluşturur (92). Endotelinler, doğal antagonistleri olan atriyal natriüretik faktör salınımının potent bir uyarıcısıdır (94). ETA reseptörleri, endotelinlerin vazoaaktif etkilerine ve atriyal natriüretik faktör salınmasına aracılık ederler. ETB reseptörleri, ET ile uyarılan vazodilatasyona ve renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonuna aracılık ederler. Üriner su atılımına her iki reseptör aracılık ederken, sodyum atılımı sadece ETA reseptörleriyle olur. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tanımlanan ET konsantrasyonundaki artış, yüksek mortalite riskinin ön belirleyicisidir (95). Endotelin konsantrasyonlarındaki artış, konjestif kalp yetmezliğinde gözlenen sistemik vasküler rezistans artışında önemli rol oynayabilir (96).

ETA reseptör antagonistleri ve ECE inhibitörleriyle tedavinin, insanlarda konjestif kalp yetmezliğinin seyrini olumlu yönde etkileyebildiğine dair erken klinik bulguları vardır (97). ACE inhibitörleri de antiendotelin etkileri yüzünden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yararlı olabilir (98).

2.6.6.5. Pulmoner hipertansiyon

Endotelinlerin, pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde potent vazokonstriktör ve büyümeyi ilerletici bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmüştür. (99) Endotelinler, pulmoner dolaşımında güçlü ve devamlı vazokonstriksiyon oluştururlar. Peptidin gen ekspresyonu ve salınımı, hipoksi ile uyarılabilir. İnsanlarda PO_2 ve plazma ET_1 düzeyleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Oksijen uygulanmasıyla oluşan pulmoner arter basıncındaki düşüş, plazma ET_1 düzeylerindeki düşüş ile birlikte (100). ET_1 'in solunum yolu düz kaslarında da, güçlü kasıcı etkinlik gösterdiği ve ödem oluşturduğu tesbit edilmiştir (101).

Hayvanlarda ETA ve ETB reseptör blokörü olan Bosentan'ın hipoksi ile uyarılan pulmoner hipertansiyonu ve pulmoner arter remodeling'ini önlediği gösterilmiştir (102). Endotelinler, doğumdan sonraki ductus arteriosus'un kapanmasında lokal modülatörler olarak önerilmişlerdir. Sağ-sol şanlı konjenital kalp hastalıklarında da plazma ET düzeyleri yüksek bulunmuştur (103).

2.6.6.6. Ventriküler ve vasküler hipertrofi

Endotelinler; damar düz kas hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda, glial hücrelerde, mezengial ve diğer hücrelerde DNA sentezini artırarak protoonkojenlerin ekspresyonuna, hücre proliferasyonuna ve hipertrofiye sebep olurlar (104). Transforming growth faktör, basic fibroblast growth faktör, epidermal growth faktör, platelet derived growth faktör ve hücresel transformasyon ve replikasyonu artıran insulin gibi çeşitli faktörler, ET ile sinerjik etki gösterirler. Bu sinerji, bütün faktörlerin protein kinaz-C ve c-AMP'yi içine alan ortak yoldan etki gösterdiklerini düşündürmüştür. ET anjiogenezin direkt bir mediyatörü olmayabilirler ancak ko-mitojen bir faktör olarak etki gösterebilirler (8).

Kültürü yapılmış sıçan aort düz kas hücrelerine, dışarıdan endotelin ilavesi proliferasyonu uyarmamıştır. Aynı hücreler, endotelin üreten plazmidler ile transfekte edildiklerinde, hücrelerin büyük miktarlarda ET ürettikleri ve proliferere oldukları gözlenmiştir. Bu etkinin ETA reseptörü için spesifik antikorlarla anlamlı derecede azaltıldığı gösterilmiştir (105).

Endotelin ile protein sentezindeki artış, miyokard hipertrofisinde rol oynayabilir. Deneysel olarak uyarılmış hipertrofik sıçan ventriküllerinde, preproendotelin m-RNA'sı ve matur ET₁ belirgin olarak artmıştır (104).

2.6.6.7. Damar duvar zedelenmesinden sonra neointima oluşumu

Koroner anjioplastinin etkinliği, yüksek restenoz insidansı ile sınırlanmıştır. ET₁ ile ETA reseptörlerinin aktivasyonu, kültürü yapılmış damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Normalde bu cevap, sağlam ve fonksiyonel endotel ile azaltılır. Ayrıca ET₁; düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve matrix oluşumunu düzenleyen çeşitli protoonkojenlerin ve growth faktörlerin ekspresyonunu ve serbestleşmesini uyarır. ET₁ antagonizminin, restenozun kontrolünde tedavi edici olarak kullanılabileceğine ilişkin gözlemler artmaktadır (8).

2.6.6.8. Allograft rejeksiyonu

Graft rejeksiyonu olan aterosklerozlu hastalarda, ET₁ konsantrasyonu artmıştır. Endotelin konsantrasyonundaki bu artış, mikrovasküler hemodinamikleri değiştirebilir, remodeling'e, hipertansiyona ve nefrotoksositeye katkıda bulunabilir (8).

2.6.6.9. Serebrovasküler hastalıklar

Laboratuvar ve klinik araştırmalar ET'lerin subaraknoid kanama ve iskemik strok'taki geç gelişen vazospazmın patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu hastaların serebrospinal sıvılarında, ET konsantrasyonlarının yükseldiği gösterilmiştir. Endotelin reseptör inhibitörlerinin, serebral vazokonstriksiyonu engellemesi ve nöral ölümü geciktirmesi, bu ajanların subaraknoid kanamanın tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (8).

2.6.6.10. Renal fonksiyonlar

Glomerüler mezengial hücreler, Ca⁺² konsantrasyonu artışı ile oluşan fosfolipaz-C aktivasyonu ile, damar düz kas hücreleri gibi kasılırlar (57). Endotelinler, afferent arteriollerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından Ca⁺²'un hücre içine girişi ile vazokonstriksiyon oluştururlar (51). ET₁, düşük konsantrasyonlarda bile yoğun ve uzun süreli renal vazokonstriksiyon, glomerüler filtrasyon hızında ve renal plazma

akımında azalma oluşturur, ancak fraksiyonel sodyum atılımını değiştirmez (50, 57). ET₁, doğrudan adrenal kortikal hücrelerden aldosteron salınımını da uyarır (106).

2.6.7. Endotelin konverting enzim inhibitörleri

Fosforamidon, ECE inhibitörü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (44). ECE-2 fosforamidon ile ECE-1'den daha fazla inhibe edilebilir. ECE-1 ve 2 için birkaç inhibitör (FR 90153, CGS26303) geliştirilmiştir (9). Gelecekte, spesifik ECE inhibitörlerinin geliştirilmesiyle farmokolojik müdahaleye imkan sağlayacağı düşünülmektedir.

2.6.8. Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi, farmokoterapide yeni bir araştırma sahasıdır. Son yıllarda çeşitli ET antagonistleri keşfedildi. Orjinal reseptör antagonistleri, kültürü yapılmış *Streptomyces misakiensis*'den izole edildi. Ajanların bazıları ETA veya ETB reseptörleri için spesifik iken, bazıları nonspesifiktir. ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, potasyum kanal açıcı ajanlar, adenosin ve nitrogliserin gibi ilaçlar, ET serbestleşmesine ve etkilerinin düzenlenmesine müdahale edebilen diğer ilaçlardır (8).

2.7. İşkemi Sonrası Olaylar

2.7.1. İşkemik preconditioning etki

Akut miyokard infarktüsünden önceki 24 saat içinde olan anginalar, koroner mikrosirkülasyonu ve miyokardiyal canlılığı korumaktadır (107,108). İnfarktüsü oluşturacak kadar şiddetli olmayan geçici koroner tıkanmanın, daha sonra oluşacak işkemik hasara karşı koruyucu etkisi gözlenmiştir (109). Beş dakika kadar süren ve takiben reperfüzyon gelişen koroner tıkanmalar, daha sonra oluşan daha uzun süreli koroner tıkanmaların sebep olduğu infarktüsün genişliğini azaltırlar (110). Bu koruyucu etkiye işkemik preconditioning etki denir. Bu etkinin miyokardiyal stunning'ten farkı, kısa sürmesi ve stunning'i azaltan veya engelleyen girişimlerden etkilenmemesidir. Oluşum mekanizması, miyokardiyal metabolik isteklerin azalmasına bağlı olabilir. İşkemi sırasında aerobik glikolizin yavaşlaması ve ATP kullanımının

azalması bu görüşü destekler (111). Bu koruyucu etki adenosin aracılığı ile olmaktadır. Çünkü preconditioning etki, adenosin reseptör inhibitörleri ile bloke edilebilirken, spesifik adenosin A₂ reseptör agonistleri ile oluşturulabilir (112). Adenosin oluşumu, miyokard hücre zarına ve 5' nukleotidaz ektoenzimine bağlıdır. Bu enzim ilk iskemik atak esnasında aktive olmaktadır (113). İskemik preconditioning etki, iskemik bölge çevresindeki kan akımını artırarak risk bölgesini azaltır.

2.7.2. No reflow fenomen

Akut ve tam koroner tıkanma, hücrel nekroza ve sonuçta miyokard fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Kloner ve ark. (114). 40 dakikalık koroner tıkanma sonrası değişik derecelerde miyosit nekrozu oluşurken mikrovasküler yatağın sağlam olduğunu, eğer tıkanma 90 dakika veya üzerinde olursa miyositlerde daha fazla hasar meydana geldiğini ve mikrovasküler yatağın anatomik bütünlüğünün bozulduğunu gösterdiler. Epikardiyal majör koroner arterlerde (Conductance artery) kan akımın yeniden sağlanmasına rağmen perfüzyon yokluğuna "no reflow fenomen" denir (115).

Reperfüzyondan hemen sonra gözlenen reflow, intramiyokardiyal perfüzyon hakkında doğru bilgi vermez. Çünkü reflow'un erken döneminde, reperfüze olan bölgelerde hiperemi vardır ve bu durum irreversibl hasar gören mikrovasküler yatağın olduğundan daha azmış gibi görünmesine neden olur (116). Reflow'dan sonraki ilk dört saat içinde, infaktüs bölgesindeki mikrovasküler perfüzyonun progresif olarak bozulduğu gözlenmiştir (117). Reflow'un yol açtığı bu hasarın, postiskemik miyokarddaki nötrofillerin sebep olduğu mikrovasküler tıkanma yüzünden olduğu düşünülmektedir. Erken no reflow fenomen, iskeminin yol açtığı mikrovasküler hasara bağlıdır ve vasküler düzeyde, ani ve kesin bir tıkanma vardır ve kapiller doluş yoktur. Geç no reflow fenomen ise reperfüzyondan sonra endotelial şişme ve miyokard ödeminin, mikrotrombüslerin ve nötrofillerin sebep olduğu mikrovasküler bütünlüğün progresif bozulması ile ortaya çıkar (118).

2.7.3. Miyokardiyal stunning

Koroner kan akımındaki azalmanın yapıyı miyokard disfonksiyonunun tipi ve ciddiyeti, akım azalmasının süresine ve yaygınlığına bağlıdır. Postiskemik sol ventrikül disfonksiyonu veya "miyokardiyal stunning"; normal veya normale yakın koroner kan akımının sağlanması ve irreversibl yıkım yokluğuna rağmen devam eden mekanik disfonksiyondur. Miyokardiyal stunning oluşturduğu düşünülen mekanizmalar; geçici olarak aşırı kalsiyum yüklenmesi, miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığının azalması, serbest radikaller, yüksek enerjili fosfatların yeniden sentezinde yetersizlik, değişmiş sempatik cevap, heterojen bölgesel perfüzyon, kreatin kinaz kaybı, kollojen matrix yıkımı ve lökosit aktivasyonudur (119). Fonksiyonların geri dönme zamanı, iskeminin süresine ve kollateral akımla ilişkili perfüzyon yetersizliğinin şiddetine bağlıdır (120). Kontraktil fonksiyonun geri dönmesi, akut iskemi ve reperfüzyon sırasında hasar gören proteinlerin yavaş sentezi nedeniyle gecikmektedir (115). Serbest oksijen radikallerinin ventriküler disfonksiyon oluşturma mekanizması çok açık olmamakla beraber, deneysel olarak serbest radikal temizleyici veya bunların oluşumunu engelleyici ajanlar iyileşmeyi hızlandırır (121).

2.7.4. Miyokardiyal hibernation

Miyokardiyal hibernating, azalmış koroner kan akımına bağlı miyokard fonksiyonlarının uzun süreli bozulmasıdır (122). Yeterli perfüzyonun sağlanması ile miyokard fonksiyonları tamamen geri dönebilir. Koroner kan akımı azaldığında miyokard kontraksiyonu azalır. Koroner akım ile ventrikül fonksiyonları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Koroner kan akımı, normalin %20'sine düşerse kontraktil fonksiyonlar tamamen durur, duvar kalınlaşması ve kısalması olmaz. Akımı normalin %5'ine inerse diskinezi ve duvar incilmesi meydana gelir. Normal perfüzyonun %15-20'si miyokard nekrozunu önlemek için yeterlidir (115).

2.7.5. Reperfüzyon hasarı

Reperfüzyon hasarı, iskemik kalmış ama irreversibl hasar gelişmemiş dokuda reperfüzyonu takiben ortaya çıkan hücre ölümü olarak tanımlanmıştır (123). Reperfüzyon, iskemi ile oluşan hücresel şişmeyi artırır ve bu tek başına veya no reflow

fenomeni ile birlikte hücrel hasara yol açar. Reperfüzyon, irreversibl hasar gelişmiş miyositlerin nekrozunu hızlandırır ancak yeni nekroz alanları oluşturmaz (124). Mikrovasküler yatağında hasar gelişmiş miyokardın reperfüzyonu, hemorajik infarkt gelişmesine yol açar. Trombolitik tedaviyle sağlanan reperfüzyon, mekanik yollarla yapılan reperfüzyondan daha fazla hemorajik infarkta sebep olur. Ancak bu kanama infarktüs alanını genişletmez. Başarılı reperfüzyona rağmen, kaybedilen hastalarda yapılan histolojik çalışmalarda, bu kanamanın genellikle nekroz alanı dışına fazla taşmadığı gözlenmiştir. İskemik hücrelerin reperfüzyonla, oksijen ve kalsiyumla aniden karşılaşması iskemik hasarın ciddiyetini etkilemektedir (125).

