

# İnsan Hastalıklarında Endotel Fonksiyon ve Disfonksiyonunun Moleküler Mekanizmaları

## Molecular Mechanisms of Endothelial Function and Dysfunction in Human Diseases

Tuba Günel ©

Hale Göksever Çelik ©

Reyhan Diz Küçükçaya ©

İsmail Mert Alkaç ©

Kılıç Aydınli ©

### Öz

Vasküler endotel, kan damarlarının tüm iç yüzeylerini örten birçok önemli fizyolojik ve patolojik reaksiyonu düzenleyen önemli bir organdır. Bir bariyer olarak endotel, moleküllerin transferini düzenler ve yarı geçirgen bir tabaka gibi davranır. Yaralanmalara veya patolojik koşullara yanıt olarak yeni damar oluşumunu (anjyogenez) hızla başlatma kapasitesini de korur. Anjyogenez, dokulara oksijen ve besin sağlamak amacıyla var olan damarlardan yeni damarlar oluşum sürecidir. Kan damarları ve bileşenleri, hemostaz, tromboz ve inflamasyon için kritik öneme sahiptir. Anjyogenez oldukça sıkı şekilde regüle edilen çok sayıda farklı hücre tiplerinin olaya karıştığı kompleks bir süreçtir. Oldukça karmaşık şekilde düzenlenen bu süreçte yer alan çok sayıda mediyatör vardır. Bu mediyatörler; vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO: endotel kaynaklı gevşetici faktör) ve prostasiklin (PGI2) ile vazokonstriksiyonu sağlayan endotelin-1 (ET-1), platelet aktivasyon faktörü (PAF) ve Anjyotensin II'dir. Endotel disfonksiyonu (ED), endotel tarafından sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengesizlikten dolayı ortaya çıkan patolojik durumdur. Endoteldeki düzensizlikler organizma için olumsuz sonuçlar doğuracak patolojik işlevlere dönüşür. Endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet, kanser ve preeklampsi gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynarlar. Normal ve disfonksiyona uğramış endotel arasındaki farklılıklar, gelişmiş anti-anjyogenez için yeni terapötik olanaklar sunabilir. Bu derleme, endotel hücrelerinin, mediyatörlerin ve sinyal yollarının önemli hastalıkların her aşamasında gerçekleştirdiği işlevleri ve tedavi ipuçlarını anlatmak için yazılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** endotel, nitrik oksit, prostasiklin, endotelin 1, platelet aktive edici faktör, anjyotensin, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu

### ABSTRACT

The vascular endothelium is an important organ that covers all of the inner surface of blood vessels and regulates several important physiological and pathological reactions. As a barrier, the endothelium regulates the transfer of molecules and acts like a semipermeable layer. They retain the capacity to rapidly initiate new vessel formation in response to injury or pathological conditions. Angiogenesis is the process of formation of new vessels from existing vessels to provide oxygen and nutrients to tissues. Blood vessels, and their components have a critical importance for hemostasis, thrombosis, and inflammation. Angiogenesis is a complex process in which strictly regulated multiple cell types are involved. Several mediators are involved in this process including nitric oxide (NO endothelium-derived relaxing factor), prostacyclin (PGI2) which ensure vasodilatation, endothelin 1, platelet-activating factor and angiotensin II that induce vasoconstriction. Endothelial dysfunction (ED) is a pathological condition caused by the imbalance between vasodilation and vasoconstriction provided by the endothelium. Endothelial dysfunction is transformed into pathological functions which will result in unfavourable outcomes. Endothelial dysfunction plays a role in the pathogenesis of a variety of diseases such as hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure, peripheral artery disease, diabetes, cancer and preeclampsia. Differences in normal and dysfunctional endothelium may present new therapeutic possibilities for improved anti-angiogenesis. This review is written to describe the functions endothelial cells, mediators and signaling pathways in all stages of major diseases and relevant treatment tips.

