

FABAD Farm. Bil. Der.
16, 239 - 249, 1991

FABAD J. Pharm. Sci.
16, 239 - 249, 1991

ATEROSKLEROZ VE ENDOTELE-BAĞIMLI CEVAPLAR

Meral TUNCER (*)

Özet: Endotelden salıverilen ve damar düz kasını gevşeten maddeler (EDRF's)in varlığı gösterilmiştir. Damar endotel hücreleri vazokonstriksiyona neden olan bazı maddeler (EDCF's) de salıverilebilmektedirler. Normal ve patolojik koşullarda kanda bulunabilen çeşitli maddelerin güçlü endotele bağımlı cevaplar oluşturması, bu gibi cevapların sağlık ve hastalık durumlarında bir rolü olabileceğini göstermektedir. Endotel hücrelerinin zedelenmesi veya disfonksiyonu ateroskleroz etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Deney hayvanlarında ve insanda aterosklerotik arterlerde çeşitli agonistlerin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemelerin azaldığı ve vazokonstriktör cevapların arttığı bildirilmiştir. Bulgular, EDRF salıverilmesinin ve düz kasa geçişinin bozulmasının, aterosklerotik arterlerde endotele-bağımlı gevşemelerin azalmasından sorumlu olabileceğini göstermektedir.

ATHEROSCLEROSIS AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT RESPONSES

Summary: Endothelium-dependent relaxations are caused by the release from the endothelial cells, of a powerful relaxing substance (s) (EDRF's). Endothelial cells can also release vasoconstrictor substances (EDCF's). 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 role in health and disease. Injury or dysfunction of endothelial cells plays a major role in the etiology of atherosclerosis. Impaired endothelium-dependent relaxations and augmented vasoconstrictor responses in atherosclerotic arteries have been reported in both experimental animals and humans. The results of the studies indicate that an impaired release and an impaired transit of EDRF appear primarily responsible for the decreased endothelium-dependent relaxations in atherosclerotic arteries.

Key words: *Atherosclerosis, endothelium-dependent responses, hypercholesterolemia, endothelium-derived relaxing factor (EDRF), endothelium-derived contracting factor (EDCF).*

Başvuru Tarihi : 5.3.1991

Kabul Tarihi : 6.9.1991

(*) H.Ü.Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Aterosklerozun esas sebebi hala bilinmemekle birlikte, en modern kavramlar hastalığın ilk basamağı olarak damar endotelindeki lokal morfolojik ve/veya fonksiyonel değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Aterogenez olayında, çeşitli stimuluslar endotel hücrelerini zedeleyebilirler ve bu da daha sonra aterosklerotik olayı başlatır (1). Endotel hücrelerinde sentezlenen ve bu hücrelerden salıverilen birtakım faktörler ve trombositler aterosklerozun bu oluşum kavramında önemli roller oynarlar. Ross (1), bu konuda en az 2 yolak ileri sürmüştür, birtanesi endotel hücreleri ile monosit ve trombosit etkileşimini esas alır, diğeri endotel hücrelerinin direkt stimülasyonu ile ilgilidir.

Endotelden salıverilen faktörler

Endotelde sentezlenen ve/veya endotelden salıverilen çeşitli maddeler damar düz kas tonüsünü etkileyebilirler: a) prostasiklin ve diğer prostanoidler (2, 3), b) lokal olarak sentezlenen veya dolaşımdaki angiotensin II (4, 5); c) endotelden salıverilen gevşetici faktör(ler) (Endothelium-derived relaxing factor(s), EDRF's) (6), ve d) hipoksi veya gerilme gibi çeşitli şartlar altında endotelden salıverilen kasıcı faktör(ler) (Endothelium-derived contracting factor(s), EDCF's (7, 8).

İlk defa Furchgott ve Zawadzki (6) daha önce kontraksiyon oluşturulmuş izole tavşan aortasında asetilkolin (ACh)'in gevşemeye neden olduğunu, ancak bu gevşemenin endotel tabakasının varlığına bağlı olduğunu, eğer endotel uzaklaştırılırsa ACh'nin bir gevşemeye neden olmadığını bildirdiler. Daha sonraları

çeşitli kan damarlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (9, 10). ACh'in neden olduğu endotele-bağımlı gevşemeler endotel hücrelerinden çok labil bir maddenin veya maddelerin açığa çıkmasına bağlıdır (11, 12). Diğer birçok agonist de EDRF salıverilmesine neden olabilmektedir (13).