Kısmen uyarılmış lökositlerin de etkisiyle; serbest oksijen radikallerinin ve bunların yaptıkları toksisitenin de miyokard hasarının yayılmasında rolü vardır (125).

2.7.6. Miyokardiyal nekroz

Miyokard nekrozu 20-30 dakikalık iskemiden sonra oluşabilir ve endokarddan epikarda doğru yayılır. Deneysel modellerde; koroner tıkanma 6-8 saat devam ederse, riskli bölgenin %70-80'inde nekroz gelişir. Nekroz miktarı, koroner tıkanma süresinin yanında kollateral dolaşım durumuna da bağlıdır. Mortalite, morbidite, miyokard yetmezliği ve yaşam kalitesi, miyokard yıkımının genişliği ile belirlenir. Sol ventrikülün %40-45 veya daha fazlasının infarktüsü, genellikle ölümcüldür. Ancak %5-10'luk bir yıkım, infarktüsü takip eden iyileşme fazında hafif bir sol ventrikül bozukluğu oluşturur. %25 veya üzerindeki yıkımlar kalp yetmezliği nedenidir (125).

2.8. Reperfüzyon

2.8.1. Spontan reperfüzyon

Akut miyokard infarktüsünün erken döneminde yapılan anjiyografik çalışmalar, hastaların %20'de infarktüsle ilişkili arterin açık olduğunu göstermiştir (126). İlk 6-24 saatten 4. haftaya kadar damar açıklık oranı giderek artar (127). Spontan trombolizis 4 haftaya kadar oluşabilir.

2.8.2. Farmakolojik reperfüzyon

Akut miyokard infarktüsli hastalarda, infarktüs alanı prognozun önemli bir belirleyicisidir (128). Kardiyojenik şoktan ölen hastalarda, infarktüs alanı genellikle geniştir. Ventrikül fonksiyonlarının erken bozulması ve kötü prognoz, infarktüsün yaygınlığı ile orantılıdır (125). Kan akımının düzeltilmesiyle hücre ölümünün önlenmesi, iskeminin süresine ve şiddetine bağlıdır. Kan akımının erken dönemde sağlanması; sistolik fonksiyonların geri dönmesini, diastolik fonksiyonların iyileşmesini ve mortalitenin azalmasını olumlu yönde etkiler (129). AMİ'li hastalarda, erken intravenöz trombolitik tedavinin surviyi düzelttiği konusunda hiç şüphe yoktur (125). AMİ'li ve kontrendikasyonu bulunmayan bütün hastalara hemen reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir. Rutin kullanılan bütün trombolitik ilaçların; infarktüs alanını sınırladığı, ventrikül fonksiyonlarını koruduğu ve surviyi düzelttiği gösterilmiştir (115). Yalnız t-PA ilk 90 dakikada %70-75 açıklık sağlarken, streptokinaz veya APSAC %55-60 açıklık sağlar. 24-36. saatteki etkileri ise aynıdır (130).

2.8.3. Girişimsel reperfüzyon

Koroner anjioplasti etkili bir revaskülarizasyon yöntemidir. Akut miyokard infarktüsünde, acil anjioplasti ve tekrarlanan anjioplasti durumlarında komplikasyon riski artar (131). Unstabl anginada, intrakoroner trombüs nedeniyle stabl anginaya göre risk fazladır (132). Semptomatik tek veya iki damar hastalığı olan uygun hastalar için anjioplasti ideal tedavi yöntemidir (133). Çok damar (üç) hastalığı olanlar için, koroner arter bypass cerrahisi daha iyi bir seçenek olabilir. Ancak hastanın başlangıçtaki klinik durumunu stabil hale getirmek için sorumlu lezyona anjioplasti yapılması ilk yaklaşım olarak tavsiye edilmektedir (134). Bu yöntem, elektif bypass cerrahi veya diğer damarlara anjioplasti yapılmasına fırsat verdiğinden, hastaların bir kısmında anjina n̄ksünün artmasına rağmen pek çoğunda başarılıdır. Unstabl anginada, hastanın başlangıçtaki klinik durumu medikal tedavi ile kontrol altına alındıktan sonra semielektif olarak anjioplasti tercih edilen bir tedavi yöntemidir (135). Akut miyokard infarktüsünde anjioplastinin rolü halen araştırılmaktadır. Akut miyokard infarktüsünün başlangıç tedavisinde halen trombolitik ilaçlar anjioplastiden daha iyidir (136). Anjioplasti şu şekillerde uygulanabilir (115).

- 1- Direkt anjioplasti (primer reperfüzyon tekniğı olarak kullanılması)
- 2- Acil anjioplasti (trombolitik tedavi uygulanmasını takiben)
- 3- Kurtarıcı anjioplasti (trombolitik ajanlarla reperfüzyon sağlanamadığı zaman)
- 4- Gecikmiş anjioplasti (reperfüzyondan 2-7 gün sonra bütün hastalara yapılan rutin uygulama)
- 5- Elektif anjioplasti (reperfüzyonu takiben belirgin iskemisi olan hastalara yapılan uygulama)

Direkt anjioplasti yapılması, trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ve lokalizasyonu olan anterior miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi yüksek riskli hastalar dışında tartışmalıdır. Trombolitik tedaviyi takiben acil veya gecikmiş anjioplasti; standart tedavi yöntemi olarak tavsiye edilmemektedir (137). AMI'da trombolitik tedavi ile anjioplasti arasında kurtarılan miyokard miktarı açısından fark yoktur, ancak trombolitik ilaçlarla tedavi gören hastalarda altı aylık reinfarktüs ve ölüm oranı PTCA'dan daha yüksek bulunmuştur (135).

2.8.4. Cerrahi reperfüzyon

Koroner bypass cerrahisi, hastaların çoğunda anginayı devamlı olarak kontrol altına alır. Cerrahi sadece rehabilitasyon yöntemidir, atheroskleroz gelişmesini önlemez. Sol ana koroner arter ve üç damar hastalığı olan semptomatik hastaların servisi üzerine cerrahinin olumlu etkileri çok belirgindir (138).

Günümüzde, anginası olan veya submaksimal efor testi esnasında miyokard iskemisinin açık kanıtları olan hastalara, muhtemel anjioplasti veya bypass için koroner anjiyografi yapılması yaygın olarak tavsiye edilmektedir (115).

2.9. Endotelinler ve reperfüzyon

Çeşitli damar yataklarında, uzun etkili, potent vazokonstriktör etki gösteren endotelin ile endotel hücreleri, vazomotor cevapta önemli bir rol oynar (29). Deney modellerinde ET infüzyonu, koroner damarlar ile birlikte çeşitli organların damarlarında devamlı ve doza bağımlı vazokonstriksiyon oluşturur (139).

İskemik miyositlere reperfüzyon sağlamadan önce reperfüzyona bağlı letal zedelenmeden korunması gerekir. Bölgesel miyokard iskemisinden sonra reperfüzyonun yararları, damar yatağında oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle azaltılabilir (140). Bu değişiklikler, potansiyel olarak canlı miyokard hücrelerine olan mikrovasküler akımda devamlı ve dinamik bir azalma (no reflow fenomen) ve bu hücrelerin perireperfüzyon dönemi esnasında letal zedelenmesine katkıda bulunabilen bir azalmayla (reperfüzyon injurisi) sonuçlanabilir (141).

İskemik miyokarda bölgesel kan akımının düzenlenmesinde, endotelinlerin potansiyel rolü left anterior descending arteri (LAD) 90 dakika tıkanmış köpeklerde gösterildi. Progresif iskemi, hem bölgesel hem sistemik ET düzeylerini arttırdı. Reperfüzyondan sonraki 30. ve 60. dakikalarda koroner sinüs kanında, aort kanıyla karşılaştırıldığında ET düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Koroner sinüste ET düzeylerinin yüksekliği, muhtemelen önceden iskemik olan miyokarddan salınımı gösterebilir. Venöz kandaki endotelin düzeylerindeki yükselme, aktif üretim artışına veya reperfüzyondan sonraki salınımına veya her ikisine de bağlı olabilir (140).

Radyoaktif mikrosferler ile bölgesel kan akımı ölçümleri; reperfüzyondan üç saat sonra iskemik segmentin endokardiyal bölgelerindeki kan akımının, başlangıç ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Lökosit ve eritrositlerin yoğunlaşması, kapiller lümenin kısmi tıkanması ve endotel hücrelerinin şişmesine de içeren ultrastrüktürel değişiklikler, endokardiyal kapillerlerde de çok belirgin bulundu. Mikrosferlerle ölçülen bölgesel kan akımı ile koroner sinus kanı ET düzeyleri arasında zayıf bir bağlantı bulundu (141).

Reperfüzyondan sonraki ilk 3 saat içinde koroner sinüsdeki ET değerleri ile fluorescend bead yöntemiyle ile tayin edilen endokardiyal kan akımı arasında bağlantı

olduğu gösterildi. Bu gözlemler, bölgesel iskeminin 90. dakikasından sonraki reperfüzyonun erken dönemindeki mikrovasküler hipoperfüzyonda endotelinin rol oynadığını düşündürmüştür (141).

Watanabe ve ark. (87), sıçanlardaki reperfüzyon modelinde, torasik aorta kanında ve kalp doku düzeylerinde endotelinin anlamlı artışını gözlediler. Buna karşın Velasco ve ark. (142), köpek modellerinde, önceden iskemik olan miyokard kan akımında progresif azalma ile birlikte miyokard ET düzeylerinde artış olduğunu gösterdiler.

İskemi ve reperfüzyondan sonra ET'in serbestleşmesinden ve üretimindeki artıştan sorumlu mekanizmalar tartışılmalıdır. Kültürü yapılmış endotel hücrelerindeki ET sekresyonu artışı, hipoksi ile uyarılan ET gen ekspresyonundaki artış ile birliktedir (143). İn vitro trombin, kalsiyum ve interleukin-1 ilavesi de ET düzeylerini artırır(144). İskemiden sonra reperfüze edilmiş miyokardiyal yatakta, aktifleşmiş nötrofiller hızla birikir ve kalsiyum dengesi değişir. Dreyer ve ark. (145), köpeklerin sirkumfleks arterini 90 dakika tıkadıktan sonra, reperfüze edip 4 saat gözlediler. Maksimal nötrofil birikmesinin 1. saatte olduğunu gözlediler. Salınan interleukin-1, koroner sinüste gözlenen ET düzeylerindeki artıştan sorumlu olabilir. Ayrıca reperfüzyondan sonra, mikrovasküler yatakta nötrofillerin aracılık ettiği hızlanmış yapısal değişiklikler, yıkılmış endotel hücrelerinden artan sızıntının sebep olduğu nonspesifik bir cevap olarak da ET düzeyleri artabilir (142).

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışma Ocak-1996 ile Mart-1996 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Klinik biyokimyasal ve elektrokardiyografik olarak akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı konan, ancak değişik nedenlerle trombolitik tedavi yapılamayan 10 hasta iskemi grubu, trombolitik tedavi yapılan 10 hasta ise farmakolojik reperfüzyon grubu olarak alındı. Progresif angina, yeni başlayan angina ve miyokard infarktüsü sonrası angina nedeniyle, unstabl angina (UAP) tanısı konulan ve bu nedenle Kardiyoloji Anabilim Dalı Kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi Laboratuvarında koroner anjiyosu yapıldıktan sonra konsey kararı ile PTCA uygulanan 11 hasta girişimsel reperfüzyon grubu olarak alındı.

Orta dereceli ve/veya üzerinde sistemik hipertansiyonu, kronik böbrek yetmezliği (KBY), önceden konjestif kalp yetmezliği (KKY), valvüler kalp hastalığı (VKH), pulmoner hipertansiyonu ve ciddi sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olguların hepsinde kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid (TG), üre, kreatinin (Cr.), serum glutamik oksaloasetat transferaz (SGOT), serum glutamik pirüvat transferaz (SGPT), laktik dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) ve kreatin fosfokinazın miyokardiyal bandı (CK-MB) hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında günlük ve standart yöntemlerle çalışıldı.

Serum ET₁ düzeyleri için, ilk 6 saat içinde müracaat eden AMI olgularından, hastaneye kabulde, 1. saatte ve 7. saatte, trombolitik tedavi yapılan olgulardan ise kabulde, trombolitik tedavi bittikten 15 dakika sonra ve 7. saatte kan örneği alındı. PTCA yapılan olgularda işlemden önce, son kez balon şişirilmesinden 15. dakika sonra ve 7. saatte kan örneği alındı. Kan örnekleri 500 ünite Aprotinin ve 7.5 mgr. EDTA içeren tüplere alındı ve hemen 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar -20°C derecelik ortamda bekletildi.

ET₁ düzeyleri, Biotrak Endotelin-1 ELİSA system (Amersham) ile üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı. Endotelin ekstraksiyonunda Amprep Ethyl C₂ (Amersham) mikrokolonları kullanıldı.

Farmakolojik reperfüzyon grubunda; sinuzal bradikardi, idioventriküler ritim veya ventriküler taşikardi gibi aritmilerin gelişmesi, göğüs ağrısının geçmesi, trombolitik tedavi bitiminden bir saat sonra çekilen (EKG)'lerde ki ST segmentinde başlangıca göre %40 veya üzerinde çökme gelişmesi ve erken CK-MB ve CPK pikinin oluşması reperfüzyonun noninvaziv kriterleri olarak kullanıldı (11, 146, 147).

İskemi ve farmakolojik reperfüzyon gruplarında, hastaların klinik durumları stabilleştikten sonra Hawlett Packart Sonos 1000 ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik değerlendirilmeleri yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonları (EF), iki boyutlu ekokardiyografide area-length metoduyla (148) ve iki ayrı kardiyolog tarafından ayrı ayrı hesaplandı.

