

Hipertansiyon ve Endotele-Bağımlı Cevaplar

Meral TUNCER (*)

Özet: Çeşitli maddelerin izole arterlerde oluşturduğu gevşemelerde damar endotelinin rolü vardır. Bu maddelerin prototipi asetilkolin'dir. Endotelden saliverilen ve damar düz kasını gevşeten madde(ler)'nin yapısı henüz belli değildir. Kanda bulunan birtakım maddeler endotele bağımlı gevşemeler oluşturdukları için kan damarlarının çapının lokal olarak düzenlenmesine katkıda bulunabilirler. Endotel hücrelerinden aynı zamanda vazokonstriktör bazı maddeler de saliverilebilmektedir. Kanda normal ve patolojik koşullarda mevcut olan çeşitli maddelerin güçlü endotele bağımlı cevaplar oluşturması, bu gibi cevapların sağlıkta ve hastalıkta bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Anormal endotele bağımlı cevaplar hipertansiyonda periferik rezistansın artmasına katkıda bulunabileceği gibi bu hastalık sırasında oluşan kardiyovasküler komplikasyonların meydana gelmesine de katkıda bulunabilir. Bu derlemede hipertansif kan damarlarında çeşitli maddelerin neden olduğu endotele-bağımlı cevaplardaki değişiklikler ve hipertansif hastalığın karakteristiği olan vasküler cevaplılığın artmasına katkıda bulunan anormal cevaplar tartışılmaktadır.

HYPERTENSION AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT RESPONSES

Summary: The vascular endothelium plays an obligatory role in relaxations of isolated arteries evoked by a number of substances of which acetylcholine is the prototype. Endothelium-dependent relaxations are caused by the release from the endothelial cells of a yet unidentified powerful relaxing substance(s). Since substances present in the blood can evoke endothelium-dependent relaxation, they may contribute to the local regulation of the diameter of blood vessels. Endothelial cells can also release vasoconstrictor substances. The finding that a number of substances that are present in the blood under normal or pathological conditions cause potent endothelium-dependent responses, implies that such responses may play a

Başvuru Tarihi: 19.6.1989

Kabul Tarihi: 28.8.1989

(*) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı.

role in health and disease. Abnormal endothelium-dependent responses could contribute to the increased peripheral resistance characteristic of hypertension and to the development of cardiovascular complications occurring during the disease. This review discusses alterations in endothelium-dependent responses already observed in hypertensive blood vessels as well as responses to blood borne substances, abnormalities of which could contribute to the increased vascular responsive characteristic of the disease.

Keywords: *Vascular endothelium, acetylcholine, endothelium-dependent relaxation, endothelium-dependent contraction, endothelium-derived relaxing factor, endothelium-derived constrictor factor, hypertension.*

GİRİŞ:

İlk defa Furchgott ve Zawadzki (1) izole tavşan aortasında asetilkolin (ACh)'in gevşeme oluşturduğunu, ancak bu gevşemenin endotel tabakasının varlığına bağlı olduğunu, eğer endotel uzaklaştırılırsa, ACh'in bir gevşemeye neden olmadığını bildirdiler. Daha sonraları farklı memeli türlerinin (insan da dahil) ve daha aşağı sınıf vertebralıların (2, 3) çeşitli kan damarlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. ACh'in neden olduğu endotele bağımlı gevşemeler endotel hücrelerindeki muskarinik reseptörlerin aktivasyonuna ve bunu takiben çok labil bir maddenin açığa çıkmasına bağlıdır (4, 5). Endotelden salıverilen gevşetici faktör veya faktörler (EDRF's)'in tam olarak kimyasal yapısı aydınlatılamamıştır. Superoksid anyonları ve çeşitli antioksidanlar EDRF'yi yıkmaktadır. EDRF'nin salıverilmesi için sitoplazma Ca^{+2} konsantrasyonunun artması gerekir. ACh'in açığa çıkardığı EDRF, muhtemelen Na^+ , K^+ -ATPaz'ı aktive etmek suretiyle vasküler düz kasın hiperpolarizasyonuna neden olur (6) ve siklik guanozin monofosfat (sGMP) oluşumunu aktive eder (7).

