

**ORGANİK NİTRATLAR, TOLERANS GELİŞMESİ VE ENDOTEL İLE İLİŞKİSİ**  
**ORGANIC NITRATES DEVELOPMENT OF TOLERANCE AND**  
**INTERACTIONS BETWEEN ENDOTHELIUM**Emel TÜRKBEY<sup>1</sup>Meral GÜLER<sup>2</sup>**GİRİŞ**

Organik nitratlar gliserol ve benzeri polialkollerin nitrat esterleridir. Primer kullanım yerleri olan angina pectoris dışında, tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve bazı hipertansif durumların tedavisinde de kullanılırlar.

Nitratlar, büyük arter ve venleri gevşetirler. Aynı zamanda arteriyelleri ve özellikle bunlara en duyarlı damar segmenti olan venülleri de etkiler. Oluşturdukları vazodilatasyon damar düz kas hücreleri üzerindeki direkt etkilerine bağlıdır. Ven ve venülleri genişletip kanın periferde göllenmesine neden olarak kalbe venöz dönüşü azaltırlar. Arteriyelleri genişleterek total periferik damar direncini düşürürler. Böylece sistolde sol ventrikülün önündeki yükü azaltırlar. Sonuç olarak nitratlar kardiyak "preload"u, "afterload"u ve duvar gerimini azaltarak miyokardiyal oksijen tüketimini düşürürler. Prekollateral koroner perfüzyon basıncını arttırarak iskemik alanlara özellikle de subendokardiyal tabakalara oksijen sunumunu fazlaştırırlar(1).

Nitratlar uzun süre devamlı olarak kullanıldıklarında vazodilatör ve diğer bazı hemodinamik etkilerine karşı tolerans oluşabilir. Damar düz kaslarının nitratlara kesintisiz maruz kaldığı durumlarda 24 saat içinde bile tolerans gelişebilir ve buna bağlı olarak vazodilatör ve antianginal etkinlikleri azalabilir. Yüksek dozlarda kullanılmaları tolerans gelişmesini hızlandırır. Tolerans geliştiğinde etkinliğin tamamıyla kaybolması nadir görülen bir durumdur. Toleransın diğer bir özelliği bütün hastalarda görülmemesi

ve toleransın derecesinin kişiler arasında farklı olmasıdır.

**ORGANİK NİTRATLAR**

Organik nitratlar kimyasal yapı bakımından gliserol ve benzeri polialkollerin nitrat esterleridir. Primer kullanım yerlerini oluşturan angina pectoris'den başka diğer ilaçlara yardımcı olarak miyokard iskemisi sendromları, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansif durumların tedavisinde ve kontrollü hipotansiyon yapmak için kullanılırlar. Büyük arter ve ven dallarını, arteriyelleri ve özellikle bunlara en duyarlı damar segmenti olan venülleri, düz kas hücreleri üzerindeki direkt etkileri ile gevşetirler (1).

Organik nitratların düz kas ve endotel hücreleri içine girdikten sonra orada serbest tiollerle reaksiyona girip stabil olmayan S-nitrosotollerle sonra da nitrik oksid'e (NO) dönüşerek etkinlik kazandıkları gösterilmiştir. Söz konusu dönüşüm organik nitratın hücre içindeki indirgenmiş sülfidril (-SH) grubu içeren organik maddelerle (sistein ve asetilsistein gibi) kimyasal reaksiyona girmesi sonucu non-enzimatik olarak veya glutathion-S-transferaz ve sitokrom P-450 sistemi aracılığıyla gerçekleşir. Hangi yolun kullanılacağı serbest tiol konsantrasyonuna ve enzimatik aktivitenin baskınlığına bağlıdır. Meydana gelen NO hücre membranındaki guanilat siklazın hem grubuna bağlanıp enzimi aktive ederek hücre içi sGMP konsantrasyonunu artırır. Böylece sGMP bağımlı protein kinaz aktive olur ve miyozin hafif zincir kinazının defosforilasyonu ve hücre içi

<sup>1</sup>Refik Saydam Hıfzıssıhha Merk. Başkanlığı, Zehir Araştırmaları Müdürlüğü, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üni.Farm.ABD. Ankara

Geliş tarihi : 07.07.2000 Kabul edilmiş tarihi : 04.08.2000

Yazışma adresi : Dr.Emel TÜRKBEY, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merk. Başk., Zehir Araştırmaları Müdürlüğü, Zehir Danışma Merkezi, Ankara

serbest kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile damar düz kaslarının gevşemesine neden olur(2).