Girişimsel reperfüzyon grubunda, perkutan femoral arter yolu ve Seldinger tekniği kullanılarak sol kalp kateterizasyonu, 30° sağ ön oblik ile 60° sol ön oblik pozisyonlarında biplan ventrikülografi ve multipl projeksiyonlarda selektif sol-sağ koroner anjiyografi yapıldı (149). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu "area length" metoduyla anjio laboratuvarı dijital görüntüleme sistemi bilgisayarında hesaplandı (150). Koroner anjiyografi sonucuna göre elektif PTCA kararı alınan olgulara, işlemden bir gün önce mevcut tedavisie tiklopidin ve eğer kullanmıyorsa kalsiyum antagonisti ilave edildi. İşlemden hemen önce 10.000 Ü IV heparinle sistemik antikoagülasyon sağlandı. PTCA, bütün olgularda perkutan femoral arter yoluyla girilerek ve "balloon over-the-wire" tekniğiyle gerçekleştirildi (151). Koroner arter spazmı gelişen, yan dal oklüzyonu olan veya işlem sonrası EKG, enzim değişikliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizler: Tüm değişkenlerin dağılımları K.S. Lilie Fors testi ile araştırıldı. Bütün değişkenlerde ($p>0.05$) olduğu görüldü. İskemi, farmokolojik reperfüzyon ve girişimsel reperfüzyon grupları arasındaki fark, Kruskal-Wallis one way ANOVA ile karşılaştırıldı. Fark bulunanlarda, farkın hangi gruptan kaynaklandığı Wilcoxon Rank Sum W testi ile tesbit edildi. Her bir gruptaki ET düzeyleri arasında fark olup olmadığı Fridman tekrarlı ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Bulunan farklar Wilcoxon Rank testi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarımız 10 olguyu içeren iskemi grubu, 10 olgu içeren farmakolojik reperfüzyon grubu ve 11 olgu içeren girişimsel reperfüzyon grubu olmak üzere üç farklı gruptan oluşmaktaydı. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 1’de sunuldu. İskemi grubundaki olguların 8’i (%80) erkek, 2’si (%20) kadın ve yaş ortalamaları 61.3 ± 12.4 yıldır. Farmakolojik reperfüzyon grubunun 9’u (%90) erkek, 1’i (%10) kadın ve yaş ortalamaları 51.4 ± 8.7 yıldır. Girişimsel reperfüzyon grubunda ise 10 (%90.9) erkek ve 1 (%9.1) kadın olgu vardı ve yaş ortalamaları 53.5 ± 11.5 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	n	Cinsiyet		Yaş (yıl)
		E	K	
İskemi Grubu	10	8(%80)	2(%20)	61.3 ± 12.4
Farmakolojik reperfüzyon grubu	10	9(%90)	1(%10)	51.4 ± 8.7
Girişimsel reperfüzyon grubu	11	10(%90.9)	1(%9.1)	53.5 ± 11.5

İskemi grubunun klinik ve laboratuvar verileri Tablo 2’de özetlendi. Tablo 3’de farmakolojik reperfüzyon grubunun klinik ve laboratuvar verileri sunuldu.

Tablo 4’de ise girişimsel reperfüzyon grubunun klinik ve koroner anjiyografilerini de içeren laboratuvar bulguları gösterildi.

Çalışma grupları bazı laboratuvar verileri (EF, CK-MB, T.kol ve Tg.) yönünden Tablo 5’de karşılaştırıldı. Kruskal Wallis Varyans analizi ile CK-MB yönünden gruplar arası fark bulundu. Wilcoxon Rank Süm W testiyle farkın girişimsel reperfüzyon grubundan kaynaklandığı görüldü.

Tablo 1. İskemi grubunun klinik ve laboratuvar verileri

V.No	Yaş (yıl)	Cins	Tanı	EKG	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH (U/L)	CPK (U/L)	CK-MB	Üre (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	T.Kol. (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Tg. (mg/dl)	ENDOTELİN (ng/l)			EF (%)	WMA	SSÇ (mm)	DSÇ (mm)
																1.ET ₁	2.ET ₁	3.ET ₁				
1	49	K	A. ant. sep. A. inf. MI	A. ant. sep. A. inf. MI AF	671	195	2955	3071	334	57	1.7	161	46	92	114	3.991	6.371	30.411	50	Ant. Sept. Hipo. Inf. Hafif Hipo	4.6	5.8
2	60	E	A. ant. ap. MI	RBBB A. ant. ap. MI	310	119	2265	3825	279	38	1.0	167	53	99	76	5.594	6.982	7.308	50	Ant. Sep. hipo	4.1	5.8
3	55	E	A. ant. ap. MI	A. ant. ap. MI	524	205	2875	2458	279	33	0.9	196	42	128	136	8.315	8.672	9.540	50	Ant. Sep. Apex Hipo	4.2	5.7
4	83	E	Ant. reinf.	Geç. yay. ant. MI	111	89	1378	669	77	44	1.3	210	48	158	120	6.982	10.586	30.411	45	Ant. Sep. Apex Hipo	4.4	5.8
5	62	E	Ant. NanQ MI	RBBB	185	74	2315	1410	186	36	0.9	232	51	157	120	6.982	11.216	33.960	55	Sep. Hipo	4.3	5.4
6	80	E	A. ant. sep. MI	A. ant. sep. geç. inf. MI	118	68	760	1445	77	48	1.3	220	44	160	90	4.967	6.076	9.540	35	Ant. Sept. Apex Inf. Hipo	5.1	6
7	66	E	A. inf. MI	A. inf. MI	163	76	529	1287	162	68	1.6	184	40	146	130	7.416	8.15	9.540	60	Inf. Hipo	3.5	4.8
8	62	K	A. inf. post. lat. MI	A. inf. post. lat. MI	330	173	1865	2642	223	27	0.9	172	59	100	96	4.647	6.169	7.466	50	Inf. Post. Lat. Hipo	3.9	5.7
9	46	E	A. yay. ant. MI	A. yay. ant. MI	261	52	1560	2950	153	44	0.8	236	46	161	166	20.909	30.411	56.265	40	Ant. Sep. Apex Hipo	3.8	4.8
10	50	E	A. inf. MI	A. inf. MI	98	46	730	1040	80	40	0.8	176	38	136	180	4.712	5.688	6.982	65	Inf. Hafif Hipo.	3.2	4.8

EKG: Elektrokardiyografi, SGOT: Serum glutamik oksaloasetat transaminaz, SGPT: Serum glutamik pirüvat transaminaz, LDH: Laktik dehidrogenaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, CK-MB: Kreatin fosfokinaz-miyokardiyal bant, Cr: Kreatinin, T Kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Tg.: Triglicerid, ET₁: Endotelin-1, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMA: Duvar hareket anormallığı, SSÇ: Sistol sonu çap, DSÇ: Diastol sonu çap, A. Ant. Sep. MI: Akut anteroseptal miyokard infarktüsü, A. Inf. MI: Akut inferior miyokard infarktüsü, AF: Atrial fibrilasyon, A. Ant. Ap. MI: Akut anteroapikal miyokard infarktüsü, RBBB: Sağ dal bloğu, A. Ant. Reinf.: Anterior reinfarktüsü, Geç. Yay. Ant. MI: Geçirilmiş yaygın anterior miyokard infarktüsü, Ant. Non Q MI: Anterior non Q miyokard infarktüsü, Geç. Inf. MI: Geçirilmiş inferior miyokard infarktüsü, A. Inf. Post. Lat. MI: Akut inferoposterolateral miyokard infarktüsü, Hipo.: Hipokinetik, A: Akut.

Tablo 2. Trombolitik tedavi grubunun klinik ve laboratuvar verileri

V. No.	Yaş (yıl)	Cins.	Tanı	EKG	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH (U/L)	CPK (U/L)	CH- MB	ÜRE (mg/dl)	Cr (mg/dl)	T. Kol.	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Tg. (mg/dl)	ENDOTELİN (ng/l) 1.ET ₁ 2.ET ₁ 3.ET ₁			EF (%)	WMA	SSÇ (cm)	DSÇ (cm)
1	62	E	A. Ant. Ap. MI	A. Ant. Ap. MI	647	239	6200	3335	273	49	1.3	311	31	220	110	4.626	4.967	3.619	60	Ant. Sep. Hipo	3.6	5.2
2	52	E	A. Ant. Lat MI	A. Ant. Lat Geç. Inf. MI	252	102	718		111	63	1.6	205	27	143	176	5.502	7.091	5.146	65	Ant. Inf. Hipo	3.4	4.9
3	36	E	A. Ant. Ap. MI	A. Ant. Ap. MI	540	132	1750	3035	235	18	0.8	245	41	186	88	10.586	18.336	6.572	50	Sep. Hipo.	2.9	4.4
4	55	E	A. Inf. Post. Lat. MI	A. Inf. Post. Lat. MI	187	65	1166	2585	89	18	1.2	238	41	202	110	8.315	16.964	7.091	60	Inf. Post. Hipo.	3.0	4.7
5	55	E	A. Ant. MI	A. Ant. MI	337	139	1336	2925	164	43	1.2	223	36	144	216	17.987	10.757	8.769	45	Ant. Sep. Hipo	3.6	5.2
6	60	E	A. Inf. MI	A. Inf. MI	144	80	1072	1051	81	47	1.3	244	62	164	120	8.912	9.284	5.781	55	Inf. Hipo. Ant. Sep. Hafif hipo	3.1	4.4
7	55	K	A. Ant. Sep. MI	A. Ant. Sep. MI	260	87	1185	2464	158	32	1.1	547	45	356	178	9.408	19.964	17.000	40	Sep. Ant. Hipo. Apex Anev	3.5	4.8
8	55	E	A. Inf. Post. Lat. MI	A. Inf. Post. Lat. MI	556	196	3530	4730	310	27	1.2	209	38	144	143	6.076	9.036	8.205	55	Inf. Post. Last Hipo.	4.3	5.8
9	45	E	A. Ant. Sep. MI	A. Ant. Sep. Geç. Inf. MI	205	66	1176	1947	125	24	1.5	313	40	247	128	6.371	6.572	4.388	50	Ant. Inf. Hipo	4.2	5.7
10	55	E	A. Inf. MI	A. Inf. MI	146	70	860	1070	88	28	0.9	205	34	146	132	6.076	18.871	8.199	70	Inf. Hipo.	2.6	4.8

EKG: Elektrokardiyografi, SGOT: Serum glutamik oksaloasetat transaminaz, SGPT: Serum glutamik pirüvat transaminaz, LDH: Laktik dehidrogenaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, CK-MB: Kreatin fosfokinaz-miyokardiyal bant, Cr: Kreatinin, T Kol.: Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Tg.: Trigliserid, ET1: Endotelin-1, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMA: Duvar hareket anormallığı, SSÇ: Sistol sonu çap, DSÇ: Diastol sonu çap, A Ant. Sep. MI: Akut anteroseptal miyokard infarktüsü, A Inf. MI: Akut inferior miyokard infarktüsü, A Ant. Ap. MI: Akut anteroapikal miyokard infarktüsü, Geç. Yay. Ant. MI: Geçirilmiş yaygın anterior miyokard infarktüsü, Geç. Inf. MI: Geçirilmiş inferior miyokard infarktüsü, A Inf. Post. Lat. MI: Akut inferoposterolateral miyokard infarktüsü, A Ant. Lat. MI: Akut anterolateral miyokard infarktüsü, Hipo.: Hipokinetik, Anev.: Anevrizmatik, A: Akut.

Tablo 3. Girişimsel reperfüzyon grubunun klinik ve laboratuvar verileri

KORONER ANGIO																	EKO:										
V. No	Yaş (yıl)	Cins.	Tanı	EKG	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH (U/L)	CPK (U/L)	CK-MB	Üre (mg/dl)	Cr (mg/dl)	T. Kol.	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Tg. (mg/dl)	ENDOTELİN (ng/dl)			EF (%)	LAD	CX	RCA	WMA	EF (%)	WMA	SSÇ (cm)	DSÇ (cm)
																	1.ET ₁	2.ET ₁	3.ET ₁								
1	56	E	UAP	Geç. İnf. MI	32	35	220	80	18	28	1.1	197	45	115	199	13.051	8.199	7.308	70	N	N	85	İnf. Hipo	-	-	-	-
2	53	E	UAP	Geç. İnf. Ant. MI	17	19	107	117	16	56	1.6	248	42	168	156	4.647	4.301	3.887	60	80	N	N	Al. Ap. Anev.	56	Ap. Anev. Ant.-Hipo.	3.6	4.9
3	64	E	UAP	Geç. İnf. MI	24	22	210	124	14	32	0.9	267	38	176	88	12.593	3.332	3.836	70	90	N	30	N	68	N	3.4	5.2
4	39	E	UAP	Geç. İnf. Ant. MI	45	40	388	136	22	26	1.2	199	23	160	125	7.406	5.502	5.231	60	90	40	70	AL. AP., AS. BS., Hipo	62	Sep. Ant. Hipo.	3.8	5.7
5	55	E	UAP	Geç. İnf. MI	38	26	360	180	20	43	1.2	223	36	144	216	7.416	5.409	5.502	50	80	N	N	İnf. İL, PL Hipo	45	İnf. Lat. Hipo	3.6	5.4
6	60	K	UAP	Geç. İnf. MI	36	32	134	86	12	22	0.9	206	32	152	132	10.051	5.975	5.502	65	N	N	100	İnf. Hipo.	-	-	-	-
7	34	E	UAP	Geç. İnf. Ant. Sep. MI	45	42	414	196	22	23	1.2	222	34	166	75	8.315	5.781	5.324	65	80	N	N	AB, AP, AS Hafif Hipo.	65	Sep. Ant. Hipo.	3.0	4.8
8	53	E	UAP	Geç. İnf. Postlat MI	18	55	299	144	12	22	1.0	424	28	283	80	6.572	5.975	5.324	65	N	70	50-70	İnf. PB-PL Hipo.	66	Post	3.6	5.6
9	74	E	UAP	N	29	33	619	245	26	40	1.0	336	32	298	136	9.049	10.786	8.675	65	30	95	N	İnf. Hipo	65	İnf. Lat. Hipo	3.8	5.4
10	65	E	UAP	Geç. Post. MI	27	33	111	126	18	27	0.8	193	62	101	76	6.269	5.409	4.388	65	50	75	N	N	-	-	-	-
11	43	E	UAP	Geç. Ant. MI	45	40	348	245	26	39	1.2	297	56	226	73	7.452	6.572	5.880	50	80	N	N	AS, AB, Ap. Hipo	50	Ant. Apex Sep. Hipo	3.4	5