Her iki etki de kolinerjik transmitter'in neden olduğu gevşemeyi açıklayabilir. Diğer birçok madde de, EDRF salıverilmesine neden olabilmektedir (8). Na^+ , K^+ -ATPaz üzerinden etkili olan faktör EDRF₁, sGMP aracılığıyla gevşeme oluşturan gevşetici faktör ise, EDRF₂ olabilir denmekte ve sonuncusunun daha önce nitrik oksid (NO) olduğu bildirilen EDRF (9) ile aynı olabileceği bildirilmektedir (10).

Endotel hücreleri birtakım vazokonstriktör maddeler (EDCF's) de sentezlemekte ve çeşitli stimuluslara ve maddelere cevap olarak salıverilmektedir (11-14). Son zamanlarda endotel hücre kültürlerinden peptid yapısında vazokonstriktör bir madde izole edilmiş ve endotelin olarak adlandırılmıştır (15). Siklooksijenaz inhibitörlerinin endotelin'e bağlı kontraksiyon cevabını etkilemeyişi açısından EDCF₁ olarak tanımlanan faktörün endotelin olabileceği ve EDCF₂ olarak tanımlanan faktörün de superoksid anyonu olabileceği ileri sürülmektedir (16).

Deneysel hipertansiyonda damar endotelinde ve subendotelial tabakada morfolojik değişiklikler oluşmaktadır.

Aynı zamanda kan elemanlarının endotel tabakasına tutunması olayı artmıştır. Endoteldeki bu morfolojik değişiklikler, hipertansiyonda damar endotelinin fonksiyonel değişiklikleri ile birlikte olabilir veya fonksiyonel değişiklikleri yansıtabilir. Bu değişikliklerin bazılarının veya hepsinin primer mi, sekonder mi olup olmadığı bilinmemektedir.

Hipertansif hayvanların kan damarlarının veya damar yataklarının vazokonstriktör maddelere verdiği cevaplar normotensiflerinkine göre daha fazladır, halbuki vazodilatör maddelere verdiği cevaplar normotensiflerinkine göre daha azdır (17). Bazı hayvan hipertansiyon modellerinde, sistolik arter basıncı ile çeşitli agonistlerin oluşturduğu maksimum vazokonstriktör cevap arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Aynı zamanda, serotonin (5-HT) gibi bazı vazokonstriktör maddelere sensitivitenin ve maksimum cevabın, yaşlanmaya paralel olarak arttığı; hipertansif kan damarlarında bu artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (18). Hipertansif kan damarlarının cevaplılığındaki bu değişiklikler açısından hipertansiyonda endotele-bağımlı cevapları değerlendirmek önemlidir.

I. Endotele-bağımlı gevşeme cevapları:

Akut hipertansiyonda, kedinin serebral dolaşımında ACh'in neden olduğu endotele-bağımlı gevşemeler ortadan kalkmakta ve hatta ACh konstriksiyona neden olmaktadır (19). Köpek koroner dolaşımında kan basıncındaki akut ve kısa artmalar

endotel hasarı yapmakta ve 5-HT'nin oluşturduğu vazokonstriktör cevabı selektif olarak artırmaktadır, halbuki aynı preparatta ACh'in neden olduğu gevşemeler değişmemektedir (20).

Kronik hipertansiyonda, genetik olarak hipertansif olan sıçanların torasik aortasında, ACh ve kalsiyum iyonoforu A 23187'nin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemelerin azaldığı gösterilmiştir (21, 22). Benzer sonuçlar spontan hipertansif sıçanın mezenter arterlerinde elde edilmiştir (23). ACh'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler, sıçanda renal hipertansiyon, Dahl-tipi hipertansiyon, koarktasyon ve DOCA-tuz uygulaması ile oluşturulan hipertansiyon modellerinde de deprese edilmiştir (24-27).