Organik nitratlarla guanilat siklazın aktive olmasının altında yatan biyoaktivasyonun hücrel mekanizmaları araştırılmış, ve sıçan karaciğerinden hazırlanan preparatlarda glutathion-S-transferaz gibi sitokrom P-450-bağımlı enzimlerin de organik nitratlardan NO oluşumunu katalizlediği gösterilmiştir. Dolayısıyla sitokrom P-450-bağımlı enzimleri indükleyen fenobarbitalin sıçan karaciğer mikrozomlarında nitrat biyotransformasyonunu da arttırdığı bildirilmiştir (3,4). Nitrat biyotransformasyonu sırasında da NO oluştuğuna dair bulgular elde edilmiştir. Karaciğer mikrozomları NADPH, gliseril trinitrat (GTN) ve guanilat siklaz kaynağı olarak da sıçan aortasının sitozolik fraksiyonu ile beraber inkübe edildiğinde guanilat siklaz enziminin aktive olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca izole sıçan aortasında vasküler sitokrom P-450-NADPH ve sitokrom P-450-redüktaz sisteminin nitrovazodilatörlerin biyotransformasyonunda yer aldığı gösterilmiştir (5). Fenobarbital ile tedavi edilmiş izole sıçanların aorta mikrozomlarında NADPH - bağımlı GTN biyotransformasyonunun yaklaşık yedi kat arttığı belirlenmiştir (4). Sitokrom PX - 450 indükleyicileriyle tedavi edilmiş sıçanların elde edilen aortalarında GTN'nin relaksan etkisinin arttığı bildirilmiştir (6). Etki mekanizmasına göre organik nitratlar Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör'ü (EDRF) çok iyi taklit eder. Damar düz kaslarını gevşetmesi NO oluşumuna bağlıdır, dolayısıyla organik nitratlar EDRF' nin ön ilaçları olarak kabul edilir. Gevşeme yanıtında sGMP ikincil ulaktır, dolayısıyla kimyasal ve farmakolojik olarak EDRF / NO eşdeğeridir.

Nitratların iki temel hemodinamik etkisi vardır;

i) Venül ve venleri genişleterek kanın periferde göllenmesine neden olurlar; böylece kalbe venöz dönüşü azaltırlar.

ii) Nitratlar arteriyelleri genişleterek total periferik damar direncini düşürürler. Böylece sistolde sol ventrikülün önündeki yükü azaltırlar. Nitratlar arterlerde de genişleme yaparlar.

Sonuç olarak nitratlar kardiyak "preload"u, "afterload"u ve duvar gerimini, dolayısıyla miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Prekollateral koroner perfüzyon basıncını

arttırarak iskemik alanlara özellikle de subendokardiyal tabakalara oksijen sunumunu fazlalaştırırlar (1).

Trombositler de çözünür guanilat siklaz içerir ve sGMP oluşturabilirler. Organik nitratlar da NO'nun kendisi gibi sGMP içeriğini arttırlar. sGMP üretiminin artması in vitro ve in vivo trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltırlar (1).

