

ENDOKRİN BİR ORGAN OLARAK ENDOTEL VE ENDOTELİNİN HİPERTANSİYONDAKİ ROLÜ

Endothelium as an endocrine organ and role of endothelin in hypertension

Edip TORUN¹, Fahri BAYRAM²

Özet: Endotel tüm damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir squamoz epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vazokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır. Dinamik bir doku olan endotel; vazoaaktif maddelerin sekresyonunda ve düzenlenmesinde, vasküler düz kasların kontraksiyon ve gevşemesinde, koagülasyonun düzenlenmesinde, lökosit adezyonunda, solid ve sıvı maddelerin transvasküler difüzyonunda bir bariyer olarak görev alır. Endotel; kan hücrelerinin adezyonunu inhibe ederek, damarları dilate ederek ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe ederek vasküler koruyucu etki gösterir. Hastalık durumunda endotel disfonksiyonu vazokonstriksiyona, platelet ve monosit adezyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açarak aterosklerotik vasküler hastalığa ve hipertansiyona yol açar. Hayvan deneylerinde endotelin-1 antagonistlerin hipertansiflerde kan basıncını düşürdüğü ve konjestif kalp yetmezliğinde yararlı klinik etkiler gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endotel, Endotelin, Hipertansiyon

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir squamoz epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır (1). Son yapılan çalışmalarda başta ateroskleroz olmak

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları. Dr.¹, Prof.Dr.².

Geliş tarihi: 27 Haziran 2003

Abstract: Endothelium consists of simple squamous epithelium that lines the lumen of all blood vessels. It plays an important role in vascular homeostasis by synthesizing and releasing a number of substances. In addition, this dynamic tissue performs many other active functions, such as the secretion and modification of vasoactive substances and the contraction and relaxation of vascular smooth muscle, the regulation of coagulation, leukocyte adhesion and also serves as a barrier to the transvascular diffusion of liquids and solutes. Therefore, endothelial system can be regarded as an endocrine organ. The endothelium exerts vascular protective effects as it prevents adhesion of blood cells, dilates the vasculature and inhibits vascular smooth muscle proliferation. In disease states, however, endothelial dysfunction mediates vasoconstriction, adhesion of platelets and monocytes and proliferation of vascular smooth muscle cells, all events known to contribute to atherosclerotic vascular diseases and hypertension. Experimental study suggests that endothelin-1 antagonists are effective in lowering blood pressure in hypertensives, and also exert beneficial clinical and haemodynamic effects in patients with congestive heart failure.

Key Words: Endothelin, Endothelium, Hypertension

üzere bir çok hastalıkta endotelin rolü ortaya çıktıkça “endotel ateroskleroza karşı birinci derecede (en önemli) savunma sistemidir” denmektedir. Normal endotel kan akımına karşı hem trombozistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar. Endotel hücreleri morfolojik yapıları ve stratejik-anatomik pozisyonları dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (platelet, monosit, enzimler, hormonlar v.d) selektif “permeable” bir bariyer oluşturur

(2,3). Bunun için endotel hücreleri luminal yüzeyde dolaşım için nonadheziv bir yapıda bulunmalıdır. Bu görevi yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlemesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynar (4).

Endotel hücresinin fonksiyonları

Endotel hücresinin başlıca fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir;

1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluştururlar.
2. Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey vazifesi görürler.
3. Çeşitli vazoaktif maddeler yaparlar.
4. Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenlerler.
5. Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar.
6. İnflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynar.
7. Metabolik aktivitesi vardır (lipid oksidasyonundaki rolü).

Endotelin birçok hastalığıdaki önemi 1980'de Furchgott ve Zawadzki'nin endotel kaynaklı bir vazodilatatör faktör olduğunu keşfetmesiyle anlaşıldı (5). Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ismindeki bu faktörün daha sonraları nitrik oksit (NO) olduğu gösterildi (6). Normalde vasküler tonusun sağlanması için belli bir seviyede gevşetici ve kontrakte edici faktörler endotelden devamlı olarak salgılanır. Bunun yanında endotel hücreler nörotransmitterler, hormonlar, stres gibi nörolojik stimuluslarla aktive edilerek daha fazla salgı yapması sağlanır. Bir endokrin organ olan endotel hücreleri; 70 kg'lık bir insanda 6 tenis kortu büyüklüğünde bir alan kaplar. 5 normal kalp büyüklüğünde kitleye sahiptir. Total 1800 gr ağırlığındadır (karaciğerden büyük). Total endotel hücre sayısı 1 trilyondur.