EKG: Elektrokardiyografi, **SGOT:** Serum glutamik oksaloasetat transaminaz, **SGPT:** Serum glutamik pirüvat transaminaz, **LDH:** Laktik dehidrogenaz, **CPK:** Kreatin fosfokinaz, **CK-MB:** Kreatin fosfokinaz-miyokardiyal bant, **Cr:** Kreatinin, **T Kol.:** Total kolesterol, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **Tg:** Trigliserid, **ET1:** Endotelin-1, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **WMA:** Duvar hareket anomallığı, **SSC:** Sistol sonu çap, **DSÇ:** Diastol sonu çap, **Geç. Inf. MI:** Geçirilmiş inferior miyokard infarktüsü, **Geç. Yay. Ant. MI:** Geçirilmiş yaygın anterior miyokard infarktüsü, **Geç. Ant. MI:** Geçirilmiş anterior miyokard infarktüsü, **Geç. Ant. Sep. MI:** Geçirilmiş anteroseptal miyokard infarktüsü, **Geç. Post. MI:** Geçirilmiş posterior miyokard infarktüsü, **Geç. Inf. Post. Lat MI:** Geçirilmiş inferoposterolateral miyokard infarktüsü, **UAP:** Unstable anjina pectoris, **LAD:** Left anterior descending arter, **Cx:** Circumflex arter, **RCA:** Sağ koroner arter, **AL:** Antero lateral, **AP:** Apikal, **AS:** Aterior septum, **BS:** Bazal septum, **IL:** Infero lateral, **PL:** Postero bazal, **PB:** Postero bazal, **Hipo.:** Hipokinetik, **Anev.:** Anevrizmatik

Tablo 5. Grupların bazı laboratuvar verileri yönünden karşılaştırılması

	İskemi grubu (n=10)	Farmakolojik reperfüzyon grubu (n=10)	Girişimsel reperfüzyon grubu (n=11)	p
EF (%)	50.000±8.82	53.64±9.77	60.83±8.21	AD
CK- MB (Ü/L)	185.00±92.63	161.09±78.41	18.50±4.83	p <0.0001
T Kol. (mg/dl)	195.40±27.59	271.18±98.83	250.17±71.28	AD
Tg. (mg/dl)	122.80±32.39	136.09±39.25	122.17±48.63	AD

Olgularının hastaneye kabulde alınan 1. ET₁ değerleri Tablo 6.'da sunuldu. Her üç grup arasında 1. ET₁ değerleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Tablo 6. Grupların 1. ET₁ değerlerinin karşılaştırılması

İskemi grubu (n=10)	Farmakolojik reperfüzyon grubu (n=10)	Girişimsel reperfüzyon grubu (n=10)	p
7.45±4.94	8.30±3.69	9.62±4.80	AD

Çalışma gruplarının 2. ET₁ değerleri yönünden istatistiksel karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir. İskemi ve farmakolojik reperfüzyon gruplarının her ikisinde de 2. ET₁ değerleri 1. ET₁ değerlerine göre yüksekti ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Girişimsel reperfüzyon grubunda ise 2. ET₁ değerleri 1. ET₁ değerlerine göre daha düşüktü ve 2. ET₁ değerleri yönünden diğer iki grup ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüklük vardı.

Tablo 7. Grupların 2. ET₁ değerleri yönünden karşılaştırılması

İskemi grubu n=10	Farmakolojik reperfüzyon grubu n=10	p	İskemi grubu n=10	Girişimsel reperfüzyon grubu n=11	p	Farmakolojik reperfüzyon grubu n=10	Girişimsel reperfüzyon grubu n=11	p
10.03±7.41	11.68±5.69	AD	10.03±7.41	6.45±2.22	< 0.05	11.68±5.69	6.45±2.22	< 0.01

2. ET₁'den 6 saat sonra alınan 3. ET₁ değerleri Tablo 8'de sunuldu. İskemi grubunda 3. ET₁ değerinde 1. ve 2. ET₁ değerlerine göre artış devam ederken, farmakolojik ve girişimsel reperfüzyon gruplarında azalma belirlendi. İskemi grubu ile diğer iki çalışma grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunurken girişimsel ve farmakolojik reperfüzyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 8. Grupların 3. ET₁ değerleri yönünden karşılaştırılması

İskemi grubu n=10	Farmakolojik reperfüzyon grubu n=10	P	İskemi grubu n=10	Girişimsel reperfüzyon grubu n=11	P	Farmakolojik reperfüzyon grubu n=10	Girişimsel reperfüzyon grubu n=11	P
20.14±16.81	8.33±4.59	<0.02	20.14±16.81	5.62±1.39	<0.01	8.33±4.59	5.62±1.39	AD

Çalışma gruplarının 1. ET₁, 2. ET₁ ve 3. ET₁ değerlerinin seyrinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterildi. İskemi grubunda ET₁'lerinin istatistiksel açıdan anlamlı ve devamlı yükselme gösterdiği belirlendi.

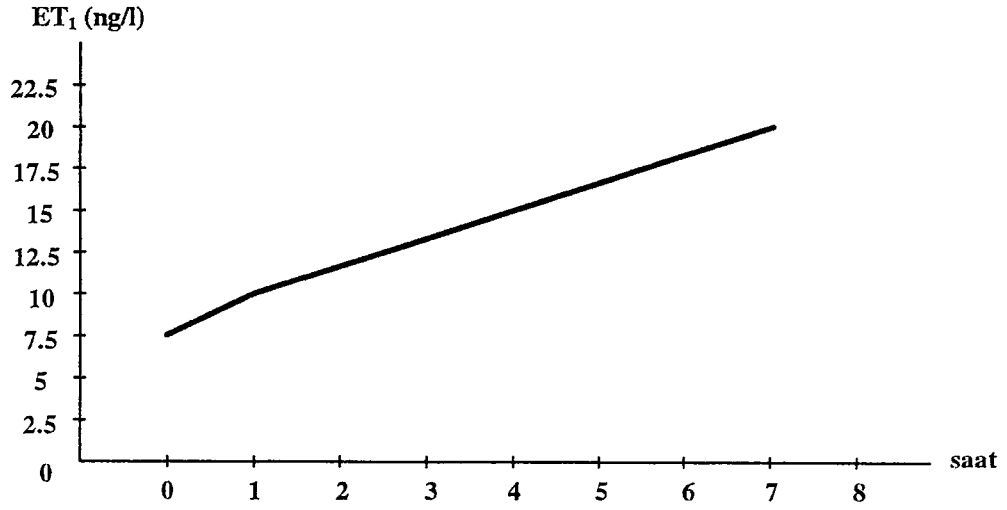
Tablo 9. Grupların 1. ET₁, 2. ET₁ ve 3. ET₁ değerlerinin grup içi karşılaştırılması

	1.ET ₁	2. ET ₁	P	1. ET ₁	3. ET ₁	P	2. ET ₁	3. ET ₁	P
İskemi grubu n=10	7.45±4.94	10.03±7.41	<0.01	7.45±4.94	20.14±16.81	<0.01	10.03±7.41	20.14±16.81	<0.01
Farmakolojik reperfüzyon grubu n=10	8.30±3.69	11.68±5.69	<0.05	8.30±3.69	8.33±4.59	AD	11.68±5.69	8.33±4.59	<0.05
Girişimsel reperfüzyon grubu n=11	9.62±4.80	6.45±2.22	<0.01	9.62±4.80	5.62±1.39	<0.01	6.45±2.22	5.62±1.39	<0.05

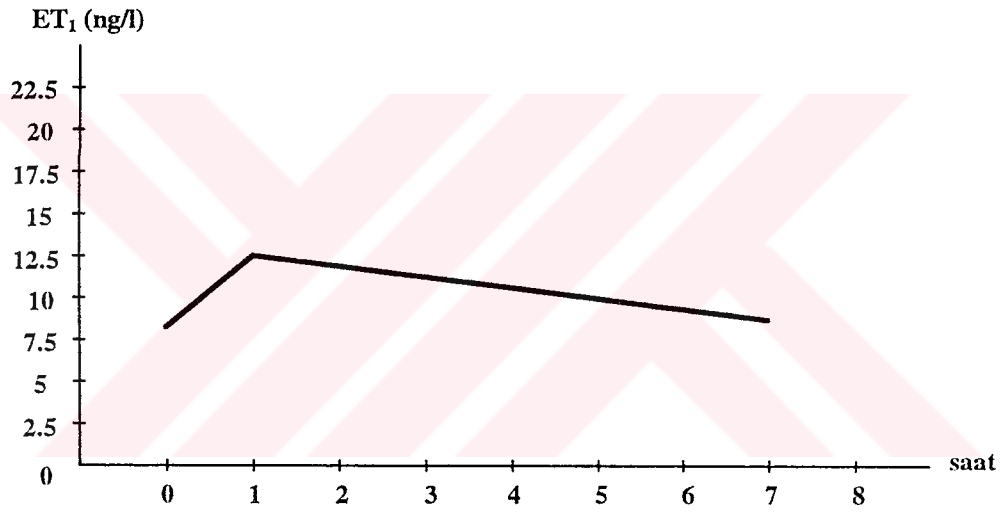
Farmakolojik reperfüzyon grubunda 2. ET₁ değeri 1. ET₁ değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunurken, 3. ET₁ değeri 2. ET₁ değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. 1. ET₁ değeri ile 3. ET₁ değeri arasında fark yoktu.

Girişimsel reperfüzyon grubunda ise 1. ET₁ değerinde 3. ET₁'e doğru istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi.

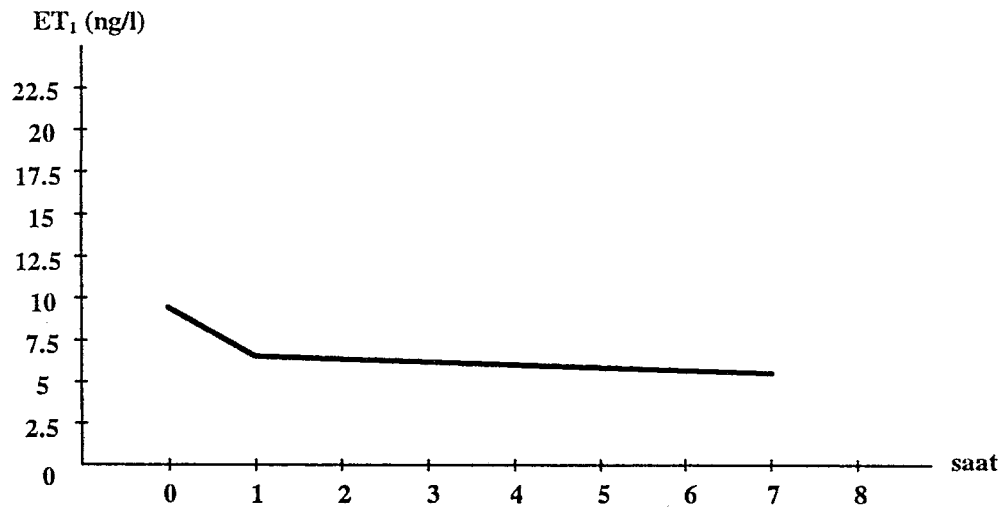
Şekil 1, 2 ve 3'te çalışma gruplarındaki ET₁ düzeylerinin zamanla ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 1. İskemi grubundaki ET₁ düzeyleri ile zaman ilişkisi



Şekil 2. Farmakolojik reperfüzyon grubundaki ET₁ düzeyleri ile zaman ilişkisi



Şekil 3. Girişimsel reperfüzyon grubundaki ET₁ düzeyleri ile zaman ilişkisi

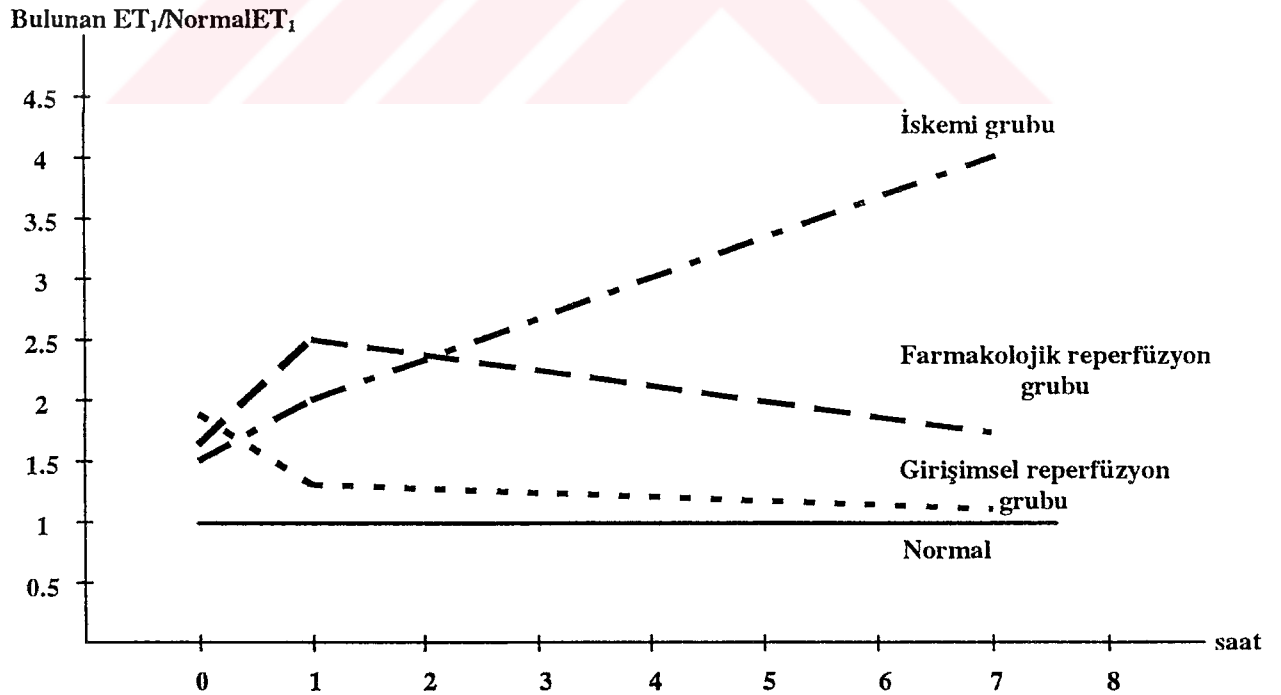
Tablo 10'da grupların ET_1 düzeylerinin birbirlerine ve normale göre oranları sunuldu. İskemi grubunda 1. ET_1 değeri normalin 1.5 katı iken, 2. ET_1 değeri 2 katına ve 3. ET_1 değeri ise 4 katına ulaştı.