Endotel hücreleri birtakım vazokonstriktör maddeler (EDCF's) de sentezlemekte ve çeşitli stimuluslara ve maddelere cevap olarak salıvermektedirler (7, 8). Son zamanlarda endotel hücre kültürlerinden peptid yapısında vazokonstriktör bir madde izole edilmiş ve endotelin olarak adlandırılmıştır (14).

Aterosklerotik kan damarlarının çeşitli agonistlere cevap verirliliği

Aterosklerotik arterlerde vazokonstriktör cevapların arttığı insan da dahil çeşitli türlerde bildirilmiştir. Bu konudaki araştırmalar norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve histamin üzerinde yoğunluk kazanmıştır. 5-HT, normal ve hiperkolesterolemili maymunların arka bacağında total vasküler rezistansı azaltırken, aterosklerotik hayvanlarda total vasküler rezistansı artırmaktadır (15). Aterosklerotik maymunların büyük periferik arterlerinde, 5-HT'nin oluşturduğu vazokonstriktör cevaplar, kontrollerdeki ve ateroskleroza olmayan hiperkolesterolemik hayvanlardaki ile karşılaştırıldığında 10 kezden daha fazla artış göstermektedir. 5-HT'nin oluşturduğu cevap metizerjid tarafından bloke edilmekte, fakat fentolamin tarafından edilmemektedir, bundan dolayı sorumlu reseptörün serotonerjik olduğu düşünülmüştür. Aterosklerotik tavşan aorta-

larında 5-HT reseptörlerinin sayısının arttığı bildirilmiştir (16). Sonuç olarak, ateroskleroz büyük arterlerde 5-HT'nin oluşturduğu vazokonstriktör cevapları artırmakta ve rezistans damarlarının vazodilatör cevaplarını vazokonstriksiyona dönüştürmektedir.

NE'in oluşturduğu vazokonstriktör cevaplar ise aterosklerotik maymunlarda normaldir, fakat aterosklerozu olmayan hiperkolesterolemik hayvanlarda artmıştır (15). Büyük arter rezistansı anlamlı derecede etkilenmediği için, hiperkolesterolemik maymunların arka bacağına NE'in oluşturduğu vazokonstriktör cevapların artması ufak arterler düzeyinde oluşmaktadır denebilir. Hiperkolesterolemik köpeklerin koroner dolaşımında, NE'in oluşturduğu vazokonstriktör cevaplar da artmıştır (17). Aksine, hiperkolesterolemik tavşanların aortasında, NE'in ve α_2 -adrenerjik agonist klonidin'in oluşturduğu kontraksiyonlar intimal lezyonların şiddetinin artmasına paralel olarak inhibe olmaktadır (18). α_1 -adrenerjik agonist fenilefrin'in oluşturduğu kontraksiyonlar değişmemiştir, bu da hiperkolesterolemik tavşanların aortasında α_2 -adrenerjik aktivasyona cevabın azaldığını gösterir.

Aterosklerotik tavşanların koroner damar yatağında H_1 -histaminergik reseptörün aracı olduğu histamin'in kasıcı cevapları artmaktadır (19).

Rejenerasyon devresinde endotele-bağımlı cevaplar

Ateroskleroz oluşumunda endotelin mekanik olarak hasarı ve rejenerasyon olayı önemli bir basamaktır. Damar duvarında in vivo olarak mekanik zedelen-