**Keywords:** endothelium, nitric oxide, prostacycline, endothelin 1, platelet-activating factor, angiotensin, atherosclerosis, endothelial dysfunction

Received/Geliş: 20.02.2020  
Accepted/Kabul: 20.05.2020  
Published Online/Online yayın: 30.09.2020

Atıf vermek için: Günel T, Göksever Çelik H, Diz Küçükçaya R, Alkaç İM, Aydınli K. İnsan hastalıklarında endotel fonksiyon ve disfonksiyonunun moleküler mekanizmaları. İKSSTD 2020;12(3):201-16.

Hale Göksever Çelik  
S.B.Ü. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü,  
İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü  
İstanbul - Türkiye  
✉ hgoksever@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-5162-3262

T. Günel 0000-0003-3514-5210  
R. Diz Küçükçaya 0000-0001-5814-7118  
İ. M. Alkaç 0000-0003-0847-7738  
İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü  
İstanbul, Türkiye

K. Aydınli 0000-0003-2645-8979  
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Emekli Profesör  
İstanbul, Türkiye

## ENDOTEL FONKSİYONLARI

Endotel, arter duvarının iç yüzeyini kaplayan hücre tabakası olup, vasküler sistemin normal çalışması için gereklidir. Dolaşımdaki eritrositler, sıvı kan bileşenleri ve doku metabolik ürünleri arasında fiziksel ve fonksiyonel bir filtre görevi görür. Vasküler sistemin gelişimi sırasında, vaskülogenez ve anjiyogenezin korunmasına ek olarak hücrel adezyon ve damar duvarı inflamasyonunu düzenler <sup>(1,2)</sup>.

Endotel hücreleri (EH) ekzojen uyarılara karşı heterojenik tepkiler verirler ve vasküler sistemin homeostazisini düzenlemede önemli bir rol oynarlar. EH'leri ergenlik boyunca çoğunlukla sessiz kalırlar; bununla birlikte, yaralanmalara veya patolojik koşullara yanıt olarak yeni damar oluşumunu hızla başlatma kapasitesini de korurlar <sup>(3)</sup>. Endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler, hücre adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli mediyatörlerin düzenlenmesi yoluyla vasküler tonusu, permeabiliteyi, pıhtılaşmayı ve inflamasyonu düzenleyebilirler. Ayrıca vasküler tonus, lökosit trafiği, kan pıhtılaşması, besin ve elektrolit alımı ve hipoksik dokunun neovaskülarizasyonunu düzenlerler <sup>(4)</sup>. Bununla birlikte, anjiyoplasti, stentleme, diyabet, hipertansiyon ve immünolojik hasar gibi durumlardan kaynaklanan vasküler yaralanmalar, endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açabilir <sup>(4,5)</sup>. Vasküler endotelin zarar görmesi ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların başlangıcı için patojenik anahtar rolü üstlenir <sup>(1)</sup>.

Endotel hücreleri tarafından hemostazı sağlamak amacıyla birtakım mediyatörler salgılanır. Bunlar, vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO: endotel kaynaklı gevşetici faktör) prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ile vazokonstriksiyona neden olan endotelin-1 (ET-1), trombosit (platalet) aktivasyon faktörü (PAF) ve Anjiyotensin II'dir <sup>(6)</sup>.

## VAZODİLATASYON SAĞLAYAN MEDİYATÖRLER

### Nitrik Oksit (NO)

Endoteldeki nitrik oksit üretimi, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin L-arjinini, nitrik oksit (NO) ve L-sitrüline katalize etmesiyle oluşur. NO'nin vasküler tonusu düzenlemedeki rolü, siklin guanozin mono fosfat (cGMP) üretimini destekleyerek vasküler düz kas gevşemesi sağlamasıdır <sup>(7,8)</sup>. Endotelial

NO sentezinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerindeki Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonlarındaki değişiklikler NO üretiminin ana belirleyicileridir <sup>(8)</sup>.

Nitrik oksit, kardiyovasküler sistemde, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun engellenmesi, lökosit adezyonunun önlenmesi ve damar genişleme yetenekleri gibi çeşitli anti-aterosklerotik etkilere sahiptir <sup>(2)</sup>.

### Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) trombositlerin aktivasyonunu ve mitojen serbestleşmesini inhibe ederek vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler. Endotelial araziidonik asit metabolizmasından elde edilen, yarılanma süresi 10 saniye olan, siklooksijenaz türevi bir üründür ve güçlü bir vazodilatasyon özelliği vardır. Endotel hücreleri endojen prostasiklinin ana kaynağıdır; mediyatörün etkisi hem lokal vasküler duvar hem de endotele invaze olan kan hücrelerine yöneliktir <sup>(6,8,9)</sup>.

Prostasiklin, istirahat koşulları altında sentezlenmeyen bir eikozanoiddir. Endotel disfonksiyonu durumunda veya vasküler hemodinamide bozulmalarla üretimi gerçekleşir. Salınımını uyanan faktörler pulsatil basınç, bradikinin, trombin, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörleridir. Prostasiklin ayrıca platelet aktivasyonu, sekresyonu, agregasyonunu ve monositlerin endotel ile etkileşimi inhibe eder <sup>(6)</sup>. Prostasiklinler dakikalar içinde daha belirgin olan pulmoner damarlarda sistemik vazodilatasyona neden olurlar <sup>(10)</sup>. Vazodilatasyon sağlayan mediyatörlere etki eden faktör ve maddeler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## VAZOKONSTRUKSİYONA NEDEN OLAN MEDİYATÖRLER

### Endotelin-1(ET-1)

Endotel hücrelerinden salınan 21 aminoasitli bir peptid olan endotelin-1 (ET-1), hipoksi, iskemi ve kan akış gerilimi ile indüklenen, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajandır <sup>(9)</sup>. Endotelinin üç tip izopeptidi (ET-1, ET-2, ET-3) bulunmakla beraber, yalnızca ET-1 damar endoteli tarafından sentez edilir. ET-1, salınmasından sonra vasküler düz kas hücrelerinde Endotelin A (ETA) ve Endotelin B2 (ETB2) reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyonu uyarır. ET-1

Tablo 1. Vazodilatasyon-vazokonstrüksiyona neden olan mediyatörler ile etki eden faktör ve maddeler <sup>(17-27)</sup>.

	Etkilenen Mediyatör	Etkileyen Faktör/Maddeler	Etkisi
Vazodilatatör Mediyatörler	Nitrik Oksit (NO)	Kan akımının damarlara uyguladığı çapraz basınç (shear stress)	Artar
		Hipoksi	
		Nörotransmitter maddeler (asetilkolin, noradrenalin)	
		Serotonin, adenozin, trombin	
		Otakoidler (histamin, bradikinin, endotelin)	
		cGMP analogu	Azalır
		TNF-alfa	
		Hiperglisemi	
		Süperoksit	
		Hipertansiyon	
	Prostasiklin (PGI <sub>2</sub> )	Lipoprotein (a)	Artar
		oxLDL (Okside- düşük yoğunluklu lipoprotein)	
		C-reaktif protein (CRP) artışı	
		Miyokardial oksijen yetersizliği	
		Pulsatil basınç	
Vazodilatatör Mediyatörler	Endotelin-1 (ET-1)	Bradikinin	Azalır
		Trombin	
		Serotonin	
		Trombosit kökenli büyüme faktörü	
		Adenozin trifosfat	
		Süperoksit radikalleri	
		Hipertansiyon	
		Diyabet	
		İnflamatuar sitokinler	
		c-reaktif protein (CRP)	
		Hiperlipidemi (LDL)	
		Anjiyotensin-2	
		Epinefrin	
		İnsülin	
		Kortizol	
	Vazopressin		
	TGF-beta		
	Endotoksin		
	Ox-LDL		
	Siklosporin		
Glukoz			
PGI <sub>2</sub>			
Heparin			
NO			
Demir ve kalsiyum şelatörleri			
Adrenomedullin			
BQ-123 (ET reseptör antagonisti)			
Anjiyotensin-II	Hipertansiyon	Artar	
Platelet aktive edici faktör (PAF)	Sitokinler (interferon, TNF-alfa)	Artar	
	Kalsiyum kanal blokörleri	Azalır	
	Kalmodulin inhibitörü		
	Kalsiyum şelatörleri		
	Prostasiklin		
	Doğal ve sentetik antagonistler (ginkgolid, glitoksinler, alfa-bulnesene, lexipafant, rupaadin, EGb761)		
Kortikosteroidler			