Hipertansif damar preparatlarında ACh'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemelerdeki azalma, kan basıncında hızlı ve fazla artma olan hipertansiyon şekillerinde, daha yavaş ve daha az artmalar olan hipertansiyon şekillerine göre daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Hakikaten, Dahl türü sıçanda endotelli halkalarda ACh'in oluşturduğu gevşemelere ait IC₅₀ değeri, bu hayvanlardaki sistolik kan basıncının düzeyi ile önemli derecede korelasyon gösterir (26). Tavşanda hipertansiyon mevcudiyeti, arka bacak damar reaktivitesinde önemli değişikliklere neden olmamakla beraber, ACh'in oluşturduğu maksimum gevşemeyi azaltmaktadır (28). Diğer taraftan, farede, psikososyal strese sokularak hafif hipertansiyon oluşturulduğunda, ACh'e bağlı endotele-bağımlı gevşemeler

artmaktadır (29). Benzer sonuçlar spontan hipertansif sıçanların femoral arterlerinde elde edilmiştir (21). Bu da, türlere, hipertansiyonun tipine ve şiddetine ve araştırılan damar yatağına bağlı olarak ACh'in endotele-bağımlı cevaplarının azalma veya artma şeklinde olabileceğini göstermektedir.

Çeşitli hipertansiyon modellerinde, agrege olan trombositlerin veya agrege olan trombositlerden salıverilen maddelerin veya koagülasyon olayının aktivasyonu esnasında şekillenen maddelerin oluşturduğu endotele-bağımlı cevaplar değişmektedir. Örneğin adenozin difosfat'ın, spontan hipertansif sıçanların ve özellikle de Dahl tipi hipertansif sıçanların aortasında oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler kontrollere göre daha az olmaktadır (26, 30). Sığır trombininin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler Dahl tipi hipertansif sıçanlarda daha az olmakta, fakat spontan hipertansif sıçanlarda bu cevaplar azalma göstermemektedirler (26,30). Benzer şekilde, histamin'in oluşturduğu endotele bağımlı gevşemeler renal hipertansif ve DOCA-tuz ile hipertansif yapılmış sıçanlarda azalmış, fakat spontan hipertansif sıçanlarda hafif derecede artmıştır (24, 25). Bu sonuçlar da farklı hipertansiyon modellerindeki endotele-bağımlı cevapların değişmesindeki heterojeniteyi göstermektedir.

II. Endotele-bağımlı kasılma cevapları:

ACh, spontan hipertansif sıçan aortasında endotele-bağımlı kontraksiyonlara neden olur, fakat normotensif Wistar-Kyoto sıçanlarında

böyle bir etki yapmaz (31). Kontraksiyonlara neden olan ACh konsantrasyonları EDRF'nin salıverilmesini tetikleyen konsantrasyonlardan daha fazladır. Burada sorumlu reseptör, endotel-bağımlı gevşeme cevaplarında olduğu gibi, muskarinik tiptedir. Histamin H₁- ve H₂-reseptörlerinin antagonistleri ve converting enzim inhibitörleri bu kontraksiyonları etkilemezler, bu da damar duvarı histamin veya renin angiotensin sistemlerinin cevaba aracı olmadığını göstermektedir.

ACh'in oluşturduğu endotele-bağımlı kontraksiyonlar fosfolipaz A₂ ve siklooksijenaz inhibitörleri tarafından ortadan kaldırılırlar fakat prostasiklin sentetaz inhibitörleri tarafından ortadan kaldırılmazlar (31). Bu sonuçlar araşidonik asid pathway'inin bu cevapta rolü olduğunu, fakat cevaptan sorumlu araşidonik asid metabolitinin prostasiklin olmadığını telkin etmektedir. Benzer bir sonuca, köpek venlerinde oluşan endotele-bağımlı kontraksiyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda erişilmiştir (32).

Prostasiklin birçok damar preparatlarını gevşetmesine rağmen, yüksek konsantrasyonlarda sıçan aortası da dahil çeşitli izole arterleri kasabilir (31). Prostasiklinin oluşturduğu kontraksiyonlar endotelli halkalarda, endotelsizlere göre fazladır (33). Prostasiklinin oluşturduğu bu endotele-bağımlı kontraksiyonlar indometasin ile ortadan kaldırılmaktadır, bu da prostanoidin endotelle etkileştiğini, bunun da sonucunda vazokonstriktör bir siklooksijenaz ürünü

salıverdiğini göstermektedir (34).