me ve aterosklerotik lezyonlar oluşturmak için, balon kateterler yaygın bir şekilde kullanılmışlardır. İntimal zedelenme tekrarlanırsa bir süre sonra ilerlemiş bir aterosklerotik plak bütün özellikleri ile gelişebilmektedir (20). Aterosklerotik olay endotel rejenerasyonu sırasında başladığı için endoteli rejeneren olan kan damarlarında endotele-bağımlı cevaplar araştırılmıştır. Domuz koroner arterinde, bradikinin, adenosin difosfat (ADP), kalsiyum iyonoforu A 23187, trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor, PAF), 5-HT, trombin ve agregre olan trombositlerin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler, balon kateterler aracılığıyla endoteli uzaklaştırılmış olan bölgelerde gözlenmemiştir (21). Bir hafta içinde, endotel tabakasının yeniden gelişmesi ile aynı anda olmak üzere, bazı agonistlere bağlı endotele-bağımlı cevaplar tamamen düzelmektedir. Fakat endotelin uzaklaştırılmasından 4 hafta sonra bile, agregre olan trombositler ve 5-HT'nin oluşturduğu gevşemeler önemli derecede azalmış olarak bulunmuştur. Yüksek konsantrasyonlarda 5-HT, endoteli rejeneren olan domuz koroner arterlerinde endotele-bağımlı kontraksiyonlar oluşturmaktadır. Bu da, in vivo olarak endotelin uzaklaştırılmasından sonra rejenerasyonu takiben endotelden hem gevşetici hem de kasıcı birtakım maddelerin salıverilebileceğini göstermektedir. Bu sırada, morfolojik olarak, arterin daha önce endoteli sıyrılan segmentlerinde, myointimal kalınlaşma saptanmıştır. Myointimal kalınlaşma EDRF'nin endotelden düz kas hücrelerine geçişini bozabilir.

Mekanik olarak endotelin uzaklaştırılmasından sonra yüksek kolesterol

diyeti ile beslenen domuzlarda, daha önce uzaklaştırılma yapılan bölgede histamin fokal bir koroner spazm oluşturabilmektedir (22). Tavşan karotis arterinde metakolin, P maddesi ve kalsiyum iyonoforu A 23187'nin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler, önemli derecede bir intimal kalınlaşmanın gelişmesine rağmen, endotelin balon kateterle uzaklaştırılmasından 6 hafta sonra normal olarak bulunmuştur (23). Görülmektedir ki, endotelin uzaklaştırılmasını takibeden rejenerasyon devresinde endotele-bağımlı cevaplar yalnızca bazı agonistlere karşı ve yalnızca belirli türlerin bazı kan damarlarında ortadan kalkmaktadır.

Aterosklerotik kan damarlarında endotele-bağımlı cevaplar

Aterosklerotik kan damarlarında da, çeşitli agonistlerin oluşturduğu endotele-bağımlı cevaplar araştırılmıştır. Hiperkolesterolemik tavşanların aortasında, ACh'nin ve ADP'nin oluşturduğu endotele-bağımlı cevaplar hem in vitro ve hem de in vivo olarak azalmaktadır (24, 25). Bu agonistlerin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemelerdeki azalma, diyetteki kolesterol miktarına, diyetin süresine ve oluşan lezyonun derecesine bağlı görünmektedir (26). Buna uygun şekilde, aterosklerotik değişikliklerin çok şiddetli olduğu aort yayında, muskarinik ve purinerjik agonistin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler çok daha şiddetli bir şekilde bozulmuştur. Hiperkolesterolemik civcivlerin pulmoner arterinde de, ACh'nin oluşturduğu endotele-bağımlı cevaplar azalmaktadır (27).

Benzer şekilde, diyetle ateroskleroz oluşturulan maymunların iliyak arterinde, ACh'in ve trombin'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler azalmıştır (28). Fakat, kalsiyum iyonoforu A 23187'nin oluşturduğu endotele bağımlı gevşemeler aterosklerotik arterlerde değişmemiş olarak bulunmuştur. Maymunlarda, hiperkolesterolemik endotele-bağımlı gevşemeleri etkilememektedir, juguler vende, ACh'in ve trombin'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler kontrol ve hiperkolesterolemik maymunlarda aynıdır. Ateroskleroza nisbeten dirençli olan köpeklerde de hiperkolesterolemi, izole koroner arterlerde endotele-bağımlı gevşemeleri etkilememiştir. Her ne kadar tür farklılıkları bir karara varmayı kısıtlarsa da görülmektedir ki, hiperkolesterolemi'den daha çok ateroskleroz, endotele-bağımlı gevşemelerde gözlenen azalmadan sorumludur.