üretimindeki artış, endotel hücrelerinde ETB1 reseptörünün miktarının azalması ve vasküler düz kas hücrelerinde ETB2 ve ETA reseptörlerinin miktarının artması ile azalan gevşeme ve vazokonstrüksiyon artışına neden olur <sup>(9)</sup>. Vazoaktif özelliklerinin yanı sıra düz kas hücre proliferasyonunu uyarak vasküler yeniden düzenleme ve lökosit adezyonuna katkıda bulunur. Böylece inflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynar <sup>(9)</sup>. Sağlıklı bireylerde ET-1'in plazmada düzeyi düşüktür; hipertansiyon, ateroskleroz, akut myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği ve renal yetersizlik gibi birçok hastalıkta plazma düzeyinin yükseldiği saptanarak bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir <sup>(11)</sup>.

### Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

Fizyolojik etkileri bakımından trombosit (platelet) aktive edici faktör (PAF)'ler güçlü bir fosfolipittir. Ayrıca polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajların aktivasyonuna da trombositler neden olur <sup>(12)</sup>. Aktive olmamış trombositler normal endotel ile etkileşime girmezler. Endotelde oluşan bir zarar sonrasında açığa çıkan subendotelial bölgeye yapışarak trombüs oluştururlar. Bu trombüs ise epitel hücre yüzeyine bağlı bir fosfolipit olan trombosit aktivasyon faktörünün (PAF) lökosit üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak jukstakrin sinyal iletimi sağlamasıyla oluşur. PAF, kuvvetli bir fosfolipit aktivatörü olarak bilinir ve birçok lökosit fonksiyonunda, trombosit agregasyonunda, inflamasyonda ve anafilakside rolü vardır <sup>(9,13)</sup>. Birçok hücre tipinde istirahatteki PAF düzeyinin düşük olduğu ve PAF oluşumunun membrandaki bir uyarıya bağlı olduğu bildirilmiştir. PAF, hem trombositlerle ilişkili hem de trombositlerden bağımsız çeşitli kardiyovasküler etkilere sahiptir. Koroner vazokonstrüksiyona neden olduğunu ve bu etkisinin de siklooksijenaz inhibitörleri tarafından önlendiği kanıtlanmıştır <sup>(14)</sup>.

### Anjiyotensin II

Vücutun hemen hemen birçok dokusundan salgılanan anjiyotensinojen, renin tarafından parçalanır ve anjiyotensin-I oluşur. Ardından anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin-II (Ang-II)'ye dönüştürülür. Ang-II, AT-1 ve AT-2 reseptörlerine bağlanarak vazokonstrüksiyon yoluyla kan basıncı kontrolü, elektrolit hemostazı, inflamasyon, vasküler büyüme ve damar fonksiyonları üzerinde etki gösteren bir mediyatördür. Ang-II ayrıca, eNOS'ı aktive

etmek için endotelial AT-2 reseptör aracılığıyla etki gösterebilir ve Ang-II-indüklü vazokonstrüksiyonu etkileyerek NO ve PGI2 üretimini artırabilir <sup>(7,15,16)</sup>. Vazokonstrüksiyona neden olan mediyatörlere etki eden faktör ve maddeler Tablo 1'de özetlenmiştir <sup>(17-27)</sup>.

## ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GELİŞİM MEKANİZMALARI

Endotel Disfonksiyonu (ED), endotel tarafından sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengesizlikten dolayı ortaya çıkan patolojik durumdur <sup>(28)</sup>. Normal koşullar altında, endotel hücreleri antikoagülan ve anti-trombosit mekanizmaları aracılığıyla trombozu önlerken yaralanma sonrasında bu durum vasküler bütünlüğün korunmasına yardımcı olmak amacıyla tam tersi yönde değişir. Yaralanmış bölgelerdeki inflamatuvar hücrelerin iyileşmesi için trombosit ve lökosit adezyonu önemli iken, prokoagulant faktörlerin indüklenmesi fibrin formasyonunun oluşmasında önemlidir <sup>(6)</sup>. Endotel disfonksiyonu, endotel bağımlı asetilkolin (ACh) veya kan akımının damarlara uyguladığı çapraz basınç (shear stress) gibi uyaranlar sonucunda endotel fonksiyonunun bozulmasıyla oluşur ve hipertansiyon ile Tip II diyabet gibi hastalıkların patogenezinde rol oynar <sup>(29)</sup>. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin başlangıcında ve insülin direncinde en erken işaretlerden biridir ve önemli bir olaydır <sup>(30)</sup>.