Spontan hipertansif sıçanda hipertansiyonun gelişmesi sırasında tromboksan A₂ salıverilmesinin arttığı bildirilmiştir (35). Tromboksan sentetaz inhibitörleri spontan hipertansif sıçanda hipertansiyon başlamasını geciktirmekte ve kan basıncını düşürmektedir (36, 37). Sıçan aortasından salıverilen vazokonstriktör prostanoidlerin miktarı, prostasiklinin-kinden küçük olmasına rağmen (38), hipertansif kan damarlarının prostaglandinlere cevaplılığının artmış olması (31) ile birlikte düşünüldüğünde, endotele-bağımlı kontraksiyonlara, en azından, katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir.

Spontan hipertansif sıçanların aortasında, Wistar-Kyoto sıçanları ile karşılaştırıldığında, endotelsiz olanlarda değil, fakat endotelli halkalarda agrege olan trombositlerin neden olduğu kontraksiyonlar daha fazladır (39). Bu hayvanların aortasında 5-HT ile de benzer etkiler gözlenmiştir. Langendorf tekniği ile perfüze edilen izole kalplerde, 5-HT normotensif sıçanlarda koroner akımda hafif artmalara neden olmuştur, fakat spontan hipertansif sıçanlarda bu parametrede kısmen reversibl ama önemli derecede fazla azalmalar oluşturmuştur (40). Hipertansif sıçan kalplerinde 5-HT'nin bu etkisi indometasin ile bloke edilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda EDRF salıverilmesinin normal olduğu gösterildiğinden (38), bu sonuçlar bu hayvanlarda agrege olan trombositlerin ve 5-HT'nin oluşturduğu cevapta endotel-kaynaklı konstriktör bir faktör (prostanoid)'ün

salıverilmesinin rolü olduğunu vurgulayacaktır.

İki böbrekten biri kliplenerek hipertansif yapılan sıçanlarda akciğer, aorta ve mezenter damar yatağında renin aktivitesi hipertansiyon gelişmesi sırasında artar (41). Bu hayvanlarda hipertansif olay sırasında, plazma angiotensin-converting enzim aktivitesi değil, fakat damar duvarı angiotensin-converting enzim aktivitesi artmaktadır. Buna uygun olarak, angiotensin I'in vazokonstriktör etkileri, normotensif kontrollerle karşılaştırıldığında, daha fazla olmaktadır, bu da endoteldeki converting enzim tarafından bu maddenin aktif şekli olan angiotensin II'ye dönüşümünün artırılmış olduğunu göstermektedir. Bu deneyler, damar endotel hücrelerinin bu olayla ilişkisini direkt bir şekilde ortaya koymamış olmakla birlikte, hücre kültürü deneyleri endotel hücrelerinin angiotensin II'nin lokal olarak meydana getirilmesine bir katkısı olduğunu düşündürmektedir (42, 43). Bu sonuçlar, renal hipertansiyon modelinde, damar duvarı renin-angiotensin sisteminin, yüksek kan basıncının idamesinde bir rol oynayabileceğini telkin etmektedir.

Hipertansif kan damarlarında endotele bağımlı cevapların değişmesinin mekanizmaları:

Hipertansif kan damarlarının endotele-bağımlı cevapları şu faktörlere bağlı olarak değişebilir: a) EDRF'nin salıverilmesinin azalması; b) prostasiklin gibi, endotelden salıverilen diğer vazodilatör maddelerin salıverilmesinin azalması; c) endotel

kaynaklı bu faktörlerin vasküler düz kas hücrelerine difüzyonunun bozulması; d) vasküler düz kas hücrelerinin vazodilatör maddelere cevapverirliğinin azalması ve e) EDCF'nin saliverilmesinin artması.

a) Spontan hipertansif, renal hipertansif ve DOCA-tuz uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan sıçanların aortasında yapılan bioassay deneylerinin sonuçlarına göre, en azından ACh ve histaminin neden olduğu ve luminal yüzden olan EDRF saliverilmesi normaldir veya hafifçe artmıştır (25, 38). Spontan hipertansif sıçanda faktörün bazal salınımı ise azalmıştır.