Endotelden salgılanan başlıca maddeler Tablo I'de görülmektedir (4,7). Endotel disfonksiyonu ile ilgili bozukluklar Tablo II'de görülmektedir (2,3,8,9).

Tablo I. Endotel hücrelerinden salgılanan madde-

1- Vasokonstriktörler	
• Angiotensin converting enzim (ACE)	
• Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3)	
• Angiotensin II	
• Tromboksan A ₂	
• Asetil kolin, araşidonik asit, PGH ₂ , trombin, nikotin	
2- Vasodilatatörler	
• Nitrikoksit (NO=EDRF)	
• Adrenomedüllin	
• Endotelium derived hiperpolarizing faktörler	
• Prostatiklin (PGI ₂)	
• Bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamin, substance P	
3- Antitrombotik (homeostaz) maddeler	
• Trombomodülün	
• Doku plazminojen aktivatör (t-PA)	
• Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1)	
4- Büyüme modülatör / mediatörleri	
a) Büyüme promotörleri	b) Büyüme inhibitörleri
• PDGF	• Heparin sülfat
• Basic FGF	• TGF-β
• IGF-1	• NO
• IL-1	• Bradikinin
• Endotelin	• Prostatiklin
• AII	
5- İnflamatuar mediatörler	
Adezyon molekülleri;	
• Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM)	
• İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM)	
• Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)	
Antijenler ;	
• Major histokompatibilite kompleks 2 (MHCII)	

Tablo II. Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar

- Ateroskleroz
- Kalp yetmezliği
- Posttransplantasyon (koroner) reperfüzyon
- Hipertansiyon
- Hiperkolesterolemi
- Sigara içimi ve pasif içicilik
- İnsülin rezistans sendromları / DM
- Kadında hormonal durum
- Nörofizyolojik durumlar
- Genetik yatkınlık
 - Hiperhomosisteinemi
 - Familial hiperkolesterolemi
 - ACE genotipi

Tablo III. Plasma endotelin-1 seviyesinin yüksek olduğu durumlar

- Hipertansiyon
- Ateroskleroz
- Astma
- Akut böbrek yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon
- Beyin travması
- Serebral vazospazm
- Konjestif kalp yetmezliği
- Hiperkolesterolemi (growth faktör miktarını artırarak)

ENDOTELİNLER

Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımda çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/pikomolar) bulunur (10,11). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından idendiğiye edilmiştir (12). Üç farklı endotelin geni tarafından (farklı kromozomlarla) kodlanmaktadır; Endotelin-1 (ET-1), Endotelin-2 (ET-2), Endotelin-3 ET-3 (7). Preproendotelin önce Big endoteline (inaktif prekürsör) dönüşür. Endotelin converting

enzim (ECE-1) big endotelini endoteline çevirir. Dolaşımdaki ET-1 çok kısa yarı ömürlüdür (4-7 dakika). Plazma, akciğer ve böbrekte endopeptidazlar tarafından parçalanır. Preproendotelin mRNA'nın yarı ömrü ise 15 dakikadır, bunun için vazomotor tonusun ayarlamasında hızlı ET yapımı sağlanır. ET-2 ise esas olarak böbrek ve barsakta, ET-3 ise nöronal hücrelerde ve beyinde yapılır (7).

Endotelin hidrofilik olduğundan plazma membranını geçemez. Etkisini spesifik reseptörleri vasıtası ile gösterir. Başlıca iki reseptörü vardır. Endotelin A (ET-A) ve endotelin B (ET-B). Vasküler düz kas hücreleri ile her iki reseptörde vazokonstriksiyonda rol oynar. Vasküler endotel hücrelerinde ET-B ile NO ve PGI₂ salgılanmasında rol oynayarak vazodilatasyona yol açar (13). ET-A; ET-1 ve ET-2'ye yüksek affinite gösterirken ET-3'e affinitesi çok düşüktür. ET-B ise her üçünde de eşit affinite gösterir.

Endotelin mRNA ekspresyonu çeşitli faktörlerle stimule edilir. Başlıcaları: kan basıncı artışı, LDL-kolesterol, trombin, TGF- β , interlökin-1, epinefrin, AVP, anjiyotensin II dir (3,14). ET-1 vazokonstriktör fonksiyonu yanında her iki reseptörü aracılığı ile mitogeneze önemli bir mediatördür, aynı zamanda damar düz kas proliferasyonunda rol oynayarak vasküler yeniden yapılanmada da etkisi vardır (15). Bunun yanında lökosit adezyonunda ve monosit kemotaksisinde de etkili olarak aterosklerotik süreçlere de yol açar (16). ET-1 doza bağımlı olarak renin yapımını inhibe ederken, adrenal zona glomerulosadan direkt etkisiyle aldosteron yapımını ve adrenal korteks büyümesini stimule eder (17). Plasma endotelin seviyesinin yüksek olduğu başlıca durumlar tablo-III'de görülmektedir.