Oksidatif stresin kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkileri, NO sentezi ve biyoyararlanım, inflamatuvar yanıt, lipit peroksidasyonunda azalma ile endotel disfonksiyonunda kendini gösterir. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve yaşlanmada rol oynayan en önemli faktörlerden biridir <sup>(28)</sup>. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve hidroksil radikallerini içeren reaktif oksijen türleri (ROS), ayrıca vasküler tonusun daralmasında olduğu gibi endotel ve vasküler fonksiyonda da önemli bir rol oynar. ROS, plazma membranındaki NADPH oksidazlar (NOX) ve diğer oksidazlar (peroksidazlar, sitokromlar, mono- ve dioksijenazlar) ile NOS gibi farklı enzimler tarafından aerobik metabolizmanın bir sonucu olarak üretilir. Hücre içindeki ROS miktarı, süperoksit dismutazlar (SODs), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon gibi enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları tarafından azaltılır <sup>(31)</sup>. Okside düşük yoğunluk-

**Tablo 2. Antioksidan faktörler** <sup>(32-38)</sup>.

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR	
ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	ENZİMATİK OLMAYAN ANTIOKSİDANLAR
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon
Katalaz (CAT)	Melatonin
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit
Glutatyon redüktaz (GR)	Bilirubin
	Albümin
	Koenzim Q 10
	Selenyum
	α-lipoik asit
	Seruloplazmin
	Transferrin
EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR
α-Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β-karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

**Tablo 3. Oksidan ve serbest radikaller** <sup>(32-38)</sup>.

<b>Oksidanlar</b>	Sigara dumanı, egzersiz, çevre kirlenimler, ateşli hastalıklar, radyasyon, çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin bir diyet, iskemi, kansinjenler
<b>Serbest Radikaller</b>	Tekli oksijen ( $^1O_2$ ), süperoksit anyonu ( $^-O_2^-$ ), hidroksi ( $^-OH$ ), peroksi ( $ROO^-$ ), alkoksi ( $RO^-$ ), enzimatik oksidasyonlar (Ksantin oksidaz (XOD), NADPH oksidaz, nötrofil miyeloperoksidaz (MPO)), halojenlenmiş hidrokarbonlar

lu lipoprotein (oxLDL) ve NO, vasküler endotel mikro çevresinde aterosklerozdaki anahtar olayları etkileyen tam tersi iki farklı etki gösterirler <sup>(28)</sup>. Şu ana kadar oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunu temsil eden parametreler olarak OxLDL ve NO, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi ile ilgili yeni hedefler olarak ve insan biyolojik yaşını değerlendirmede aday biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir <sup>(28)</sup>. Oksidan ve antioksidan faktörler ve maddeler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir <sup>(32-38)</sup>.

### Okside LDL (LOX-1)

Hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellituslu hastalarda okside LDL reseptörünün (LOX-1) arteriyeldeki ifadesi; anjiyotensin II, endotelin, sitokinler ve kan akımının damarlara uyguladığı çapraz basınç

ile artmaktadır. Düşük yoğunluklu lipoprotein-C (LDL-C), yüksek oksidatif stres altında süperoksit anyonları tarafından oksitlenir. Oksitlenmiş LDL, eNOS'un enzimatik aktivitesinin bozulmasına ve endotelial hücrelerin göçünün indüklenmesine neden olur. eNOS'un bozulan enzimatik aktivitesi nedeniyle, NO'den daha çok süperoksit anyonları üretilir. Ayrıca okside LDL, LOX-1 yoluyla renin anjiyotensin sistemini aktive eder ve ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonu hızlandırır. LDL-C'nin oksidasyonu, endotelial hücrelerde preproendotelin haberci RNA'nın (mRNA) ekspresyonunu da uyarır, bu da endotelinin salınımına yol açar. Endotelin artışı arteriyel vazokonstriksiyona neden olur ve vasküler düz kas proliferasyonunu ve aterosklerozun ilerlemesini artırır <sup>(39)</sup>.