b) Spontan hipertansif sıçanların aortasından muskarinik aktivasyona cevaben saliverilen prostasiklin miktarı normotensif sıçanlarla kıyaslandığında aynıdır veya hafifçe artmıştır (38). Renal hipertansif sıçanlardaki durum farklıdır. Bu hayvanlarda damar duvarında prostasiklin yapımı anlamlı derecede artmıştır, bilhassa bu artış hipertansiyonun gelişmesi sırasında olmaktadır (44).

c) Hipertansiyonun gelişmesi sırasında oluşan subendotelyal kalınlaşma endotelden saliverilen maddelerin vasküler düz kas hücrelerine diffüze olmasını bozabilir (45). Spontan hipertansif sıçan aortasında yaygın subintimal kalınlaşma olmasına rağmen, ACh'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler normal bulunmuştur (31). Bu deneylerde siklooksijenazı inhibe etmek için ortama indometasin konmuştur. O halde, en azından bu hayvanda,

endotelden çıkan bu faktörlerin vasküler düz kas hücrelerine geçişi için, bu morfolojik değişikliklerin önemi azdır ve/veya EDRF'nin abluminal olarak saliverilmesi söz konusu olabilir. Bu son olasılık tamamen dışlanmamakla beraber, geçerli görülmemektedir; biossay denemelerinde EDRF'nin normal bir luminal salınımı sözkonusudur (38). Renal hipertansif ve DOCA-tuz uygulanması ile hipertansiyon oluşturulan sıçanların aortasında EDRF saliverilmesinin normal olduğu ve bu tip hipertansiyonda majör anormalliğin faktörün geçişindeki bozulma olabileceği bildirilmiştir (25). Benzer bir mekanizma Dahl tipi hipertansiyonlu sıçanlar için geçerli olabilir denmektedir.

d) EDRF'nin oluşturduğu gevşemeler damar düz kas hücrelerinde sGMP düzeylerindeki artma aracılığıyla olmaktadır (46). sGMP'yi aktive ederek etki eden sodyum nitroprussiyatın endotelsiz aort halkalarında oluşturduğu gevşemeler, Dahl tipi hipertansiyonlu sıçanlarda azalmaktadır (26). Bununla birlikte, sodyum nitroprussiyatın oluşturduğu gevşemeler, ACh'in oluşturduğu gevşemelere göre çok daha az derecede azalma göstermiştir ve bu maddenin oluşturduğu maksimum gevşeme hipertansif hayvanların aortasında azalmamıştır. Ayrıca genetik olarak hipertansif olan sıçanların mezenter damarlarında, ACh'in oluşturduğu gevşemeler azalmakta, sodyum nitroprussiyatın neden olduğu gevşemeler ise azalmamaktadır (23). Bundan dolayı, hipertansif arterlerde endotele-bağımlı gevşemelerin

bozulmasında vasküler düz kas cevaplılığının bozulmasının katkısı çok azdır. Benzer sonuçlar, DOCA-tuz ile hipertansif yapılmış veya koarktasyona bağlı hipertansiyon gelişen sıçanlarda bulunmuştur (27).

e) Spontan hipertansif sıçan aortasında, endotele-bağımlı gevşemelerin azalması, endotele-bağımlı gevşeme ve kontraksiyonların eş-zamanlı olarak gelişmesine bağlı olabilir (31). Normotensif Wistar-Kyoto sıçanlarında da ACh'in EDCF salıverilmesine neden olabilirliliği düşüncesi dışlanamaz. Her iki türde de konstriktör faktörün salıverilmesi aynı olsa bile, hipertansif hayvanların vasküler düz kas hücreleri faktöre daha duyarlı olabilir, nitekim aralarında vazokonstriktör prostaglandinlerin de bulunduğu diğer birçok nörohümorale mediyatörlere, hipertansif sıçan damarları daha duyarlıdır (31).

Sonuç olarak, hipertansif kan damarlarında endotele-bağımlı gevşemeler değişmektedir. Üzerinde çalışılan hayvan hipertansiyon modellerinin çok büyük bir çoğunluğunda, gevşemeler deprese olmaktadır. Hipertansif kan damarlarında, endotele-bağımlı cevaplardaki değişimin mekanizmaları sıçanda Dahl tipi ve genetik (spontan) hipertansiyon modellerinde farklıdır. İlkinde EDRF salıverilmesinde bir azalma ve/veya faktörün endotel hücrelerini aşip düz kasa erişmesinin bozulması olası bir mekanizma iken, sonucunda EDRF ve EDCF'nin birlikte, eş-zamanlı salıverilmesindeki değişiklikler rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V.,

"The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine", *Nature* 1980; 286: 373-376.