İzole aterosklerotik insan koroner arterlerinde, ACh'nin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler azalmakta veya ortadan kalkmaktadır (29). Muskarinik agonistin sol desendan koroner arter içine infüzyonu normal deneklerde epikardiyal koroner arter çapında ufak artmalara (vazodilatasyon) neden olur, fakat koroner arter hastalığı olanlarda hem stenotik ve hem de nonstenotik segmentlerde belirgin kontraksiyonlar oluşturur (30). Bu da göstermektedir ki koroner arter hastalığı olan kimselerde, muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşan EDRF'nin neden olduğu gevşemelerin kaybı sözkonusudur veya alternatif olarak ACh'e cevap olarak endotelden konstriktör faktör salıverilmektedir.

Aterosklerotik arterlerde endotele-bağımlı gevşemelerin bozulmasından sorumlu olabilecek mekanizmalar şunlardır:

- 1 - Endoteldeki fonksiyonel değişiklikler (EDRF sentezinin azalması ve/veya salıverilmesinin azalması)
- 2 - EDRF'nin vasküler düz kasa geçişinin bozulması
- 3 - Vasküler düz kas hücrelerinin faktöre cevaplılığının azalması
- 4 - EDCF'nin salıverilmesi

1. Aterosklerotik arterlerde endotele-bağımlı gevşemelerin bozulmasından EDRF sentezinin azalması ve/veya salıverilmesinin azalması sorumlu olabilir. Aterosklerotik insanların koroner arter halkalarında, maymunların iliyak arterinde ve tavşan aortasında, ACh'nin neden olduğu endotele-bağımlı gevşemeler bozulmuştur, fakat kalsiyum iyonoforu A 23187'nin neden olduğu gevşemeler bozulmamıştır (28, 31). Bu bulgular göstermektedir ki, aterosklerotik arterlerde EDRF'nin reseptör aracılığıyla olan salıverilmesinde bir defekt vardır ve bu defekt birçok reseptörle ilgili olabilir çünkü ADP'nin ve trombin'in oluşturduğu cevaplar da bozulmuştur.

2. Aterosklerotik tavşan aortalarında EDRF'nin luminal yüzden salıverilmesinin normal olduğu bioassay deneyleri ile gösterilmiştir (18). Bu da, aterosklerotik olayın en azından erken devrelerinde, faktörün düz kasa geçişinin bozulmasının önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aterosklerotik kan damarlarında subendotel tabakada köpük hücreleri birikir ve fibrotik

değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler EDRF'nin difüzyonu için fiziksel bir bariyer olarak iş görebilir. Alternatif olarak, intimadaki lipidler, lipofilik maddeleri tutabilir. Aynı zamanda, aterosklerotik lezyonlardaki selüler elementler endotelden salıverilen vazokaktif maddeleri parçalayabilir.

3. Hiperkolesterolemik maymunların iliyak arterinde direkt olarak vasküler düz kas hücreleri üzerine etki eden maddelerin (nitrogliserin gibi) oluşturduğu gevşemeler değişmemektedir (28). Aterosklerotik tavşanda, bu agonistin oluşturduğu gevşemeler aort yayı ve brakiyosfalik arter gibi ileri derecede lezyonlu arterlerde ancak hafif derecede, fakat anlamlı bir şekilde bozulmuşsa da, abdominal aortada bozulmamıştır (18). Ayrıca daha yüksek konsantrasyonlarda, çok şiddetli bir şekilde etkilenmiş preparatlarda bile, kontrollerdeki gevşemelere erişilmiştir. Dolayısıyla, aterosklerotik hayvanlardaki endotele-bağımlı gevşeme cevaplarının azalmasından sorumlu mekanizma olarak, vasküler düz kas hücrelerinin EDRF'ye cevaplılığının azalması düşünülemez.

4. Aterosklerotik kan damarlarındaki birçok deney indometasin varlığında yapıldığı için, ateroskleroz'da endotele-bağımlı gevşemelerin bozulması için bir mekanizma olarak, prestanoid benzeri bir EDCF salıverilmesi düşünülemez. Bugüne kadar, aterosklerotik kan damarlarında diğer (non-prostanoid)EDCF'nin salıverildiğine dair bir delil de yoktur. Bununla beraber, endoteli rejenere olmuş domuz koroner arterinde, 5-HT'ye bağlı endotel-bağımlı kontraksiyonlar oluşmaktadır (21).