HİPERTANSİYONDA ET-1' İN ROLÜ

Endotelin-1 seviyeleri hipertansiflerde genellikle normaldir. Ancak tuz- duyarlı (salt-sensitif) HT'da, şiddetli hipertansif hastalarda ve hipertansif siyahılarda endotelin plazma seviyesi yüksektir. Ancak, son yapılan çalışmalarda plazma ET-1

seviyesi aynı seviyedeki hipertansif beyazlarda ve zencilerde aynı bulunmuştur (10,18,19). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada damarlarda vazokonstriktör cevabın arttığı, bunun nedenininde ET-1 seviyesinin artışı gösterilmiştir (20). Orta ve ağır hipertansif hastalarda küçük arter endotelinde preproET-1 mRNA ekskresyonu belirgin olarak artmıştır (21). Bu durum hipertansiyonda küçük arterlerdeki hipertrofik yeniden yapılanmada ve dolayısıyla kan basıncı yüksekliğinde ET-1'in rol oynadığını göstermektedir. Aynı şekilde hipertansif ve aterosklerotik kişilerde internal mamary arter mediasında immünreaktif endotelin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (22). Bir çalışmada tuzduyarlı hipertansiflerde genellikle plazma renin aktivitesinin daha düşük olduğu ve bunlara sodyum yüklemesi yapıldığında plazma katekolamin seviyesi ile birlikte abartılı endotelin artışı cevabı alındığı görülmüştür (23). Bu durumda sempatik sistem, sodyum sensitivitesi, endotelin cevabı ve kan basıncı yüksekliği arasında bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Özet olarak şiddetli-yüksek hipertansiyonda ve tuzduyarlı hipertansiyonda endotelin sistem aktivasyonu önemlidir (11). Kronik böbrek yetmezliği, feokromositomada ve hamilelikteki hipertansiyonda, eritropoietin ve siklosporine bağlı hipertansiyonda olduğu gibi.

Bazı çalışmalarda esansiyel hipertansiyonda ET-1'in yüksek olduğu bulunurken bazılarında da normal olduğu bildirilmiştir (11,24,25). Bu farklılığın açıklamalarından biri farklı çalışma yöntemlerinin kullanılması sonucunda big ET-1 ile farklı çapraz reaksiyonlar olabilir (18). Yapılan çalışmalardan birinde endotelin seviyesinin genç, tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonlu kişilerde hedef organ hasarı gelişmeden dahi arttığı bulunmuş, aynı zamanda dolaşımdaki artan immünreaktif ET seviyesinin yüksek kan basıncı gelişmesinde erken dönemde belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir (26).

Schiffirin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spontan hipertansif ratlarda endotelin-1 gen ekspresyonunun artmadığı ve ET-1'in vasküler hipertrofi belirleyicisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak DOCA-tuz yüklenmesiyle (spontan

hipertansiyona) malign hipertansiyonla birlikte damarlarda vasküler hipertrofi ve ET-1'in aşırı yapımı ortaya çıkmıştır (27). ET-A ve ET-B reseptör antagonisti bosentanın verildiği spontan hipertansif ratlarda kan basıncı artmamış, bunun yanında DOCA-tuz hipertansif ratlarda ve DOCA-tuz spontan hipertansif ratlarda kan basıncında düşme görülmüştür (24). Bu iki çalışma akselereşiddetli hipertansiyon tedavisinde endotelin-1 antagonistlerinin etkili rol oynayabileceğini gösterir.

Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışmanın sonucu olarak şu söylenebilir; ET-1 ekspresyonunun artışı şiddetli-ağır hipertansiyonlarda görülebilir, ancak ET-1'in dolaşımdaki seviyesi lokal vasküler ET-1 aktivitesini yansıtmaz. Kontrol altında olmayan (tedavi almayan) hipertansiyonlu siyah popülasyonda tedavi öncesi belirgin yüksek olan kan basıncının çeşitli tedavilerle (kalsiyum kanal blokörü, ACEİ, diüretik veya kombinasyon tedavisi) kontrol altına alınması neticesinde ET-1 konsantrasyonunda belirgin düşme gözlenmiştir. Bu düşüşte; yaş, cins, hipertansiyonun etyolojik sebebi ve ET-1 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmalarda hipertansif siyah popülasyonun seçilmesinin sebepleri; bu grupta hipertansiyon prevalansı ve şiddetinin daha yüksek olması, komplikasyonlara daha sık rastlanması ve hipertansiyonun tedaviye daha dirençli olmasıdır. Örneğin Ca kanal blokörlerine ACEİ'den daha iyi cevap verirler (28).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotelin reseptörlerinin blokajı ile (non-selektif ET-A, ET-B blokajı). ET-1 seviyelerinin düşmesi yanında bu hastalarda endotel bağımlı vazodilatatör fonksiyonlarda da düzelme görülmüştür (25).