Aslında sağlam endotel hücreleri olan arterlerde, endotelsiz preparatlara nazaran nitrovazodilatörlerin gevşetici etkisi nispeten azdır. NO oluşumunu inhibe eden L-Nitromonometilarginin de (L-NMMA) nitratların gevşetici etkisini arttırdığına göre endotel kaynaklı L-arginin NO yolağının aktif olması, kan damarlarının endojen NO donörlerine yanıt verirliliğini azaltmaktadır. Endotel kaynaklı NO'nun bazal saliverilmesinin arterlere kıyasla venlerde daha az oluşu da nitratların arteryel dolaşıma kıyasla venöz dolaşımda neden daha etkin olduğunu açıklar. Bu fenomenin ilginç bir klinik uygulaması da nitratların tercihan endotel fonksiyon bozukluğu olan damarsal bölümleri genişletmesidir(7). Nitratlar nedene yönelik tedavide kullanılırlar çünkü onlar endotel'in disfonksiyonu sonucu üretimi ya da saliverilmesi bozulmuş endojen NO'nun yerini alarak etki ederler. EDRF saliverilmesini arttırarak etki eden ajanlara bir üstünlükleri de organik nitratların etki edebilmesi için sağlam endotel tabakasına gereksinim duyulmaması, hatta endotel yokluğunda bu ilaçların daha etkin olmasıdır (7).

Organik nitratlar yağda fazla çözünen maddelerdir; ciltten, özellikle mukozalardan kolay emilirler. Bu nedenle sublingual, transdermal ve oral uygulanabilirler. Ancak oral uygulamadan sonra mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe olabilmelerine rağmen sistemik biyoyararlanımları düşüktür. Bunun nedeni karaciğerden ilk geçiş sırasında büyük oranda hidrolizle inaktive olmalarıdır. Organik nitratların karaciğerdeki hidrolizi "glutathion-organik nitrat redüktaz sistemi" tarafından yapılır. Plazmadaki yarı ömürleri 2-8 dakika kadardır (1).

### **NİTRAT YANITLARINA KARŞI TOLERANS OLUŞMASI**

Nitratlar uzun süre devamlı kullanıldıklarında

vazodilatör ve diğer bazı hemodinamik etkilerine karşı tolerans oluşabilir. Damar düz kaslarının nitratlara kesintisiz bir şekilde maruz kalması, 24 saat içinde bile kısmi bir tolerans gelişmesine ve buna bağlı olarak vazodilatör ve antianjinal etkinliğin azalmasına neden olabilir. Yüksek dozda kullanılmaları tolerans gelişmesini hızlandırır (1).

Organik nitrat toleransının oluşumu hem ilacın konsantrasyonuna hem de kullanım süresine bağlıdır. Sığır izole koroner arterinde yapılan bir çalışmada maruziyet süresini değiştirmeden organik nitrat konsantrasyonunun 10 kat artırılması toleransda %30'luk bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak da konsantrasyonu değiştirmeden uygulama süresi 10 kat uzatıldığında tolerans gelişmesinde yaklaşık %20'lik bir artış bulunmuştur. Ayrıca organik nitrat uygulanmasına ara verildiğinde, bu nitratsız dönem süresinin de nitrat toleransının boyutunu belirlemekte önemli bir kriter olduğu saptanmıştır (8).

Nitratların devamlı uygulanması sonucu hücrelerin sitoplazması içindeki indirgenmiş -SH gruplarının azaldığı saptanmıştır. Hücre içindeki indirgenmiş -SH grubu içeren doğal bileşiklerin yenilenmesindeki kısıtlılık nedeniyle, bu bileşiklerin nitrata maruz kalmaları sonucunda geçici olarak tüketilmesinin nitratların vazodilatör etkilerine karşı gelişen toleransdan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (1).

NO oluşturmaları açısından yüksek katalitik etkiye sahip olan tiol içeren bileşikler GTN toleransının tedavisinde yararlı bulunmuştur. Plazma veya fosfat tamponu içinde GTN ile tiol içeren N-asetil sisteinin (NAS) hücre dışı etkileşiminin NO oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (9). NAS gibi tiol donörleri ile GTN yanıtının artmasının veya nitrat toleransının geriye dönmesinin, hücre içi indirgenmiş tiol gruplarının yenilenmesine değil GTN ile tiol donörlerinin hücre dışı etkileşimiyle oluşan NO'ya bağlı olabileceği öne sürülmüştür. GTN'nin etkisinin potensiyalizasyonunda veya nitrat toleransının önlenmesinde tiol donörlerinin etkinliğinin, GTN'den NO oluşturma kapasiteleri ile orantılı olduğu bulunmuştur. Hem tampon hem de plazma ortamında test edilen, GTN'den NO oluşturan alifatik ve aromatik tiollerin en güçlülerinin NAS, merkaptosüksinik asid (MPA) ve tiosalisilik asid (TSA) olduğu saptanmıştır. Potens