2. Furchgott R.F., "Role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984; 24: 175-197.

3. Miller V.M., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent responses in isolated blood vessels of lower vertebrates", *Blood Vessels* 1986; 23: 225-235.

4. Griffith T.M.- Edwards D.H., Lewis M.J., Newby A.C., Henderson A.H., "The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor", *Nature* 1984; 308: 645-647.

5. Rubanyi G.M., Lorenz D.D., Vanhoutte P.M., "Bioassay of endothelium-derived relaxing factor (s). Inactivation by catecholamines", *Am. J. Physiol.* 1985; 249: H95-H101.

6. Feletou M, Vanhoutte P.M., "Endothelium-derived relaxing factor(s) hyperpolarizes coronary vascular smooth muscle", *The Physiologist* 1985; 28: 325.

7. Rapaport R.M., Murad F., "Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP", *Circ. Res.* 1983; 52: 352-357.

8. Furchgott R.F., "Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle", *Circ. Res.* 1983; 53: 557-573.

9. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S., "Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor", *Nature* 1987; 327: 524-526.

10. Vanhoutte P.M., "The end of the quest?", *Nature* 1987; 327: 459-460.
11. De Mey J.G., Vanhoutte P.M., "Heterogenous behavior of the canine arterial and venous wall: Importance of the endothelium", *Circ. Res.* 1982; 51: 439-447.
12. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M., "Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium", *J. Physiol. (Lond)* 1985; 364: 45-56.
13. Katusic Z.S., Shepherd J.T., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent contractions to stretch in canine basilar arteries", *Am. J. Physiol.* 1987; 252: H671-683.
14. De Mey J.G., Vanhoutte P.M., "Anoxia and endothelium-dependent reactivity in canine femoral artery", *J. Physiol. (Lond)* 1983; 335: 65-74.
15. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T, "A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells", *Nature* 1988; 332: 411-415.
16. Vanhoutte P.M., Katusic Z.S., "Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion?", *TIPS* 1988; 9: 49-50.
17. Vanhoutte P.M., Lüscher T.F., "Peripheral mechanisms in cardiovascular regulation: Transmitters, receptors and the endothelium", Tarazi R.C., Zanchetti A. eds. *Handbook of Hypertension, Physiology and Pathophysiology of Hypertension. Regulatory Mechanisms*, Amsterdam: Elsevier, 8, 96-123, 1987.
18. Vanhoutte P.M., Lüscher T.F., "Serotonin and the blood vessel wall", *J. Hypertension* 1986; 4 (Suppl 1): 29-36.
19. Kontos H.A., "Oxygen radicals in cerebral vascular injury", *Circ. Res.* 1985; 57: 508-516.
20. Lamping K.G., Dole W.P., "Coronary endothelial damage and increased vasoconstriction to serotonin following brief hypertension in vivo (Abstract)", *Circulation* 1986; 74 (Suppl II): 286.
21. Konishi M, Su C, "Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries", *Hypertension* 1983; 5: 881-886.
22. Winquist R.J., Bunting P.B., Baskin E.P., Wallace A.A., "Decreased endothelium-dependent relaxation in New Zealand genetic hypertensive rats", *J. Hypertension* 1984; 2: 536-541.
23. De Mey J.G., Gray S.D., "Endothelium-dependent reactivity in resistance vessels", *Prog. Appl. Microcirc.* 1985; 88: 181-187.
24. Van de Voorde J, Leusen I, "Endothelium-dependent and independent relaxation effects on aort preparations of renal hypertensive rats", *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 1984; 92: P 35-36.
25. Van de Voorde J, Leusen I, "Endothelium-dependent and independent relaxation of aortic rings from hypertensive rats", *Am. J. Physiol.* 1986; 250: H711-H717.
26. Lüscher T.F., Raji L, Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent responses in normotensive and hypertensive Dahl rats", *Hypertension* 1987; 9: 157-163.
27. Lockette W.G., Otsuha Y, Carretero O.A., "Endothelium-dependent relaxation in hypertension", *Hypertension* 1986; 8 (Suppl II): 61-66.
28. Webb C.E., Angus J.A., "Effects

of hypertension and hypercholesteremia on vasodilatation in the rabbit", *Hypertension* 1986; 8: 361-371.