Endotel disfonksiyonunu artıran OxLDL, aşağıdaki aşamaların gerçekleştiği çeşitli mekanizmalarla aterosklerotik plak oluşumu, ilerlemesi ve destabilizasyona neden olur:

1. Hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla, arter duvarındaki monosit/makrofajların kemotaktik alınımı sağlar, böylece endotel hücrelere bağlanma aktivasyonu uyarılır,
2. Makrofajlar tarafından oxLDL'nin hızlı alınımı gerçekleşir ve ardından köpük hücreleri oluşur,
3. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve endotel tarafından belirtilen fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunun artmasını takiben, tunika intimada düz kas hücrelerinin (SMCs) göçünün ve proliferasyonunun uyarılması sağlanır. Daha sonra, düz kas hücreleri tarafından oxLDL kollajen üretimini uyarılır ve düz kas hücreleri matris metalloproteinaz 1 ve 9'un (MPP-1 ve MPP-9) salgılanmasını arttırarak apoptozu uyarır,
4. Lipitlerin ve lizozomal enzimlerin subendotelial boşluğundaki salınımının ve apoptozun arttırılması, endotelial hücreler üzerinde sitotoksikite etkisi gösterir,
5. Prostatisklin ve NO üretiminin azalması ile trombosit adezyon ve agregasyonunun uyarılması,
6. Endotelin-1 (ET-1) üretiminin artmasıyla ve NO azalmasıyla, koroner arter gevşemesinin önü tıkanır. Sonuç olarak, oxLDL, NO sentezini ve biyoyararlanımını azaltarak damar duvarının dengesini bozar ve kusurlu endotele bağlı vazokonstriksiyon ile sonuçlanır<sup>(35)</sup>.

LDL'lerin tam aksine; sağlıklı bireylerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), özellikle endotelial hücrelerde birçok koruyucu etki göstermektedir. HDL, endotel hücrelerinden NO salınmasını uyarır ve eNOS fonksiyonunu arttırır. Ayrıca vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1) gibi adezyon moleküllerinin fonksiyonunu bastırır ve lökositlerin yapışmasını inhibe eder. HDL ayrıca, antitrombotik etki göstererek trombosit aktivasyonunu azaltır<sup>(40)</sup>.

### Glikokaliks (GCX)

Glikokaliks (GCX), bariyer ve filtrasyon, aktif hücre-hücre iletişimi ve vasküler tonus aracılı endotel hücrelerinin aktivitelerinde tüm damar duvarının işlevinde yer alır. GCX bozulması lipit akışının artması nedeniyle damar duvarlarında lipit birikmesini ve aterosklerozun başlamasını tetikler. GCX yıkımı ayrıca hücre-hücre iletişimini değiştirirken, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına göç etmesini sağlayan endotel hücre-inflamatuvar hücre etkileşimlerini artırır. İnflamatör makrofajlar ve köpük hücreleri aterosklerozun erken evrelerinde ortaya çıkar. Ayrıca, GCX bozulması, endotel hücrelerin vazodilatatör nitrik oksit üreten eNOS'un ekspresyonunu azaltmalarına neden olarak vasküler tonusunu deregüle eder. Böylece vazodilatasyon kaybı, aterosklerozun ilerlemesine neden olan vazokonstriksiyonu destekler. Bu nedenle hem ateroskleroz hem de endotel hücre disfonksiyonu, endotel hücreleri kaplayan hücre yüzeyine bağlı glikokaliks (GCX) kaybından kaynaklanabilir<sup>(2)</sup>.

### ATEROSKLEROZ ve ENDOTEL

Ateroskleroz, vasküler duvar kalınlaşması ve sertleşme süreci olup koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığının başlıca nedenidir<sup>(41)</sup>. Ateroskleroz, aterom plakların oluşumu ve plak yırtılması ile karakterize kronik bir arteriyel damar hastalığıdır. Hastalık, tercihen kan akışının büküldüğü veya damarın dallanma noktaları gibi geometrik karmaşıklığın olduğu vaskülatör bölgelerde görülür<sup>(2)</sup>.