sıralamasına göre TSA<MPA<NAS olup, bu sıralama GTN toleransını geri çevirmedeki etkileri ile korelasyon göstermektedir (9).

Bazal NO tonusundaki farklılıkları takiben damarın yanıt verirliliğinin değişmesi de nitrovazodilatörlere karşı oluşan toleransı kısmen açıklayabilir. Çözünür guanilat siklazın NO etkisine karşı duyarsızlaştığı ve nitrovazodilatörlerin tedavide uzun süreli kullanımının çözünür guanilat siklazın veya NO sentezinin "down regulasyonu"na neden olduğu ileri sürülmüştür (1).

GTN ile tedavi edilmiş sıçanlardan elde edilen aortalarda GTN'nin yükleme dozuna yanıt olarak sGMP düzeyinin, buna paralel olarak da gevşemenin azaldığı bildirilmiştir (10). Buna karşın, sodyum nitroprussiyatın (SNP) neden olduğu sGMP artışı in vitro tolerans gelişmesi ile değişmemektedir. İn vivo GTN uygulanan sıçanların torasik aortalarında ise SNP ile guanilat siklaz aktivitesinde belirgin inhibisyon gözlenmiştir. SNP'nin yanısıra, GTN ve NO ile de sıçan aortasında ve insan koroner arterinde yapılan in vitro çalışmalarda benzer etkiler görülmüştür. İn vivo GTN tedavisi ne siklik nükleotid analogları olan; 8-bromo sGMP ve dibutiril sAMP'nin, ne de kalsiyum kanal blokleri diltiazemin gevşetici etkisini değiştirmemiştir. Bütün bu veriler GTN desensitizasyonunun, guanilat siklaz enzimi ile sentezlenen, nitrovazodilatörlerin ortak mediyatörü sGMP düzeyinde geliştiği ve sGMP'nin endotel bağımlı olduğu hipotezini desteklemektedir (11). Tolerans gelişmiş damarlarda sGMP düzeyinin azalmasına hücredeki sGMP döngüsünü düzenleyen sGMP-bağımlı protein kinaz ve sGMP fosfodiesteraz enzim aktivitelerindeki değişiklikler de eşlik etmektedir (10).

Nitrovazodilatörlerden oluşan NO'nun reseptörü guanilat siklaz'dır. Endotel bağımlı vazodilatörler önce endotel hücreleri üzerindeki reseptörü uyarak guanilat siklazı aktive ederler. Endotel bağımlı vazodilatörlerin gevşetici etkisinde GTN aracılı toleransın, guanilat siklazın azalmış olan yanıt verirliliğine değil de endotel hücresinde bulunan reseptörlerdeki duyarlılığın azalmasına ve NO oluşumundaki değişikliğe bağlı olduğu öne sürülmüştür (11). Ancak insan koroner arterinde yapılan in vitro çalışmalarda endotel bağımlı vazodilatör olan kalsiyum iyonoforu A23187'ye karşı

tolerans geliştiği ve azalmış gevşeme yanıtının sGMP düzeyinde azalmaya paralel olduğu gösterilmiştir. Bu azalma nedeninin guanilat siklaz tarafından sGMP sentezlenme basamağında bir hasar olduğu düşünülmektedir (11).

Tekrarlayan in vitro uygulamalarla GTN'ye karşı tolerans geliştirilmiş olan sıçan torasik aorta ve insan koroner arterinde yapılmış bir çalışmada damarlarda biriken sGMP'nin azalmış olduğu, çözünür guanilat siklaz'ın aktivasyonunda yavaşlama olduğu gözlenmiştir. Kısmen saflaştırılmış enzim yapısında kalıcı moleküler değişiklikler oluştuğu saptanmış ve nitrovazodilatörlerce aktive edilme yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir (12).