Sonuç olarak, reseptöre bağlı EDRF salıverilmesinin ve düz kasa geçişinin bozulması, aterosklerotik arterlerde, endotele-bağımlı gevşemelerin azalmasından sorumlu görülmektedir.

Aterosklerozun düzelmesi ve endotele-bağımlı cevaplar

Aterosklerotik olayın düzeltilmesi farklı yaklaşımlarla sağlanabilir. Maymunlarda yüksek kolesterol diyetine bağlı ateroskleroz, normal bir diyetle dönüşten sonra geriler. Bu hayvanların iliyak arterinde hem ACh ve hem de trombin'in oluşturduğu endotele-bağımlı gevşemeler, yüksek kolesterol diyetinin kesilmesinden 18 ay sonra normalleşmiştir (32).

Son zamanlarda koroner arter hastalığını önlemek için diyetle yapılan düzeltmeler, diyetle, balık, balık yağı ve eikozapentaenoik asid alınımı üzerinde yoğunlaşmıştır (33-35). Balık yağının dolaşımdaki koruyucu etkisini nasıl gösterdiği bilinmemektedir. Olası görülen etki mekanizmaları şunlardır:

1. Plazma lipid metabolizması üzerine etkileri
2. Trombositlerdeki ve damar duvarındaki arakidonik asid metabolitlerinin eikozapentaenoik asid metabolitleri ile substitüsyonu
3. Nötrofillerin ve monositlerin inflamatuvar cevabının inhibisyonu
4. Endotele-bağımlı gevşemelerin artması

1. Diyetle yüksek miktarda balık alınımı plazma lipidlerini azaltır (36). Bununla beraber, balık yağının koruyucu et-

kisi, balık alınımı plazma lipidlerini etkilemeyen daha düşük düzeylerde bile olsa, görülür. Domuz ateroskleroz modelinde, balık yağının koruyucu etkisi plazma lipid düzeylerindeki değişikliklerden bağımsızdır (34). Bundan dolayı, diyetin etkilerinin başlıca lipid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olması sözkonusu değildir.

2. Diyetle balık alınımının artırılması, trombositlerin arakidonat içeriğini azaltmakta, eikozapentaenoik asid içeriğini artırmaktadır (Şekil 1). Eikozapentaenoik asid trien prostaglandinlerin, yani prostaglandin I₃ (PGI₃) ve tromboksan A₃ (TxA₃)'ün prekürsörüdür (37). Tromboksan A₂ (TxA₂)'nin aksine TxA₃ trombositlerin siklik adenosin monofosfat (sAMP) içeriğini artırır ve bundan dolayı bu hücrelerin agrege olabilirliğini azaltır. Diğer taraftan prostaglandin I₂ (PGI₂) ve PGI₃ benzer etkiler gösterirler (trombosit fonksiyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon). Diyetle eikozapentaenoik asid alınımı aterosklerozlu hastalarda trombositlerin TxA₂ içeriğini azaltmakta, TxA₃ içeriğini artırmakta ve trombosit fonksiyonunu orta derecede inhibe etmektedir (38). Bu şartlar altında, vazodilatör ve antiagregan prostanoidler trombositlerde ve damar duvarında egemen olacaklardır (Şekil 1).

3. Normal deneklerde, diyetle balık yağı alınımı, monositlerin ve nötrofillerin eikozapentaenoik asid içeriğini artırmakta, arakidonik asid metabolitlerinin salıverilmesini azaltmakta ve 5-lipoksijenaz yolağına ait ürünlerinin meydana gelmesini azaltmaktadır (39). Bu şartlar altında, lökotrien

terol düzeylerini azaltmış ve aortada lezyon oluşmasını önemli derecede inhibe etmiştir (26). Tedavi görmeyen hayvanlarla karşılaştırıldığında, ACh ve adenosin trifosfat (ATP)'in neden olduğu endotelebağımlı gevşemelerin ya normal, ya da tedavi görmeyen hayvanlardan daha az derecede zarar görmüş oldukları saptanmıştır. Normal hayvanlarda vasküler cevaplar üzerinde ilacın etkisinin olmaması, endotelebağımlı cevapların düzelmesinin aterosklerotik lezyonların azalmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Kolesterolle beslenen tavşanlarda, hipotansif etki göstermeyen bir dozda kalsiyum kanal blokörü (PN 200110) ile yapılan tedavi, ACh'nin oluşturduğu endotelebağımlı gevşemelerin bözülmesini ortadan kaldırmakta ve aynı zamanda kontrol hayvanlarla karşılaştırıldığında, aterosklerotik olayın şiddetini azaltmaktadır (45).