Tedavide endotelin-1 reseptör antagonistleri

Endotelinlerin hipertansiyon fizyopatolojisinde rolü ortaya çıktıktan sonra bir çok çeşitli antagonistler hayvanlarda denenmiş ve denenmektedir. Denenen ET reseptör antagonistleri iki gruba ayrılabilir.

1) Selektif antagonistler (ET-A ve ET-B'ye karşı)

2) Nonselektif (hem ET-A ve ET-B'ye karşı)

ET reseptör antagonistlerinden en çok bilineni ve

çalışma yapılına nonselektif reseptör antagonisti olan bosentandır. Hipertansiyon dışında subaraknoid kanama, konjestif kalp yetmezliği ve akut siklosporin nefrotoksisitesinde de denenmektedir. Bu grup ilaçların kullanıma girmesi hipertansiyonun kontrol altına alınması yanında hedef-organ hasarı açısından olumlu etkisi de gösterilebilmesi beklenmelidir (29,30).

KAYNAKLAR

1. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions on the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-36.
2. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995;333:251-253.
3. Lüscher TF. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ishcemia* 7,1995 (suppl:1): 515-520.
4. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension*. 2001;37:1047-1052.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:273-276.
6. Furchgott RF. The Discovery of Endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J Am Med Assn*. 1996;276:1186-1188.
7. Inoue A, Yanagisawa M., Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-2867.
8. American Heart Association. AHA special report. Cardiovascular diseases and stroke in African-American and other racial minorities in United States. *Circulation* 1991;83:1462-1480.
9. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*. 1994;46:325-415.
10. Schneider M; Hilgers KF, Arnfried U, et al. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13:579-585.
11. Scheider MP, Hilgers KF, Klingbeil AU, John S, Veelken R, Schneider RE. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13:579-585.
12. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415.
13. Seo B, Omear BS, Siebenmann R, Von Segersen L, Luscher TF. Both ET-A ve ET-B receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessel. *Circulation* 1994;89:1203-1208 .
14. Cardillo C, Kilocyne CM, Cannon RO, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1483-1488.
15. Gomez-Garre D, Guerra M, Gonzales E; et al. Agregation of human polymorphonuclear leucocytes by endothelin: role of platelet activating factor. *Eur J Pharmacol* 1992;224:167-172.
16. Rossi GP, Albertin G, Bellini A, et al. Gene expresion, localization and characterization of endothelin A and B receptors in human adrenal cortex. *J Clin Invest* 1992;94:1226-1234.
17. Schiffrin EL. Role of Endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertension* 2001;14:83-89.
18. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial difference in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996;8:652-655
19. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclav M, Cannon RoIII, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:753-758.
20. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in endothelium of resistance arteries in severe human essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15:57-63.

21. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries at vivo. *Circulation* 1999;99:1147-1155
22. Elijovich F, Laffer CL, Gavras H, Bresnakan MR, Schiffrin EL: Regulation of plasma endothelin by salt in salt –sensitive hypertension. *Circularion* 2001;103:263-268
23. Deedwania PC. Endotelium: A new target for cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:67-70
24. Ergul S, Ergul A, Hudson JA, at all. The effect of regulation of high blood pressure on plasma endothelin-1 levels in blacks with hypertension. *Am J Hypertension*. 1998;11:1381-1385
25. Moreau P. Endothelin in hypertension. A role for receptor antagonists? *Cardiovascular Research* 1998;39:534-542
26. Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS, Sventek P, Touyz RM. Deoxycorticosterone acetate plus salt induce overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995;25:699-703
27. Schiffrin EL, Sventek P, Li JS, Turgeon A, Reudelhuber T. Antihypertensive effect of an endothelin receptor antagonist in DOCA-salt spontaneously hypertensive rats *Br J Pharmacol* 1995;115:1377-1381
28. Cardillo C, Campia U, Kilcoyne CM, Bryant MB, Julia AP. Improved Endothelium dependent vasodilation after blockade of Endothelin receptors in patients with essential hypertension. *Circulation* 2002;105:452-456
29. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-138
30. Knowles RG, Moncada. Nitric oxide synthesis in mammals. *Biochemical Journal* 1994;90:35-41