Nitrovazodilatörlere karşı gelişmiş tolerans NO'nun metabolik dönüşümündeki azalma, guanilat siklaz aktivasyonunda azalma, veya sGMP fosfodiesteraz aktivitesinde artıştan da kaynaklanabilir. Bu metabolik işlemlerin hepsi glutatyon ve glutatyon S-transferaz varlığını gerektirir. Dolayısıyla bunlardan herhangi birisindeki eksiklik tolerans gelişmesine neden olabilir (13). GTN'yi metabolize eden enzimlerin reversibl olarak protein kinaz C inhibitörü N-benzoyl-staurosporine ile inaktivasyonu, vasküler tolerans gelişmesinden bu enzimlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. SNP gibi NO salıverilmesi için enzimatik basamakları gerektirmeyen NO donörlerinin GTN ile çapraz tolerans göstermemesi de bu görüşü desteklemektedir (14).

In vitro çalışmaların sonuçlarını değerlendirerek ortaya konulmuş bu tolerans mekanizmalarını değerlendirirken sadece tür farkını değil aynı zamanda da in vivo koşullarda reflex nörohü-moral aktivasyonu ve damar dışı alandan damar içi boşluğa kapiller sıvı göçünün de nitrat toleransında yer aldığını unutmamak gerekmektedir (15). Nitratlara tolerans gelişmesinde; olası vasküler mekanizmalar yanısıra nörohü-moral aktivasyon ve su-tuz retansiyonu gibi sistemik mekanizmalar da rol oynayabilmektedir. Nitrat uygulamasından sonra nörohü-moral aktivasyonla plazma genişlemesi, renin-anjiyotensin sisteminin stimülasyonuna ve katekolamin salıverilmesine neden olmaktadır. Hatta bu mekanizma dolayısıyla potansiyel tiol donörü kaptopril, hem

anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonu için hem de tiol kaynağı olarak tolerans çalışmalarında kullanılmış ve toleransı önlemekte etkin olabileceği öne sürülmüştür (16,17).

Sıçan izole aortunda yapılan bir çalışmada nitrat toleransının boyutunun gençlere oranla yaşlılarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yaşa bağlı değişiklikler kastirici ajana bağlı değildir çünkü hem fenilefrin hem de potasyum klorür ile oluşmaktadır (15). Nitrat toleransındaki yaşa bağlı artıştan sorumlu mekanizmayı araştırmak amacıyla önceden GTN verilmiş aorta halkalarında Sin-1 yanıtları incelenmiştir. Sin-1'in, GTN'nin aksine çözünür guanilat siklazı aktive etmek için önceden sülfidril grupları ile reaksiyona girmeye gereksinimi yoktur (18). Bazı araştırmalarda izole damarlarda ve sağlam düz kas hücrelerindeki organik nitrat toleransının selektif olduğu, Sin-1 veya EDRF gibi direkt guanilat siklaz aktivatörleri ile aralarında çok az çapraz tolerans olduğu veya hiç olmadığı gösterilmiştir (18,19). Sıçan izole aortunda yapılan bir çalışmada, test edilen herhangi bir grubunda Sin-1 ile GTN arasında önemli bir çapraz toleransın bulunmaması üzerine nitrat toleransındaki yaşa bağlı artışta guanilat siklaz desensitizasyonunun esas neden olmadığı kanaatine varılmıştır. Bu görüş, bozulmuş GTN biyotransformasyonunun daha olası bir mekanizma olduğu hipotezini desteklemektedir.