KAYNAKLAR

1. Ross R. "The pathogenesis of atherosclerosis - an update", *N. Engl. J. Med.*, 314, 488-500, 1986.
2. Moncada S, Vane JR., "Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin", *Pharmacol Rev.*, 30, 293-331, 1979.
3. Lüscher TF, Romero JC, Vanhoutte PM., "Bioassay of endothelium-derived vasoactive substances in the aorta of normotensive and spontaneously hypertensive rats," *J.Hypertension* 4 (Suppl, 6, 81-83, 1986.
4. Dzau VJ., "Vascular wall renin-angiotensin pathway in control of the circulation", *Am. J. Med.*, 77, 31-36, 1984.
5. Dzau VJ., "Significance of the vascular renin-angiotensin pathway", *Hypertension*, 8, 553-559, 1986.
6. Furchgott RF, Zawadzki JV., "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine", *Nature*, 299, 373-376, 1980.
7. Rubanyi GM, Vanhoutte PM., "Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium", *J. Physiol (Lond)* 364, 45-56, 1985 a.
8. Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM., "Endothelium-dependent contractions to stretch in canine basilar arteries", *Am. J. Physiol* 252, H671-673, 1987.
9. Furchgott RF., "The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs", *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* 24, 175-197, 1984.
10. Miller VM, Vanhoutte PM., "Endothelium-dependent responses in isolated blood vessels of lower vertebrates," *Blood Vessels* 23, 225-235, 1986.
11. Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Newby AC, Henderson AH, "The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor," *Nature* 308, 645-647, 1984.
12. Rubanyi GM, Lorenz RR, Vanhoutte

- te PM," Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s). Inactivation by catecholamines", *Am. J. Physiol.* 249, H95-H101, 1985.
13. Furchgott RF., "Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle", *Circ Res.* 53, 557-573, 1983.
 14. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T., "A novel vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells", *Nature* 332, 411-415, 1988.
 15. Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL., "Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys," *Circ Res.* 54, 711-718, 1984.
 16. Nanda V, Henry PD., "Increased serotonergic and adrenergic receptors in aortas from rabbits fed a high cholesterol diet", (Abstract), *Clin. Res.* 30, 209A, 1982.
 17. Rosendorff C, Hoffman JIE, Verrier Ed, Rouleau J, Boerboom LE., "Cholesterol potentiates the coronary artery response to norepinephrine in anesthetized and conscious dogs", *Circ Res.* 48, 320-329, 1981.
 18. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG., "Effect of hypercholesterolemia in vascular reactivity in the rabbit. I. Endothelium-dependent relaxations in isolated arteries of control and hypercholesterolemic rabbits," *Circ Res.* 58, 552-564, 1986.
 19. Tozzi CA, Dorrell SG, Merrill GF., "Evidence of histamine-induced myocardial ischaemia: reversal by chlorpheniramine and potentiation by atherosclerosis," *Cardiovasc Res.* 19, 744, 753, 1985.
 20. Moore S., "Responses of the arterial wall to injury", *Diabetes* 30 (Suppl. 22), 8-13, 1981.
 21. Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM., "Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin", *Circ. Res.* 61, 256-270, 1987.
 22. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K., "Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine", *Science* 221, 560-562, 1983.
 23. Cocks TM, Manderson JA, Mosse PRL, Campbell GR, Angus JA., "Development of a large fibromuscular intimal thickening does not impair endothelium-dependent relaxations in the rabbit carotid artery," *Blood Vessels* 24, 192-200, 1987.
 24. Chappel SP, Griffith TM, Henderson TM, Lewis AH., "Influence of cholesterol feeding on endothelium-dependent vasomotor response in rabbit aortic strips", (Abstract), *Brit J. Pharmacol.* 85, 266, 1985.
 25. Yamamoto H, Bossaller, C, Henry PD., "Demonstration of impaired cholinergic femoral artery dilatation by high-resolution ultrasound ima-