Tablo 10. ET_1 düzeylerinin grup içi ve normale göre oranları

Grup	N	1. ET_1	1. ET_1/N	2. ET_1	2. ET_1/N	3. ET_1	3. ET_1/N	2. $ET_1/1. ET_1$	3. $ET_1/1. ET_1$
İskemi (n=10)	5	7.45	1.5	10.03	2	20.14	4	1.34	2.7
Farmakoloji (n=10)	5	8.30	1.65	11.68	2.5	8.33	1.66	1.41	1
Girişimsel (n=11)	5	9.2	1.9	6.45	1.3	5.62	1.1	0.67	0.56

Farmakolojik reperfüzyon grubunda 1. ET_1 değeri normalin 1.65 katı iken 2. ET_1 değeri 2.5 katına çıktı. 3. ET_1 değeri ise anlamlı düşüş göstererek 1. ET_1 düzeylerine indi. Girişimsel reperfüzyon grubunda 1. ET_1 değeri normalin 1.9 katı iken rev-okülarizasyonla reperfüzyondan sonra %33'lük bir düşüş ile 1.3 katına ve 6. saat sonra da %44'lük bir düşüşle 1.1 katına indi.

Şekil 4'te çalışma gruplarının zamana ve normale göre seyirleri gösterilmiştir.



Şekil 4. Çalışma gruplarındaki ET_1 düzeylerinin normale değere ve zamana göre ilişkileri

5. TARTIŞMA

Atherosklerozun hücresel elemanlarını; endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, trombositler ve monosit makrofaj-T lenfositler oluşturmaktadır (2). Normal fonksiyonlu endotel, çeşitli koruyucu mekanizmalarla atherosklerozun gelişmesine izin vermez (7). Sigara içimi, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi major risk faktörleri endotel disfonksiyonu oluşturarak atherogenez sürecini başlatırlar. Atherosklerozlu hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7). Günümüzde en fazla kabul gören atherogenez hipotezi olan hasara cevap hipotezinde de kilit olay endotel disfonksiyondur (2). Sağlam olan endotelde vazodilatör ve antitrombik-trombolitik güçler hakim iken, disfonksiyonel endotelde dengeler tersine döner. Asetilkolin, serotonin gibi sağlam endotelde vazodilatasyon oluşturan bazı mediyatörler, disfonksiyonel endotelde vazokonstriksiyon oluşturlar (22). Disfonksiyonel endotel, endojen vazodilatör mediyatörleri sentezleyememesi sonucu üretimi artmış olan endotelinler ve anjiotensin II gibi vazokonstriktörlerin etkileri güçlenir. Vazokonstriktör mediyatörler birbirlerinin etkilerini de arttırırlar (38).

Endotelinler yakın zamanda tanımlanmalarına rağmen, fizyolojik özellikleri ve fizyopatolojik rolleri yüzünden üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir peptid grubudur. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve Raynaud fenomeni gibi pekçok kalp-damar hastalığının patogeneğinde önemli rol oynarlar(8, 9).

Endotelinlerin vazospastik koroner olaylar yanında atherosklerozun patogeneğinde de etkin olabileceği gösterilmiştir. Vazoaktif etkileri yanında damar düz kası üzerine potent mitojen etkileri, çeşitli pro-onkogenlerin ekspresyonunu ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarmaları atherogenezindeki rollerini desteklemektedir (8,33). PTCA sonrası neointima oluşumuna katkıları gösterilmiştir (8). Endotelinler çeşitli vazoaktif moleküllerle etkileşirler ve hakim olan vazodilatör etkileri vazokonstriktör yöne çevirirler. Ayrıca neovaskülarizasyonda da görev alırlar. Özellikle akut iskemik olaylara neden olan stabl atherosklerotik plağın komplike hale dönüşmesindeki etkileri ortaya konmuştur (38). Yapılan pekçok çalışmada akut iskemik olaylarda plazma endotelin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (90, 152, 153).

Akut miyokard infarktüsünün patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar, deneysel olarak gösterildiği gibi endotelin düzeylerini yükseltmektedirler. Yine iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, nitratlar, heparin gibi ilaçlar endotelin düzeylerini düşürürler veya bazı etkilerini antagonize ederler (8, 9, 33, 34, 43, 57, 106).

Plazma endotelin düzeylerinin, miyokard infarktüsünün komplikasyonları ve prognozu ile de yakın ilişkisi vardır. Akut miyokard infarktüsü sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişenlerde, endotelin düzeyleri komplike olmayan miyokard infarktüslerine göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (17, 39, 153). Omland ve ark. (89) tarafından yapılan bir çalışmada, akut miyokard infarktüsünün subakut fazında yüksek olan plazma endotelin düzeyleri ile bir yıllık mortalite arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

Çalışma gruplarımızı oluşturan olgular akut koroner iskemik olay gelişen hastalar arasından rastgele seçildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, total kolesterol trigliserid ve EF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. CK-MB düzeyleri akut miyokard infarktüslü olgulardan seçilen iskemi ve farmakolojik reperfüzyon grubunda, unstabl anginalı olgular arasından seçilen girişimsel reperfüzyon grubuna göre anlamlı oranda yüksek idi. Bu fark, olgu seçimi ile ilgili olarak doğrudan miyokard infarktüsündeki hücre nekrozuna bağlandı.

Sağlıklı insanların plazmalarında yapılan ölçümlerde, plazma ET₁ düzeyleri 0.26-5 ng/l arasında bulunmuştur (152). Unstabl angina ve miyokard infarktüslü hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda plazma ET düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Akut miyokard infarktüsünün semptomlarının başlamasından itibaren yükselmeye başlayan plazma ET₁ düzeyleri, 6-24 saatlerde pik yapar ve 14. günde normale döner. Eğer miyokard infarktüsünün konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok gibi komplikasyonları gelişirse plazma ET₁ düzeyindeki yükseklik daha uzun süre devam eder (89, 90, 153-157). Bizim akut miyokard infarktüslü olgularımızda semptomların başlamasından itibaren maksimum 6 saat içinde alınan plazma örneklerinde, sadece iki olguda plazma ET₁ düzeyleri literatürdeki normal düzeyler arasındaydı. Olguların biri iskemi grubunda diğeri farmakolojik reperfüzyon grubunda

bulunmaktaydı. İskemi grubundaki olguda, takipte yapılan diğer ölçümlerinde bu değer normalin üst sınırının dört katına ulaştı. Unstabl anginalı hastalar arasından seçilen girişimsel reperfüzyon grubunda da; bir olguda plazma ET₁ düzeyi üst sınıra yakın olmakla beraber normal sınırlar içinde idi. Çalışmaya dahil edilen diğer 28 olgunun hepsinde ET₁ düzeyleri normal değerlerin üzerindeydi. İskemi grubundaki olguların ortalama 1. ET₁ değerleri normalin 1.5 katı, farmakolojik reperfüzyon grubundaki olguların 1. ET₁ değerleri normalin 1.65 katı ve girişimsel reperfüzyon grubundaki olguların ortalama 1. ET₁ değerleri ise normalin 1.9 katı idi. Çalışma grupları arasında plazma ET₁ düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Bizim sonuçlarımız, endotelinlerin akut miyokard infarktüsünde iskemi veya hücre nekrozuna cevap olarak ortaya çıkan nonspefik belirleyiciler olmaktan ziyade, akut koroner iskemik olayın patogenezinde rol oynayan mediyatörler olduğunu düşündürmektedir. Eğer sadece nekroza nonspesifik cevap olarak yükselmiş olsalardı, unstabl angina olgularında plazma ET₁ düzeylerinin normal olması gerekirdi. Deneysel olarak iskeminin ET₁ üretimini uyardığı gösterilmiştir(158). Bununla beraber komplike atherosklerotik plaklarda, yüksek düzeyde ET₁ tipi doku immunreaktivitesi de gösterilmiştir. ET₁ immunreaktivitesi, özellikle plağın aktif bölgesini temsil eden makrofajların yoğun olduğu bölgelerde çok belirgin bulunmuştur (38). Bu durum potent vazokonstriktör ve düz kas mitojeni olan ET₁'in iskemik olayı başlattığını ve daha sonra oluşan iskeminin ET₁ üretimini uyararak bir kısır döngünün oluştuğunu düşündürmektedir. Aktif koroner atherosklerotik lezyonlar, klinikte genellikle kendilerini unstabl angina veya AMI şeklinde ifade ederler. Sorumlu lezyon bölgesinde, anormal fonksiyonel vazokonstriksiyon oluşur (82).

Önceki çalışmalarda, unstabl angina da oluşan vazospazmın fizyopatolojisi endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen vazodilatasyon yetersizliğine bağlanmıştır. Endotel zedelenmesinde serotonin ve tromboxan A₂'e bağlı aracılıklı vazokonstriksiyon hakim duruma geçer (159). Atherosklerozun başlangıç döneminde bile asetil kolin ve serotonin gibi vazodilatör agonistlere paradoksik vazokonstriktör cevap alınır (20). Stabl angina da komplike plak bölgesinde oluşan bu vazokonstriktör cevap, bozulmuş koroner kan akımının major belirleyicisi değildir, sadece düzenleyici

bir rol oynar (160). Zeiher ve ark. (161) yaptıkları bir çalışmada, intrakoronar trombüs oluşumunun atherosklerotik koroner arterlerde orta dereceli vazokonstriksiyon oluşturduğunu fakat tıkaçıcı koroner spazm oluşturmadığını göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda, ET_1 'in eşik konsantrasyonlarının serotonin, norepinefrin, angiotensin II gibi vazokonstriktör uyarılar için damar yatağını daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (162). Lerman ve ark. (163), koroner damar duvarında artmış endotelin immunreaktivitesi gösteren hiperkolesterolemik domuzlarda, asetilkolin ile uyarılan koroner vazospazmın derecesi ile plazma endotelin konsantrasyonlarındaki artış arasında bir paralellik göstermişlerdir.

Bu sonuçlara göre, ET_1 'in bölgesel doku yoğunluğunun artışı unstabl angina da gözlenen segmenter koroner hiperaktiviteden sorumlu olabilir. Böylece ET_1 , sadece damar tonusunu artırmakla kalmaz, arteriyal spazm oluşturan diğer vazokonstriktör moleküllerin kontraktil etkilerini de güçlendirir (38). Endotelinler ile diğer vazoaaktif ve trombotik moleküllerin etkileşimlerinin de akut iskemik olaya önemli katkıları vardır (164).

Çalışmamızdaki ikinci ET_1 değerleri, ilk alınan değerlerden ortalama bir saat sonra alındı. İskemi grubundaki 2. ET_1 değerleri ilk değerlerden istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuç, akut miyokard infarktüsünün ilk 6-24 saati içinde plazma endotelin değerlerinin pik yaptığını gösteren çalışmalar ile uyumlu idi. Revaskülarizasyon sağlanamayan akut miyokard infarktüsünde, tıkanan damarın beslediği bölgede total nekroz oluşana kadar devam eden iskemi, endotelin salınımını uyarmaktadır. Akut olaylara cevap olarak artan sempatik aminler de endotelin salınımını uyarırlar (165). Artan endotelin düzeyi ile vazokonstriksiyonun şiddeti artar. Bu kısır döngü, nekroz tam olarak yerleşip iskemik hücre kalmayıncaya kadar devam eder. İskemi ortadan kalkınca endotelin salınımının uyarılması azalacağından, endotelin düzeyleri düşmeye başlar. Endotelin düzeylerindeki düşmenin bir diğer mekanizması da, kendi doğal antagonistlerinin salınımının endotelin tarafından doğrudan uyarılmasıdır. Endotelinler ile doğal antagonistleri arasında negatif bir feed-back vardır (27).

Farmakolojik reperfüzyon grubunda, trombolitik tedavinin bitiminden 15 dakika sonra (ilk değerden ortalama 1 saat sonra) alınan 2. ET₁ değerleri ilk alınan değerlerden anlamlı olarak yüksek iken, iskemi grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Reperfüzyonun sağlanması ile endotelin salınımının uyarıcı olan iskemi ortadan kalkmaktadır. Buna rağmen endotelin düzeylerindeki artışın devam etmesi ters bir ilişki gibi görülebilir. Ancak bölgesel olarak iskemik alanda sentezlenen endotelinler, iskemi süresince bu bölgeden yeterince uzaklaştırılmamışlardır. Reperfüzyonun sağlanması ile iskemik bölgenin kanlanması, düzelmesi ve yeterli düzeydeki kan akımının iskemi süresince burada biriken endotelinleri sistemik dolaşıma ulaştırması, endotelin düzeylerindeki bu yükselmenin bir açıklaması olabilir. Benzer bir çalışmada, reperfüzyon sonrası endotelin düzeylerindeki yükselme "washout" etkisiyle açıklanmıştır (158).