Nitrat toleransının gelişmesi için indirgenmiş doku sülfidril içeriğinin tükenmesinin önemli bir neden olduğu vurgulanmaktadır (20). Buna bağlı olarak birkaç hipotez ortaya atılmıştır. Birincisi; yaşlı doku ve organizmalarda glutatyon içeriğinin azaldığı gözlenmiştir. İkincisi; oksijen radikallerinin oluşumunun artmasının ve antioksidan savunma sisteminin etkinliğinin azalmasının buna bağlı olarak da sülfidril gruplarının oksidlenmesinin yaşla ilgili olduğunu gösteren bazı deliller bulunmuştur (15,21). Yaşlanan hücrelerdeki bu oksidatif proseslerin nitrat toleransına yakınlıktan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (15).

Endotel tabakası olmayan kontrol preparatların GTN'ye duyarlılığında yaşa bağlı değişikliklerin bulunmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15,22). Sadece endotel varlığında sıçan arterlerinin nitrovazodilatörler ile vazodilatasyonu,

muhtemelen EDRF ile endotel kaynaklı kastırıcı faktör oranının bozulması nedeniyle yaşlılıkta azalmıştır. Endotel tabakasının mevcudiyeti GTN ile oluşan vazodilatasyonu ve dolayısıyla da nitrat toleransının boyutlarını azaltmaktadır. Son çalışmalara göre endotelsiz dokularda nitrat toleransı daha belirgin şekilde oluşmaktadır (15).

#### DAMAR ENDOTELİ VE NİTRİK OKSİD

L-arjinin amino asidinden NO sentezi, hayvanlar ve insanlarda kan basıncı ve kan akımının fizyolojik regülasyonunda önemli bir role sahip olan vazodilatör bir mekanizmadır. Damar endotel hücrelerinde L-arjiniinden NO sentezi kalsiyum ve kalmodulin bağımlı olan NO-sentaz enzimi aracılığıyla yapılır ve ortamda NADPH bulunmasını gerektirir. Oluşan NO damar düz kas hücresindeki çözünür guanilat siklazı uyarak sGMP oluşumunu artırır, EDRF'nin vazodilatör etkisini oluşturur. Endotel hücreleri de çözünür guanilat siklaz içerirler ve sGMP oluştururlar. NO sentezinin L-arjinin analogları ile inhibisyonu belirgin bir vazokonstriksiyon ve hipertansiyon yanıtı oluşturur ki bu da NO-bağımlı vazodilatör tonüsün varlığını göstermektedir (23).

Süperoksit anyon süpürücüleri ve süperoksit dismutazın belirgin olarak EDRF'yi stabilize etmesi oksijen kaynaklı serbest radikallerin ve süperoksit anyonların bu faktörü inaktive ettiklerini gösterir. EDRF (NO) 3-50 saniye yarı ömrü ile çok labildir. Biyolojik aktivitesi hemoglobin ve süperoksit anyonları ile bloke olup süper oksit dismutaz ile artar (23).

EDRF'nin damarlar arası aktivite farklılığı olmakla beraber sürekli olarak tüm kan damarlarının endotelinden salıverilir. Bu "EDRF'nin bazal salıverilmesi"dir. Damar endotelinden EDRF salıverilmesi enerji bağımlıdır. Bundan dolayı iskemi veya hipoksi bazal salıverilimi bozarak damar tonusunda değişikliklere yol açar (24). Trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumu sırasında salıverilen serotonin, ADP, trombin gibi ajanlarla uyarıldığında da EDRF salıverilir. Bu da "EDRF'nin uyarıyla salıverilmesi"dir. Ayrıca çeşitli türlerin izole arter ve ven preparatlarıyla arteriyollerde yürütülen çalışmalar, asetilkolinin yanısıra kalsiyum iyonoforu A23187, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), bradikinin,

P maddesi, histamin, noradrenalin ve lökotrienler gibi birçok maddenin EDRF aracılığı ile gevşeme oluşturduğunu göstermiştir (25). Ajanların uyardığı EDRF salıverilmesine baktığımızda EDRF'nin, trombosit agregasyonu ve trombus oluşumunu engellemekte ve endoteli sağlam damarların vazodilatör sinyalleri algılayıp yaymasında da rol aldığını görmekteyiz. Bunların dışında bir de "akıma bağlı EDRF salıverilmesi" vardır. EDRF salıverilmesi kan akışının bir fonksiyonu olarak endotel yüzeyinde oluşan sinyal "shear stress"e bağlı olarak da artar (26).