- ging in atherosclerotic rabbit, (Abstract), *Circulation* 74 (Suppl II), 287, 1986.
26. Verbeuren TJ, Coene M-C, Jordaens FH, Van Hove CE, Zonnekeyn LL, Herman AG., "Effect of hypercholesteremia in vascular reactivity in the rabbit. II. Influence of treatment with dipyridamole on endothelium-dependent and endothelium-independent responses in isolated aortas of control and hypercholesterolemic rabbits", *Circ. Res.* 59, 496-504, 1986.
27. Aksulu HE, Cellek S, Türker RK., "Cholesterol feeding attenuates endothelium-dependent relaxation response to acetylcholine in the main pulmonary artery of chickens", *Eur J. Pharmacol.* 129, 397-400, 1986.
28. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG., "Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates", *Circ Res.* 58, 783-789, 1986.
29. Thom SA, Hughes AD, Martin G, Sever P., "In vitro pharmacological responses of human coronary arteries. In: Mechanisms of Vasodilatation", PM Vanhoutte (ed.), Karger, Basel, s: 102, 1986.
30. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P., "Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries," *N. Engl. J. Med.*, 315, 1046-1051, 1986.
31. Bossaller C, Habib JB, Wells S, Henry PD., "Dissociation between muscarinic and calcium-ionophore induced endothelium-dependent relaxation in atherosclerotic rabbit aorta and human coronary artery, (Abstract), *Circulation* 72 (Suppl. III), 137, 1985.
32. Harrison DG, Armstrong ML, Freimann PC, Heistad DD., "Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis," *J. Clin Invest.* 80, 1808-1811, 1987.
33. Kroumhout D, Bosschieter EB, Coulander Cdl., "The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary artery disease," *N. Engl. J. Med.*, 312, 1205, 1209, 1985.
34. Weiner BH, Ockene IS, Levine PH, Cueonoud HF, Fisher M, Hohnson BF, Daoud AS, Jarmolych J, Hosmer D, Johnson MH, Natale A, Vaudreuil E, Hoogasian JJ., "Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a atherosclerotic swine model", *N. Engl. J. Med.* 315, 841-846, 1986.
35. Ballard-Barbash R, Callaway CW. "Marine fish oils. Role in prevention of coronary artery disease," *Mayo Clin Proc.* 62, 113-118, 1987.
36. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris Ws, Illingworth DR., "Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia," *N. Engl. J. Med.* 312, 1210-1216, 1985.

37. Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrendelli JA, Sprecher H., "Triene prostaglandins: Prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 944-948, 1979.
38. Knapp HR, Reily IAG, Alessandrini P, Fitz Gerald GA., "In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis", *N. Engl. J. Med.* 314, 937-942, 1986.
39. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Davalese J, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF., "Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function," *N. Engl. J. Med.* 312, 1217-1224, 1985.
40. Shimokawa, H, Lam JYT, Chesebro JH, Bowie EJW, Vanhoutte PM., "Effect of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries", *Circulation* 76, 898-905, 1987.
41. Glauber H., Wallace P., Griver K., Brechtel G., "Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus," *Ann. Int. Med.* 108, 663-668, 1988.
42. Mori T.A., Vandongen R., Masarei J.R.I, Dunbar D., Stanton K.G., "Serum lipids in insulin-dependent diabetics are markedly altered by dietary fish oils," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 15, 333-337, 1988.
43. Bertherat J., Belot-Veyssier C., Baudin E., Casanova S., Polak M., "Fish, diabetes, and the arterial wall," *Lancet* 2, 1332, 1989.
44. Sorisky A., Robbins D.C., "Fish oil and diabetes", *Diabet. Care* 12; 302-304, 1989.
45. Habib JB, Bossaller C, Wells S, Williams C, Morrisett JD, Henry PD., "Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110", *Circ. Res.* 58, 305-309, 1986.

Talih, hazır olan kafalara yardım eder.

Louis Pasteur