Akut miyokard infarktüsünün erken döneminde, hastalar yoğun stres yaşamaktadırlar. Stres nedeniyle devam eden katekolamin deşarjı ET salınımını uyarmaktadır. Endotelin sentezinin kontrolünün, özellikle transkripsiyon ve translasyon aşamasında olduğu gösterilmiştir (45, 104). Revaskülarizasyon sağlanarak iskeminin oluşturduğu endotelin sentezinin uyarılması kaldırılmış olsa bile, iskemi esnasında sentezlenmiş olan endotelinin m-RNA'ları peptid sentezine devam edeceklerdir. İskemi sonrası revaskülarizasyonun erken döneminde endotelin etkilerinin azaltılması, muhtemelen enzim veya reseptör düzeyinde oluşur.

Reperfüzyonun etkinliğini azaltan bir mekanizma olan no reflow fenomeni ile de hücresel düzeyde iskemi devam etmektedir. Bu hücresel düzeydeki iskeminin düzelmesi daha uzun zamana ihtiyaç göstermektedir. Ayrıca reperfüzyon hasarı da, reperfüzyondan hemen sonra endotelin düzeylerinin yüksek kalmasına katkıda bulunabilir.

Atherosklerozlu hastalarda sessiz plakların komplike hale dönüşümünde endotelinlerin çok önemli rol oynayabileceği deneysel, patolojik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (38). Girişimsel reperfüzyon grubunda, son balon şişirilmesinden 15 dakika sonra alınan (ilk alınan değerden ortalama 1 saat sonra) 2. ET₁ değerleri ilk alınan değerlerden ve hem iskemi hemde farmakolojik reperfüzyon grubunun 2. ET₁

değerlerinden istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulundu. Unstabl anginalı hastalar arasında seçilen girişimsel reperfüzyon grubu olgularımızda, işlem öncesi alınan ET₁ değerleri normal sınırın üst değerinin 1.9 katı iken, 2. ET₁ değerleri 1.3 katı idi. 1 ET₁ değerine göre 2. ET₁ değerinde %33'lük bir düşüş belirlendi. Bizim olgularımızda girişim öncesi yüksek bulunan plazma ET₁ düzeyleri, endotelinlerin UAP'ın fizyopatolojisinde önemli etkenlerden biri olduğunu desteklemektedir.

Reperfüzyonu takiben gözlenen hızlı düşüş, mekanik olarak sağlanan tam damar açıklığının (revaskülarizasyonun) çok etkili reperfüzyon sağladığının ifadesidir. Damarın tam açılması ile iskemi ve doku hipoksisi tamamen ortadan kalkmaktadır. Ayrıca iskemi akut miyokard infarktüsünde olduğu kadar şiddetli uzun süreli ve tam değildir. Oluşan doku hipoksisi akut miyokard infarktüsünden azdır. Daralan arterin suladığı bölgede henüz nekroz oluşmamıştır. Tehdit altındaki bölgedeki hücreler canlıdır ve tam iskemiye maruz kalmamışlardır. İskeminin başlama süresi, akut miyokard infarktüsünde olduğu gibi dakikalar ve saatler önce değil genellikle günler ve haftalar öncedir. Bu dönemde miyokard iskemiye uyum sağlar (hipernatöz olayı). Öncelikle metabolik aktivitesini azaltarak oksijen ihtiyacını azaltmaya çalışır. Herhangi bir koroner arterde var olan %60 oranındaki darlığın; plak rüptürü, plak içi kanama veya üzerine trombus oturması gibi değişik fizyopatolojik mekanizmalarla %80'e çıkması şiddetli angina oluşturabilir. Ancak %20 açıklık, tehdit altındaki dokunun canlılığını sürdürmesi için yeterlidir(115).

Unstabl angina periyodu boyunca miyokardiyal hibernating olarak tanımlanan, nekroz oluşmadan miyokardın iskemiye uyumu sağlanabilir. Kollateral damarlar tehdit altındaki alanı küçültürler. Diğer bir koruyucu mekanizma iskemik preconditioning etkidir. Beş dakikalık kısa iskemik ataklara cevap olarak oluşan bu etkiyle vazodilatör etkili adenozin sistemi aktifleşerek, iskemi sınırındaki kan akımını artırır ve risk bölgesini azaltır(166). Unstabl anginalı hastalarda PTCA, genellikle ağrı dönemi dışında ve hastanın klinik durumu kontrol altına alındıktan sonra uygulanır. İşlem öncesi (bir gün önce) hastalara heparin, aspirin ve tiklopidin başlanır. Ayrıca diazepamla preanestezi medikasyon yapılarak hastaların stresi azaltılır. İşlem esnasında 10.000 Ü. heparin yapılır. Tüm bu mekanizmalarla; endotelin salınımının uyarıcıları olan iskemi ve hipoksi, yüksek katekolamin düzeyleri ve hiperkoagulabilite

durumları kontrol altına alınmaktadır. PTCA'dan hemen sonra, endotelin düzeylerinin hızla normale doğru düşmesi tedavi etkinliğinin bir göstergesi olabilir.

PTCA'da daralan koroner arter bölümü içinde balonun şişirilmesi ile tam tıkanma oluşturulmaktadır. Ancak buradaki tam tıkanmanın süresi hem çok kısa, (maksimum 1-2 dk) hem de semptomlar ile sınırlıdır. Anlamlı EKG değişiklikleri ve/veya ağrı oluştuğunda balonun havası hemen indirilmektedir. İşlemi takiben de, genellikle hemen etkili kan akımı sağlanmaktadır. PTCA esnasında şişirilen balonun endotel üzerinde oluşturduğu basınç, endotelde mekanik zedelenme yapar. Çeşitli çalışmalarda, atherosklerozda endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (125,167). PTCA esnasında şişirilen balonun zedelediği endotel zaten disfonksiyonel bir endoteldir. Bu durum, işlem esnasında oluşan mekanik zedelenmenin sistemik venöz plazma endotelin düzeylerine katkısının önemsiz olacağını düşündürmektedir. Tonnessen ark. (158) yaptıkları bir çalışmada, kısa süreli iskemiye takiben reperfüzyon sağlamışlar ve kardiyak venöz kanda ET_1 konsantrasyonunda artış gözlemelerine rağmen, sistemik arteriyal kanda ET_1 düzeylerini düşük bulmuşlardır.

İskemi grubunda ilk alınandan 7 saat sonra alınan 3. ET_1 düzeyleri, 1. ve 2. ET_1 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu artış 1. ET_1 değerinin 2.7 katı iken, normal değer 4 katıdır. Bu bulgu, çeşitli çalışmalarda gösterilen, akut miyokard infarktüsünde plazma endotelin düzeylerinin 24. saatte pik yaptığı bulgusuyla uyumludur(89,90,153-157). Koroner damar tıkanmasından 1 saat sonra miyokard hücrelerinde şişme, mitokondriyal anormallikler ve miyofilamentlerde gevşeme gözlenir. İrreversibil değişiklikler miyokardın iskemiye uyumuna bağlı olarak, 20 dakika ile 2 saat arasında gelişmeye başlar (165). İskemi tehdidi altındaki dokuda kaagülasyon nekrozu tam olarak oturup iskemi ortadan kalkana kadar endotelin düzeyleri artar. Eğer nekroz alanı geniş ve bu sebeple kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişirse endotelin düzeyleri artmaya devam eder. Bu durumda pozitif inotropik ve kronotropik etkileri gösterilen endotelinler, hemodinamik yetersizliği düzeltmek için devreye girerler (165). Bu endotelinlerin kaynağı hasar görmüş miyositler değildir, hemodinamik değişikliklere cevap veren damar endotelidir. Plazma endotelin düzeylerindeki bu artışa endotelin klirensinin bozulması da katkıda bulunabilir(39).

Farmakolojik reperfüzyon grubunda 3. ET₁ değerleri 2. ET₁ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunurken, 1. ET₁ değerleri ile 3. ET₁ değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgular, trombolitik tedavinin akut miyokard infarktüsünü oluşturan fizyopatolojik mekanizmaları düzelten etkili bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Trombolitik tedavi ile komplike plak üzerine oturmuş olan trombüse müdahale edilmektedir. Atherosklerotik plağın sakın olduğu dönemde oluşturduğu darlık, trombolitik tedaviden sonra da devam etmektedir. Ancak bu tedavi yöntemi akut olarak yeterli kan akımını sağlayacak etkinliğe sahiptir. Bizim 2. ET₁ değerlerinde gözlediğimiz artış; muhtemelen rezidüel iskemi, akut stres ve/veya iskemik dönemde sentezlenip yetersiz kan akımı nedeniyle uzaklaştırılamayan ancak reperfüzyon sağlanması ile artan ET doku klirensine bağlı olabilir. 3. ET₁ değerlerindeki düşüş ise, yeterli reperfüzyon sonucu iskeminin ortadan kalkmasına bağlıdır. Bu da tedavinin etkinliğinin bir göstergesi olabilir.

Girişimsel reperfüzyon grubunda 3. ET₁ değerleri, 1. ve 2. ET₁ değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. Başlangıç değerlerine göre 7. saatteki düşüş %44 oranında idi ve başlangıçta normalin 1.9 katı olan plazma endotelin düzeyleri 7. saat sonunda normalin 1.1 katına düştü. Bu girişimsel reperfüzyonun, miyokard iskemisinin patolojik kısır döngülerini hızla kıran etkili bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak AMI ve UAP'lı olgulardan seçilen her üç çalışma grubumuz arasında, başlangıç ET düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktu. Her iki grubun da (AMI ve UAP) fizyopatolojisinde endotelinlerin anlamlı rol oynadıklarını düşünmekteyiz. Heparin, nitratlar, aspirin gibi trombotik tıkanmayı doğrudan etkilemeyen tedavi yöntemleri, akut miyokard infarktüsünün fizyopatolojisinde önemli rol oynayan ET üzerine yeterli düzeyde etkili değildir. Farmakolojik ve girişimsel reperfüzyon yöntemleri ise, etkili şekilde ET düzeylerini düşüren tedavi yöntemleridir. Bizim çalışmamız, farmakolojik ve girişimsel reperfüzyon gruplarının başarısını karşılaştırmak için hem olguların azlığı hemde başlangıç tanılarının farklılığı yönünde uygun değildir. Bu amaç için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Bu prospektif klinik çalışmada; AMI ve UAP'lı hastalarda, atheroskleroz ve akut koroner iskemik olayların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen ET'lerin, akut olay esnasındaki plazma düzeylerinin tesbiti ve farklı yöntemlerle tedavi edilen hastalarda plazma ET düzeylerinin zaman içindeki seyrinin takibi amaçlandı.

Çalışmaya klinik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik olarak AMI tanısı konmuş 20 hastanın, çeşitli nedenlerle trombolitik tedavi yapılamayan 10 tanesi iskemi grubu ve trombolitik tedavi yapılan 10 tanesi ise farmakolojik reperfüzyon grubu olarak alındı. Yeni başlayan angina progresif angina ve postmiyokard infarktüs angina nedeniyle selektif koroner anjiyografileri yapılan ve PTCA kararı alınan 11 hasta girişimsel reperfüzyon grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan tüm olguların CPK, CK-MB, SGOT, LDH enzimlerinin günlük takibi yapıldı. Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri tesbit edildi. Ekokardiyografi ve/veya ventrikülografi ile EF'leri tesbit edildi. İskemi grubunda hastaneye kabulde, 1. saatte ve 7. saatte, farmakolojik reperfüzyon grubunda kabulde, trombolitik tedavi bitiminde 15 dakika sonra ve 7. saatte, plazma ET₁ düzeyleri için kan örneği alındı. Girişimsel reperfüzyon grubunda ise işlem öncesi, işlemden 15 dakika sonra ve 7. saatte plazma ET₁ düzeyleri için kan örneği alındı.

İskemi grubundaki 10 olgudan 2'si (%20) kadın, 8'i (%80) erkek ve yaş ortalamaları 61.3±12.4 yıl idi. Farmakolojik reperfüzyon grubundaki 10 olgudan biri (%10) kadın, 9'u (%90) erkek ve yaş ortalamaları 51.4±8.7 yıldır. Girişimsel reperfüzyon grubundaki 11 olgudan biri (%9.1) kadın, 10'u (%90.9) erkek ve yaş ortalamaları 53.5±11.5 yıl idi.

Olgular arasında yaş, cinsiyet, EF, T Kol, trigliserid açısından bir fark yoktu. Enzimlerin karşılaştırılmasında, sadece CK-MB düzeyleri karşılaştırıldı. İskemi ve farmakolojik reperfüzyon gruplarında, girişimsel reperfüzyon grubuna göre CK-MB düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak (p<0.0001) yüksekti. İlk alınan ET₁ düzeyleri yönünden gruplar arasında bir fark yoktu. 2. ET₁ düzeylerinde ise iskemi grubu ile farmakolojik reperfüzyon grubu arasında fark yokken, iskemi ve

farmakolojik reperfüzyon gruplarında girişimsel reperfüzyon grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) ($p<0.01$) yüksekti. 3. ET₁ değerleri yönünden farmakolojik ve girişimsel reperfüzyon grupları arasında fark yokken, iskemi grubunda hem farmakolojik ($p<0.02$) ve hemde girişimsel reperfüzyon ($p<0.01$) grubundan anlamlı yüksek bulundu. 1., 2. ve 3. ET₁ değerleri iskemi grubunda anlamlı olarak artmış bulunurken ($p<0.01$) ve ($p<0.01$), farmakolojik reperfüzyon grubunda 2. ET₁ değeri 1. ve 3. ET₁ değerlerinden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) ve ($p<0.05$) ve 1. ve 3. ET₁ değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Girişimsel reperfüzyon grubunda 1.. 2. ve 3. ET₁ değerleri anlamlı olarak ($p<0.01$), ($p<0.05$) azalmıştı.