Damar endotel hücreleri homeostaz ve hücre fonksiyonlarında önemli bir role sahiptirler. Kanın koagülasyonu, lökositlerin aktivasyonu, trombosit reaktivitesi bu fonksiyonlardan bazılarıdır. Ayrıca kapiller permeabilite ve damar düz kas hücre tonusunun düzenlenmesinde de yer almaktadır. Endotel hücrelerinin bu etkilerinde prostasiklin, EDRF gibi potansiyel damar gevşetici ve endotelin gibi kastırıcı ajanlar aracılık eder. Endotel hücreleri indirekt olarak da katekolaminler, anjiotensin II, bradikinin ve prostoglandinler gibi vazoaaktif substansları metabolize ederek damar düz kas hücre tonusunu etkileyebilmektedir.

Bazı damar gevşeticiler, sadece endotel hücrelerinin varlığında damar düz kas hücrelerini gevşettikleri için "endotel bağımlı" olarak tanımlanmaktadırlar. Bu ajanlar gevşetici etkilerini "endotel kaynaklı gevşetici faktörler" aracılığı ile oluşturmaktadır. Damar düz kas hücresinde guanozin 3',5' siklik monofosfat (sGMP) konsantrasyonunu artırarak damar dilatasyonu oluşturduğu deneysel bulgularla gösterilmektedir (24).

Endotelde bulunan bir diğer vazoaaktif ajan da "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör"dür. Potasyum kanallarını aktive ederek damar düz kas membranında hiperpolarizasyon ile vazodilatör etki oluşturmaktadır. Etkileri sGMP aracılığı ile değildir çünkü metilen mavisi ile vazodilatasyonu inhibe olmaz (27).

Damar endotel hücrelerinde sentezlenmekte olan NO, EDRF'nin biyolojik etkisinde önemli bir yere sahiptir. Damar tonusunun düzenlenmesinde yer alan "endojen nitrovazodilatör"dür. Lipofilik ve küçük moleküler yapıya sahip olan NO, endotel hücresinde sentezlendikten hemen sonra damar

düz kas hücrelerine difüze olur. Burada endojen NO reseptörü kabul edilen solubl guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır ve enzimi aktive eder. Hücre içi sGMP konsantrasyonunu artırır. Böylece sGMP bağımlı protein kinaz aktive olur

ve myozin hafif zincir kinaz defosforilasyonu meydana gelir. Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun azalması sonucu damar düz kaslarında gevşeme yanıtı oluşur (2).