29. Webb R.C., Vander A.J., Henry J.P., "Increased vasodilator responses to acetylcholine in psychosocial hypertensive mice", *Hypertension* 1987; 9: 268-276.

30. Lüscher T.W., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent responses to aggregating platelets and serotonin in spontaneously hypertensive rats", *Hypertension* 1986; 8 (Suppl II): 55-60.

31. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat", *Hypertension* 1986; 8: 344-348.

32. Miller V.M., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase in canine veins", *Am. J. Physiol.* 1985; 248: H432-H437.

33. Van Dam J, Maddox Y.T., Ramwell P.W., Kot P.A., "Role of the vascular endothelium in the contractile response to prostacyclin in the isolated rat aorta", *J. Pharm. Exp. Ther.* 1986; 239: 390-394.

34. Borda E.S., Sterin-Borda L, Gimeno M.F., Lazzari M.A., Gimeno AL, "The stimulatory effect of prostacyclin (PGI₂) in isolated rabbit and rat aorta is probably associated to the generation of a thromboxane A₂ (TXA₂) like-material", *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1983; 261: 79-89.

35. Shibouta Y, Terashita Z-I, Inada Y, Nishikawa K, Kikuchi S, "Enhanced thromboxane A₂ biosynthesis in the kidney of spontaneously hypertensive rats during development of

hypertension", *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 70: 247-256.

36. Shibouta, Y, Terashita Z-I, Inada Y, Nishikawa K, "Delay of the initiation of hypertension in spontaneously hypertensive rats by CV-4151, a specific thromboxane A₂ synthetase inhibitor", *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 109: 135-144.

37. Uderman H.D., Jackson E.K., Puett D, Workman R.J., "Thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 lowers blood pressure in the adult spontaneously hypertensive rat"- *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984; 6: 969-972.

38. Lüscher T.F., Romero J.C., Vanhoutte P.M., "Bioassay of endothelium-derived vasoactive substances in the aorta of normotensive and spontaneously hypertensive rats", *J. Hypertension* 1986; 4 (Suppl. 6): 81-83.

39. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M., "Endothelium-dependent responses to aggregating platelets and serotonin in spontaneously hypertensive rats", *Hypertension* 1986; 8 (Suppl II): 55-60.

40. Lüscher T.F., Rubanyi G.M., Aarhus L.L., Vanhoutte P.M., "Serotonin reduces coronary flow in isolated hearts of the spontaneously hypertensive rat", *J. Hypertension* 1986; 4 (Suppl. 5) 148-150.

41. Okamura T, Miyazaki M, Inagami T, Toda N, "Vascular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats", *Hypertension* 1986; 8: 560-565.

42. Lilly L.S., Pratt R.E., Alexander R.W., Larson D.M., Ellison K.E., Gimbrone Jr M.A., Dzau V.J., "Renin expression by vascular endothelial cells in culture", *Circ. Res.* 1985; 57: 312-318.

43. Saye J.A., Singer H.A., Peach M.J., "Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta", *Hypertension* 1984; 6: 216-221.

44. Morera S, Santoro F.M., Roson M.I., De la Riva I.J., "Prostacyclin (PGI₂) synthesis in the vascular wall of rats bilateral renal artery stenosis", *Hypertension* 1983; 5 (Suppl V): 38-42.

45. Gabbiani G, Glemes G, Guelpa C, Vallotton M.B., Badonnel M.C., Huttner I, "Morphologic and functional changes of the aortic intima during experimental hypertension", *Am. J. Pathol.* 1979; 96: 399-422.

46. Rapaport R.M., Murad F, "Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP" *Circ. Res.* 1983; 52: 352-357.

Sevginin karşıtının nefret değil, aldırılmazlık olduğuna inanıyorum.

LEO BUSCAGLIA