Sonuç olarak; iskemi grubunda ET₁ değerleri düzenli şekilde artarken. girişimsel reperfüzyon grubunda azamaktadır. Farmakolojik reperfüzyon grubunda ise reperfüzyondan hemen sonra ET₁ düzeylerinde artış görülürken, 7. saatte anlamlı azalma gözlenmektedir. Literatürdeki normal değerlere, göre akut iskemik koroner olaylarda plazma ET₁ düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Reperfüzyon sağlanamayan olgularda, ET yükselişi devam ederken reperfüzyon sağlanan olgularda hızlı bir düşüş saptanmaktadır.

7. SUMMARY

Endothelins are thought to play an important role in pathophysiology of atherosclerosis and acute coronary ischemic events in patients with acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina (UAP). In this prospective clinical study; we aimed to determine plasma levels of endothelins during acute ischemic event and we followed the course of plasma endothelin levels in patients treated with different methods.

20 patients diagnosed as AMI by clinical, biochemical and electrocardiographical findings are included in the study. 10 of them couldn't take thrombolytic therapy and was accepted ischemia group. The other group taking thrombolytic therapy was accepted as pharmacological reperfusion group. Cases with new onset angina, progressive angina and post MI angina for which PTCA are planned as result of coronary angiography were taken as interventional reperfusion group.

Daily follow up of CPK, CK-MB, SGOT and LDH enzymes was made in all patients. Total cholesterol, LDL, HDL and TG level were determined. Ejection fraction was calculated by echocardiography and/or ventriculography. Blood samples were taken for ET plasma levels on admission, at 1st and 7th hours in ischemic group; on admission, 15 minutes after thrombolytic therapy and at 7th hour in pharmacological reperfusion group. In interventional reperfusion group, blood samples were taken before and 15 minutes after procedure and at 7th hour.

2 of 10 cases in ischemia group were female, and 8 of them (80%) were male with a mean age of 61.3 ± 12.4 years. 1 of 10 cases in pharmacological reperfusion group was female (10%), 9 of them were males with a mean age of 51.4 ± 8.7 years. One female (9.1%) and 10 male (90.9%) 11 cases as total with a mean age of 53.5 ± 11.5 years were included interventional reperfusion group.

There was no different between cases from the point of age, sex, EF, T. chol. and triglycerides. As enzymes only CK-MB levels were compared. It was significantly higher ($p < 0.0001$) in ischemic and pharmacologic reperfusion groups as compared to

interventional reperfusion group there was no difference between groups in the first ET levels. In second ET levels while there was no difference between ischemia and pharmacological reperfusion group, it was significantly higher ($p<0.05$) ($p<0.01$) in these groups as compared to interventional reperfusion group. Third ET levels were found significantly higher ($p<0.02$) ($p<0.01$) in ischemia group than the other groups although there was no significant difference between pharmacological and interventional reperfusion groups. Although 1st, 2nd and 3rd ET levels ($p<0.01$) ($p<0.01$) increased significantly in ischemia group 2nd ET level was significantly higher ($p<0.05$) ($p<0.05$) than 1st and 3rd ones and also there was no significant difference between 1st and 3rd levels in pharmacological reperfusion group. In interventional reperfusion group, all ET levels decreased significantly ($p<0.01$) ($p<0.05$).

As a conclusion; ET levels increased progressively in ischemia group while decreasing in interventional reperfusion group. In pharmacological reperfusion group, ET level increased soon after reperfusion and significant decrease was observed at 7th hour plasma ET levels were found significantly higher in acute ischemic coronary events as compared to normal values in literature. A rapid decrease was observed in cases with successful reperfusion while it continues to increase in others.

8. KAYNAKLAR

- 1- Jones PH, Patsch J, Gotto AM. The biochemistry of blood lipid regulation and the assessment of lipid abnormalities. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). Hurst's the heart. 8th. Edition. London. Mc Graw-Hill, Inc. 1994; 973-87.
- 2- Ross R. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E (ed). Heart diseases. 4th. Edition. London. WB Saunders Company. 1992; 1106-22.
- 3- Clark T. Atherogenesis and thrombosis: Mechanism, pathogenesis and therapeutic implications. Am Heart J. 1992; 123: 1106-09.
- 4- Kannel WB, Thom TJ. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease. In: Schlant RC, Alexander RW (eds) Hurst's the heart. 8th edition. London. Mc. Graw-Hill Inc.. 1994; 185-97.
- 5- Rackley CE, Schlant RC. Prevention of coronary artery disease. In: Schlant RC, Alexander RV (eds). Hurst's the heart. 8th edition. London. Mc Graw-Hill Inc. 1994; 1205-18.
- 6- Şahin M, Alp N. Endotelinin klinik kardiyolojide yeri ve önemi. MN Kardiyoloji 1995; 2: 73-76.
- 7- Griendling KK, Alexander RW. Cellular biology of blood vessels. In. Schlant RC. Alexander RW (eds) Hurst's the heart 8th edition. London. Mc Graw-Hill Inc. 1994; 31-43.
- 8- Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonist: Roles in cardiovascular health and disease. Am Heart J. 1995; 130: 601-10.
- 9- Hirata Y. Endothelin peptides. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 1996; 5: 12-5.
- 10- Gültekin N, Yıldırım A, Özbayrakçı S, Küçükkoğlu S, Mutlu H. Endotelin sistemi. T. Klin Kardiyoloji. 1994; 7: 234-38.
- 11- Gök H. Klinik kardiyoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 88-108.
- 12- Handerson AH. Endothelium in kontrol Br Heart J. 1991; 32: 279-82.
- 13- Warren BJ (ed). The endothelium: An introduction to current research. New York. Wiley-Liss. 1990; 317-25.
- 14- Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. Circ Res. 1990; 66: 1561-68.

- 15- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989; 3: 2007-12.
- 16- Ignorro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res.* 1989; 65: 1-8.
- 17- Dinerman JL, Mehta JL. Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease: Insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16: 207-11.
- 18- Braunwald E, Sobel BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald (ed). *Heart disease.* 4th edition London: W.B. Saunders Company. 1992; 1163-75.
- 19- Yeung CA, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med.* 1991; 325: 155-56.
- 20- Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saubier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: Importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 1181-90.
- 21- Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation.* 1990; 81: 850-59.
- 22- Werns SW, Walton JA, Hsia HH, et al., Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287-94.
- 23- Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, et al. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1990; 81: 482-90.
- 24- Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation.* 1992; 85: 1390-97.
- 25- Maseri A, Chierchia S, Kaski JC. Mixed angina pectoris. *A J Cardiol.* 1985; 56: 30-3.
- 26- Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, et al. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation.* 1990; 82: 1402-8.
- 27- Stevenson LW, Fonarow GC. Endothelin and the vascular choir in heart failure. *JACC.* 1992; 20: 854-57.

- 28- Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1985; 248: 550-6.
- 29- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332: 411-15.
- 30- Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A. Sarafatoxin a novel vasoconstrictor peptide: Phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science.* 1988; 242: 268-72.
- 31- Kramer BK, Nishida M, Kelly RA, Smith TW. Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation.* 1992; 85: 350-4.
- 32- Kusumoto K, Awane Y, Fujiwara S, Watanabe T. Role of endogenous endothelin in extension of rabbit myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl 18): 5339-42.
- 33- Ferri C, Laurenti O, Bellini C, Faldetta MRC, Properzi G, et al. Circulating endothelin-1 level in lean non-insulin-dependent diabetic patients. *AJH.* 1995; 8: 40-7.
- 34- Zellers TM, McCormick J, Wu Y. Interaction among ET-1, endothelium-derived nitric oxide and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol.* 1994; 267: H 139-47.
- 35- Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Bühler FR. Endothelin-1 induced vasoconstriction in humans. *Circulation.* 1991; 83: 469-75.
- 36- Cry C, Kris RM. Desensitization of human endothelin-A receptor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22(Suppl 8) 511-14.
- 37- Warner TD, Schmidt HHHW, Murad F. Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cell: Selective effects of endothelin-3. *Am J Physiol.* 1992; 262: H 1600-5.
- 38- Gültekin N, Yalçın A, Özbayrakçı S, Küçüköğlu S, Mutlu H. Endothelin Sistemi. *T Klin Kardiyoloji.* 1994; 7: 234-38.
- 39- Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 1995; 91: 941-47.
- 39- Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JC. Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *JACC.* 1992; 20: 849-53.

- 40- Ryan US, Zhong R, Hayes BA, Visner G, Sauter ML. Regulation of endothelin-1 expression in normal and transfected endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl, 8) : S 38-41.
- 41- Yokokawa K, Kohno M, Yasunari K, Murakawa K-I, Takeda T. endothelin-3 regulates endothelin-1 production in cultured human endothelial cells. *Hypertension.* 1991; 18: 304-15.
- 42- Luscher TF, Demar BS, Boulanger C, et al. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptor. Part II. 1993; 11: 121-26.
- 43- Yokokawa K, Kohno M, Tahara H, Mandal AK, Yasunari K, et al. Effect of heparin on endothelin-1 production by cultured human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl 8): 546-48.
- 44- Gui G, Xu D, Emoto N, Yanagisawa M. Intracellular localization of membrane-bound endothelin-converting enzyme from rat lung. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl 8) S 53-56.
- 45- Corder R, Khan N, Anggard EE, Vane JR. Calcium ionophores inhibit the release of endothelin-1 from endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl 8) S 42-45.
- 46- Plumptre C, Champeney R, Ashby MS, Kuc RE, Davenport AP. Characterization of endothelin isoforms in human heart: Endothelin-2 demonstrated. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl 8): S26-28.
- 47- Richard V, Hogie M, Clozel M, Löffler BM, Thuillez C. In vivo evidence of an endothelin-induced vasopressor tone after inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation.* 1995; 91:771-75.
- 48- Teerlink JR, Breu V, Sprecher U, Clozel M, Clozel JP. Potent vasoconstriction mediated ETB receptors in canine coronary arteries. *Circ Res.* 1994; 105-14
- 49- Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol.* 1991; 113: 981-6
- 50- Kurokawa K, Yoshitomi K, Ikeda M, Uchida S, Naruse M, Imai M. Regulation of cortical collecting duct function: Effect of endothelin. *Am Heart J.* 1993; 125: 582-8.
- 51- Takenaka T, Forster H, Epstein M. Protein kinase C and calcium channel activation as determinants of renal vasoconstriction by angiotensin II and endothelin. *Circ Res.* 1993; 73: 743-50.

- 52- Khandoudi N, Ho J, Karmazyn M. Role of $\text{Na}^+ \text{H}^+$ exchange in mediating effects of endothelin-1 on normal and ischemic/reperfused hearts. *Circ Res.* 1994; 75: 362-78.
- 53- Simonson MS, Dunn MJ. Ca^{+2} signaling by distinct endothelin peptides in glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res.* 1991; 192: 148-56.
- 54- Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins: From receptors to medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 1993; 14: 54-60.
- 55- Karwatowska-Prokopczuk E, Wenmalm A. Effect of endothelin on coronary flow, mechanical performance, oxygen uptake, and formation of purines and on outflow of prostacyclin in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1990; 66: 46-54.
- 56- Battistini C, Chailier P, D'Orleans-Juste P, Briere N, Sirois P. Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides.* 1993; 14: 385-99.
- 57- Huang S, Simonson MS, Dunn MJ. Manidipine inhibits endothelin-1 induced (Ca^{+2})i signaling but potentiates endothelin's effect on c-fos and c-jun induction in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cells. *Am Heart J.* 1993; 125: 589-97.
- 58- Simonson MS, Jones JM, Dunn MJ. Differential regulation of fos and jun gene expression and AP-1 cis-element activity by endothelin isopeptides. *J Biol Chem.* 1992; 267: 8643-9.
- 59- Wang J, Morgan JP. Endothelin reverses the effects of acidosis on the intracellular Ca^{+2} transient and contractility in ferret myocardium. *Circ Res.* 1992; 71: 631-39.
- 60- Simonson MS, Wan S, Mene P, Dubyak GR, Kester M, et al. Endothelin stimulates phospholipase C, Na^+/H^+ exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest.* 1989; 83: 708-12.
- 61- Vincent R, Hogie M, Clozel M, Thuillez C. In vivo evidence of an endothelin-induced vasopressor tone after inhibition of nitric oxide synthesis in rat. *Circulation.* 1994; 90: 1-35.
- 62- Kourembanas, Mc Quillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest.* 1993; 92: 99-104.
- 63- Haynes WG, Waugh CJ, Dockrell MEC, Olverman HJ, Williams BC, Webb DJ. Modulators of calcium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22(Suppl): 5154-7.
- 64- Ku D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, et al. ECE-1: A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell.* 1994; 78: 473-85.

- 65- Ikura T, Sawamura T, Shiraki T, Hosokawa H, Kido T, et al. cDNA cloning and expression of bovine endothelin converting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 203:1417-22.
- 66- Shimada K, Takahashi M, Tanzawa K. Cloning and functional expression of endothelin converting enzyme from rat endothelial cells. *J Biol Chem.* 1994; 269: 18275-78.
- 67- Shimada K, Matsushima Y, Wakabayashi K, Takahashi M, Matsubara A, et al. Cloning and functional expression of human endothelin-converting enzyme cDNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 207: 807-12.
- 68- Yorimitsu K, Moroi K, Inagaki N, Saito T, Matsuda Y, et al. Cloning and sequence of a human endothelin converting enzyme in renal adenocarcinoma cells producing endothelin-2. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 208: 721-27.
- 69- Emoto N, Yanagisawa M. Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound, Phosphoramidon-sensitive Metalloprotease with asidic J Biol Chem 1995; 270: 15262-68.
- 70- Sakurai T, Goto K. Endothelins: Vascular actions and clinical implications. *Drugs.* 1993; 46: 795-805.
- 71- Donckier J, Stolerul, Hayashida W, Van Mechelen H, Galanti, L, et al. Role of endogenous endothelin-1 in experimental hypertension. *Circulation.* 1994; 90: 1-387.
- 72- Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, et al. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 15(Suppl 6): S 30-8.
- 73- Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, et al. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation.* 1993; 87 (Suppl v): V 36-44.
- 74- Miyauchi T, Yanagisawa M, Iida K, Ajisaka R, Suzuki N, et al. Age-and sex-related variation of plasma endothelin-1 concentration in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J.* 1992; 123: 1092-3.
- 75- Catelli De Carvalho MH, Nigro D, Scivoletto R, Barbeiro HV, A parecida de Oliveira M, et al. Comparison of the effect of endothelin on microvessels, and macrovessels in Goldblatt II and deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension.* 1990; 15(Suppl 1): 168-71.
- 76- Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 174: 613-15.