#### KAYNAKLAR

1. Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Yedinci Baskı, Ankara, 1995; Cilt 2, sayfa; 1211-1222.
2. Martin W, Villani G M, Jothianandan D, Furchgot R F. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and methylen blue in the rabbit aorta. *J Exp Phar Ther* 1985; 232:708-716.
3. Schröder H. Cytochrom P-450 mediates bioactivation of organic nitrates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; Vol. 262 No:1.
4. Bennett B M, McDonald B J, Nigam R, Simon W C. Biotransformation of organic nitrates and vascular smooth muscle cell function. *TIPS* July, 1994; (Vol. 15).
5. Mcguire J J, Anderson D J, Bennett B M. Inhibition of the biotransformation and pharmacological actions of glyceryl trinitrate by the flavoprotein inhibitör, diphenyleiodonium sulfate. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994; Vol. 271, No2.
6. Bennet B M, McDonald B J, StJames M J. Hepatic cytochrome P-450-mediated activation of rat aortic guanylyl cyclase by glyceryl trinitrate. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 261; 716-723.
7. Feilish M, Lüscher T F. Endogenous and Therapeutic Nitrates Monheim, Federal Republic of Germany, 1994; p: 6-23.
8. Peter H J, Horowitz D J. Determinants of in vitro Nitroglycerin Tolerance Induction and Reversal: Influence of Dose Regimen, Nitrate-Free Period, and Sulfhydryl Supplementation. *J. of Cardiovascular Pharmacology*, Raven Press Ltd. New York, 1989; 14: 31-37.
9. Salvemini D, Pistelli A, Vane J. Conversion of glyceryl trinitrate to nitric oxide in tolerant and non-tolerant smooth muscle and endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1993; 108, 162-169.
10. Axelson K L, Anderson R G G. Tolerance towards nitroglycerin, induced in vivo, is correlated to a reduced c GMP response and an alteration in c GMP turnover. *European Journal of Pharmacol* 1983; 88, 71-79.
11. Molina C R, Andresen J W, Rapoport R M, Waldmann S, Murad F. Effect of in vivo nitroglycerin tolerance on nitroglycerin and sodium nitroprussid-induced relaxation and cyclic GMP accumulation in rat thoracic aorta. *J Cardiavasc Pharmacol* 1987; Vol. 10, No. 4.
12. Waldman S A, Rapoport R M, Ginsburg R, Murad F. Desensitization to nitroglycerin in vascular smooth muscle from rat and human. *Biochemical Pharmacol* 1986; Vol. 35, No. 20, pp 3525-3531.
13. Fukazawa M, Namiki A. Reduced endothelium-dependent vasodilation by acetylcholine and bradykinin in isolated nitroglycerin-tolerant blood vessels. *Gen Pharmac* 1994; Vol. 25, No. 1, pp.61-67.
14. Zierhut W, Ball H A. Prevention of vascular nitroglycerin tolerance by inhibition of protein kinase C. *British Journal of Pharmacology* 1996; 119, 3-5.
15. Unger P, Berkenboom G, Brekenie D, Fontaine J. Nitrate tolerance and aging in isolated rat aorta. *European Journal of Pharmacology Science* 1993; 248, 145-149.
16. Abrams J. Interactions between organic nitrates and thiol groups. *The American Journal of Medicine*, 1991; Vol. 91 (suppl 3C).
17. Katz R J, Warren W S, Buff L, Wasserman A G. Prevention of nitrate tolerance with angiotension converting enzyme inhibitors. *Circulation*, 1991; 83:1271-77.
18. Kukovetz W R, Holman S. Tolerance and cross tolerance between SIN-1 and nitric oxide in bovine coroner arteries. *J Cardiavasc Pharmacol* 1989; 14 (Supple. 11): p. 40-46.
19. Mülsch A, Busse R, Winter I, Bassenge E. Endothelium and sydnonimine induced responses of native and cultured aortic smooth muscle cells are not impaired by nitroglycerin tolerance. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1989; 339, 568.

20. Needleman P, Johnson E M. Mechanism of tolerance development of organic nitrates. J Pharmacol Exp Ther 1983; 184,709.
21. Tony J, Lee F, Shirasaki Y, Nickols G A. Altered endothelial modulation of vascular tone in aging and hypertension. Neurohumoral Control of Blood Vessel Tone. Proc. Int. Symp. Springfield, Ill. Blood Vessels, 1987; 24: 132-136.
22. Shirasaki Y, Su C, Lee T J F, Kolm P, Nickols G A. Endothelial modulation of vascular relaxation to nitrovasodilators in aging and hypertension. J Exp Pharmacol Ther 1986; 239, 861.
23. Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Novel actions of methylene blue. European Heart Journal .1993; 14 (supplement 1), 22-26.
24. Antonaccio M J. Cardiovascular Pharmacology Third Edition Raven Press, Ltd. ,1990; New York.
25. Furchgott R F, Vanhoutte P M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J, 1989; 3: 2007-2018.
26. Anderson A H. Vascular endothelium in ischemic heart disease: possible role for endothelium-derived relaxing factor. Cardiovascular Drugs and Therapy 1989; U.S.A.,3:241-248.
27. Feng O, Hedner T. Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) and NO: I. Physiology, pharmacology and pathophysiological implications. Clinical Physiology 1990; 10, 407-426.