- 77- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990 s. *Nature*. 1993; 362: 468-69.
- 78- Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991; 325: 997-1001.
- 79- Winkles JA, Alberts GF, Brogi E, Libby P. Endothelin-1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and atherosclerotic human arteries. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 191: 1081-88.
- 80- van der Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994; 89: 36-44.
- 81- Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994; 90: 775-78.
- 82- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Mechanisms of disease: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part one). *N Engl J Med*. 1992; 326: 242-50.
- 83- Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation*. 1991; 84: 1420-25.
- 84- Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family: Local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin Sci*. 1993; 84: 485-500.
- 85- Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, Storer BL, Hart T, et al. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. *Circ Res*. 1994; 75: 190-97.
- 86- Salvati P, Chierchia S, Dho L, Ferrario RG, Parenti P, et al. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: Relation to the site of administration and to changes in regional flow. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 17: 1007-14.
- 87- Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelins to the extension of myocardial infarct size in rat. *Circ Res*. 1991; 69:370-77.
- 88- Grover GS, Dzwonczyk S, Parham CS. The endothelin receptor antagonist Ba-123 reduces infarct size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion. *J Cardiovasc Res*. 1993; 27: 1613-18.

- 89- Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1 year mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 89:1573-9.
- 90- Ray SG, Mc Murray JJ, Morton JJ, Dargie HJ. Circulating endothelin in acute ischemic syndromes. *Br Heart J*. 1992; 67: 383-6.
- 91- Lechleitner P, Genser N, Mair J, Artner-Dworzak E, Dienst LF, Puschendorf B. Endothelin-1 in patient with complicated and uncomplicated myocardial infarction. *Clin Invest*. 1992; 70: 1070-2.
- 92- Ohno M, Li W, Cheng C-P. Effects of endothelin-1 on left ventricular performance in conscious dogs: Assessment by pressure-volume analysis. *Circulation*. 1994; 90: 1-16.
- 93- Galron R, Kloog Y, Bdolah A, Sokolovsky M. Functional endothelin sarafatoxin receptors in rat heart myocytes: Structure activity relationships and receptors subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 936-43.
- 94- Moe GW, Ferrazzi S, Naik G, Howard RJ. Endothelin in heart failure: Temporal evolution, source of production and interaction with atrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1994; 90: I-126.
- 95- Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunse S, Kastrup J. Plasma endothelin-1 in chronic heart failure: A predictor of cardiac death? *Circulation*. 1994; 90: I-379.
- 96- Teerlink JR, Hess P, Clozel M, Clozel JP, Hoffman F. Role of endothelin in conscious rats with chronic heart failure. *Circulation*. 1994; 90: I-269.
- 97- Love MP, Haynes WG, Webb DJ, Mc Murray JJV. Anti-endothelin therapy is of potential benefit in heart failure. *Circulation*. 1994; 90: I-293.
- 98- Clavell AL, Mattingly MM, Nir A, Aarhus LL, Heublein DM, Burnett JC Jr. Angiotensin converting enzyme inhibition modulates circulating and tissue endothelin activity in experimental heart failure. *Circulation*. 1994; 90: 1-452.
- 99- Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H. Endothelin production in pulmonary circulation of patient with mitral stenosis. *Circulation*. 1994; 90: I-172.
- 100- Goerre S, Wenk M; Bartsch P, Lüscher TF, Niroomand F, et al. Endothelin-1 pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation*. 1995; 91: 359-64.
- 101- Oğuz A, Uluoğlu C, Kılınç M, Ercan ZS. Endotelin peptidlerin kardiyovasküler, renal ve solunum sistemi üzerine etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1995; 15: 297-302.

- 102- Di Carlo VS, Chen S-J, Chen Y-F, Yano M, Oparil S. Chronic blockade of endothelin-A receptors with BQ-123 prevents hypoxia induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rat. *Circulation*. 1994; 90: 1-6.
- 103- Vincent JA, Ross RD, Kassab J, Hsu JM, Pinsky WW. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1204-7.
- 104- Karam H, Heudes D, Hess P, Basset A, Clozel J-P, Clozel M. Role of endothelin in cardiac remodeling in DOCA hypertensive rats. *Circulation*. 1994; 90: I. 126.
- 105- Douglas SA, Loudon C, Ohlstein EH. Effect of acute and chronic administration of the endothelin receptor antagonists BQ-123 and SB 209670 on neointima. *Circulation*. 1994; 90: I-297.
- 106- Miller WL, Caverio PG, Aarhus LL, Heublein DM, Burnett JC. Endothelin-mediated cardiorenal hemodynamic and neuroendocrine effects are attenuated by nitroglycerin in vivo. *AJH*. 1993; 6: 156-63.
- 107- Villanueva FS, McCabe D, Nemet EJ, Fallon M. Does ischemic preconditioning effect alter risk area size? *J Am Coll Cardiol*. 1994; 1-A: 221A
- 108- Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, et al. Prodromal angina limits infarct size: A role of ischemic preconditioning. *Circulation*. 1995; 91: 291-7.
- 109- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124-36.
- 110- Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA: Myocardial protection is lost before contractil function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol*. 1991; 260: H796-804.
- 111- Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res*. 1990; 66: 913-31.
- 112- Lui GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation*. 1991; 84: 350-56.
- 113- Kitakaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Inoue M, Kamada T. Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5' nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation*. 1993; 87: 208-15.

- 114- Kloner RA, Ganote CA, Jennings B. The no reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974; 54: 1496-508.
- 115- Roberts R, Morris D, Pratt CM, Alexander RW. Pathophysiology, recognition and treatment of acute myocardial infarction and its complications. In: Schland RC, Alexander RW, (eds), *Hurst' the heart.* 8th edition London. Mc Graw-Hill, Inc. 1994: 1107-12.
- 116- Heyndrickx GR, Amano J, Patrick TA, Manders WT, Rogers GG, et al. Effects of coronary artery reperfusion on regional myocardial blood flow and function in conscious baboons. *Circulation.* 1985; 71: 1029-37.
- 117- Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: Documentation of the no reflow phenomenon with Positron Emmision Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16: 695-704.
- 118- Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acut myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1996; 17: 344-53.
- 119- Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation.* 1990; 83: 1076-83.
- 120- Bolli R, Zhu WX, Thornby JI, O'Neil PG, Roberts R. Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1988; 254: H 102-14.
- 121- Triana JF, Li XY, Jamaluddin U, Thornby JI, Bolli R. Postischemic myocardial stunning: Identification of major differences between the open-chest and conscious dog and evaluation of the oxygen radical hypothesis in the conscious dog. *Circ Res.* 1991; 69: 731-47.
- 122- Rahimtoola SH. Definition of left ventricular dysfunction or hibernation. In: Ferrari R, Harris. P. (eds). *Stunning and hibernation in the heart.* Venice. Canal Press. 1995; 62-6.
- 123- Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. *Clin Res.* 1987; 35: 13.
- 124- Laffel GL, Braunwald E. Trombolytic therapy. A new strategy for treatment of acute myocardial infarction *N Engl J Med.* 1984; 311: 710-15.
- 125- Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. In: Braunwald (ed). *Heart disease.* 4th edition. London. WB Saunders Company. 1992; 1223-39.
- 126- De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980; 303: 897-902.

- 127- De Feyter PJ, Van Eenige MJ, van der Wall EF, Bezemer PD, van Engelen CL et al. Effect of spontaneous and streptokinase-induced recanalization on Left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*. 1983; 67: 1039-44.
- 128- van der Laarse A, van Leeuwen FT, Krul R, et al. The size of infarction as judged enzymatically in 1974 patients with acute myocardial infarction. Relation with symptomatology, infarct localization and type of infarction. *Int J Cardiol*. 1988; 19: 191-98.
- 129- ISIS-2 Collaborative group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2:49-55.
- 130- Roberts R, Kleiman N (eds). *The open artery: Respectives on coronary reperfusion in acute myocardial infarction*. Hamilton, Ontario. Decker Periodicals. 1992.
- 131- de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, van Donburg R, et al. Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 324-33.
- 132- Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Bashover TT, Ryan C, et al. Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation*. 1990; 82 (Suppl): II-88-II-95.
- 133- King SB, Douglas JS. Indications for percutaneous transluminal coronary angioplasty and atherectomy. in: Schland RC, Alexander RW, (eds). *Hurst' the heart*. 8th edition. London: Mc Graw-Hill, Inc. 1994: 1339-43.
- 134- Rupprecht HJ, Brennecke R, Koitmeyer M, Bernhard G, Erbel R, et al. Short-and long-term out-come after PTCA in patients with stable and unstable angina. *Eur Heart J*. 1990; 11: 964-73.
- 135- Thérout P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. in: Schland RC, Alexander RW (eds). *Hurst' the heart*. 8th edition. London: Mc Graw-Hill, Inc. 1994: 1083-102.
- 136- AIMS trial study group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinic trial. *Lancet* 1988; i: 545-49.
- 137- SWIFT trial study group: SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1991; 302: 555-60.

- 138- Howell JF. Present state of coronary artery revascularization. In: Oto A, (ed). Current practice of cardiology. Ankara: Fatura Media Services, Inc. 1991; 205-14.
- 139- Ezra D, Goldstein RE, Czaja JF, Feuerstein 62. Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs. *Am J Physiol*. 1989; 257: H 339-43.
- 140- Forman MB, Virmani R. Pathogenesis and modification of myocardial reperfusion injury. In: Gersh BJ, Rahimtoola SH. (eds). *Acute myocardial infarction*. New York: Elsevier Science Publishing. 1991; 349-70.
- 141- Ambrasio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation*. 1989; 80: 1846-61.
- 142- Valesco CE, Turner M, Inagami T, Atkinson JB, Virmani R, et al. Reperfusion enhances the local release of endothelin after regional myocardial ischemia. *Am Heart J*. 1994; 124: 441-51.
- 143- Kourembanas S, Marsden PA, Mc Quillan LP, Fuller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin invest* 1991; 88: 1054-7.
- 144- Rubanyi GM, Luisi A, Johns A. Phorbol dibutyrate stimulates the release of diffusible endothelium derived vasoconstrictor factor(s) from canine femoral arteries. *Circ Res*. 1991; 68: 1527-31.
- 145- Dreyer WJ, Michael LH, West MS, Smith CW, Rothlein R, et al. Neutrophil accumulation in ischemic myocardium: Insights into time course, distribution and mechanism of localization during early reperfusion. *Circulation*. 1991; 84: 400-11.
- 146- Jurlander B, Cleinmensen P, Ohman EM, Christenson R, Wagner GS, Grande P. Non-invasive markers of coronary reperfusion in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1996; 17: 333-35.
- 147- Enar R, Baltay A, Yazıcıoğlu N. Streptokinaz uygulanan akut myokard infarktüsülü hastalarda klinik reperfüzyon kriterlerinin değerlendirilmesi. *T Klin Kardioloji*. 1994; 7: 144-47.
- 148- Feigenbaum H. *Echocardiography*. London. Lea and Febiger. 1994; 134-73.
- 149- Baim DS, Grossman W. Percutaneous approach, including transseptal catheterization and left ventricular puncture. In: Grossman W, Baim DS (eds). *Cardiac catheterization, angiography and intervention*. Lea and Febiger Malvern. 1991: 69.

- 150- Fifer MA, Grossman W. Measurement of ventricular volumes, ejection fraction, mass, wall stress and regional wall motion. In: Grossman W, Baim DS (eds). Cardiac catheterization, angiography and intervention. Malvern. Lea and Febiger. 1991; 300-18.
- 151- Douglas JS, King SB. Techniques of percutaneous transluminal angioplasty and atherectomy of the coronary arteries. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). Hurst's the heart 8th edition. London. Mc. Graw-Hill Inc. 1994: 1345-56.
- 152- Hartter E, Woloszczuk W. Radioimmunoassay of endothelin. Lancet. 1989; 1: 909.
- 153- Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. Am Heart J. 1993; 125: 667-71.
- 154- Yasuda M, Kohno M, Tahara A, Itagane H, Toda R, et al. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic disease. Am Heart J. 1990; 119: 801-6.
- 155- Stewart DJ, Subag G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin in the early hours of acute myocardial infarction. JACC. 1991; 18: 38-43.
- 156- Karter Y, Yıldırım A, Demir G, Sipahioğlu F, Öztürk EO, Miyokard infarktüsünde serum endothelin düzeyi. Türk Kardiyol Dm Arş. 1995; 23: 375-79.
- 157- 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: 53-4.
- 158- Tonnessen T, Naess PA, Kirkeboen KA, Offstad J, Ilebakk A, Christensen G. Endothelin is released from the porcine coronary circulation after short-term ischemia. J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 22 (Suppl. 8). S 313-16.
- 159- Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. Circulation. 1989; 80: 1-9.
- 160- Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction: The case for a distinction. Circulation. 1990; 81: 1983-91.
- 161- Zeiher AM, Schachinger V, Weitzel SH, Wollschlaenger H, Just H. Intracoronary thrombus formation causes focal vasoconstriction of epicardial arteries in patients with coronary artery disease. Circulation. 1991; 83: 1519-25.
- 162- Dohi Y, Hahn AWA, Boulanger CM, Bühler FR, Lüscher TF. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. Hypertension. 1992; 19: 131-37.
- 163- Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH, Edwards WD, Wei C-M, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. Circulation. 1993; 88: 2923-28.

- 164- Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*. 1989; 80: 198-205.
- 165- Ona K, Tsujimoto G, Sakamoto A, Eto K, Masaki T, et al. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature*. 1994; 370: 301-4.
- 166- Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholin and thrombin in primates. *Circ Res*. 1986; 58: 783-89.
- 167- Mc Lenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilatation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation*. 1991; 84: 1273-78.



T.C. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