Aterosklerozun gelişimi, atardamar duvarının iyileşme veya onarıcı yanıtlar ile zararlı uyarılar arasındaki çoklu etkileşimlerden kaynaklanır. Endotel hasarından sonra, doğrudan hücre-hücre etkileşimi, kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, monositlerin subintimal bölgelere alınmasını, düz kas proliferasyonunu ve matris proteinlerinin sentezini arttırır. Subendotelial alana giren monositler, makrofajlara farklılaşır, lipit biriktirir ve sonuçta köpük hücreler hâline gelir. T-lenfositlerinde eşlik etmesiyle birlikte, bu değişiklikler aterosklerozun erken evresini gösteren erken histopatolojik bir değişiklik olan yağlı çizgilerin oluşumu olarak belirtilir. Bu aterosklerotik lezyonun ilerlemesi, düz kas hücrelerinin ve lipit yüklü makrofajların birbirini birikmesiyle çok katmanlı bir yapı oluşturmalarıyla belirgindir.

Aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarında lümen çapı daralması ile arterlerdeki kan akışı azalmıştır <sup>(42)</sup>.

Aterosklerotik plak boyutundaki artış, damar lümeninin daralmasına veya kan akışının tam olarak tıkanmasına neden olarak, beyin veya kalp gibi vücudun belirli organlarında hipoksik koşullara neden olabilir. Köpük hücrelerinin ölmesiyle lipit dolgulu içerikleri plaklar içindeki nekrotik boşlukları oluşturarak plakların genişlemesini sağlar. Enzimler tarafından matriksin bozulması ise boşlukları genişletir. Pro-trombotik plak kalıntılarının lokal tıkanması, esas olarak dolaşımdaki trombositlerin yapışması ile kan akışının engellenmesine neden olabilir. Ek olarak, yırtılmış plak parçalarının uzaktaki kan damarlarına ulaşım bloke etmesi ile embolizm meydana gelebilir. Bu nedenle aterosklerotik plakların bozulması, inme ve miyokard infarktüslerinin en sık nedenidir <sup>(2)</sup>.

## OBEZİTE ve ENDOTEL

Obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet, yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır <sup>(41)</sup>. Hiperlipidemi, besin yükü ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalığa önemli bir katkıda bulunur. Artan bağırsak besinleri, dislipidemiye katkıda bulunan bir süreçtir. Örneğin, insüline dirençli obez insan deneklerden alınan bağırsak biyopsilerine, bakıldığında bağırsakta insülin sinyalinin azalmasını içerebilen bir mekanizma yoluyla trigliseritçe zengin lipoprotein (TG: trigliserid) üretimi yaptıkları gösterilmiştir <sup>(43)</sup>.

Fruktozun, insan deneklerinde TG'leri artırmaya özellikle uygun olduğu bulunmuştur. Karaciğer TG'leri alır ve aynı zamanda asil-CoA: diasilgliserol asiltransferaz 2 (DGAT2) enziminin etkisi ile çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) üretir. Artan VLDL ve düşük HDL kolesterol düzeyleri metabolik sendrom ve diyabetin karakteristik özellikleridir. Hiperglisemi metabolik sendrom ve diyabetli hastalarda görülür ve sıklıkla dislipidemi ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir <sup>(43)</sup>.

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak, hepatositler ve adipositler sitokinle düzenlenmiş mekanizmalar yoluyla C-reaktif protein (CRP) salgırlar. Artan plazma CRP seviyeleri, vasküler endotel tabakasının fonksiyonel bütünlüğünü tehdit eden düşük dereceli

sistemik inflamasyona neden olur. Sistemik inflamasyonu göstermesinin yanı sıra, CRP kompleman bağlama ve fiksasyon yoluyla doğal bağışıklığı modüle eder. CRP, endotel fonksiyonunda zarar görülen kişilerde koroner arter hastalığı ile ilişki olduğu gibi, kardiyovasküler (KVH) hastalıkların gelişmesiyle de ilişkilidir <sup>(44)</sup>.

## YAŞLANMA

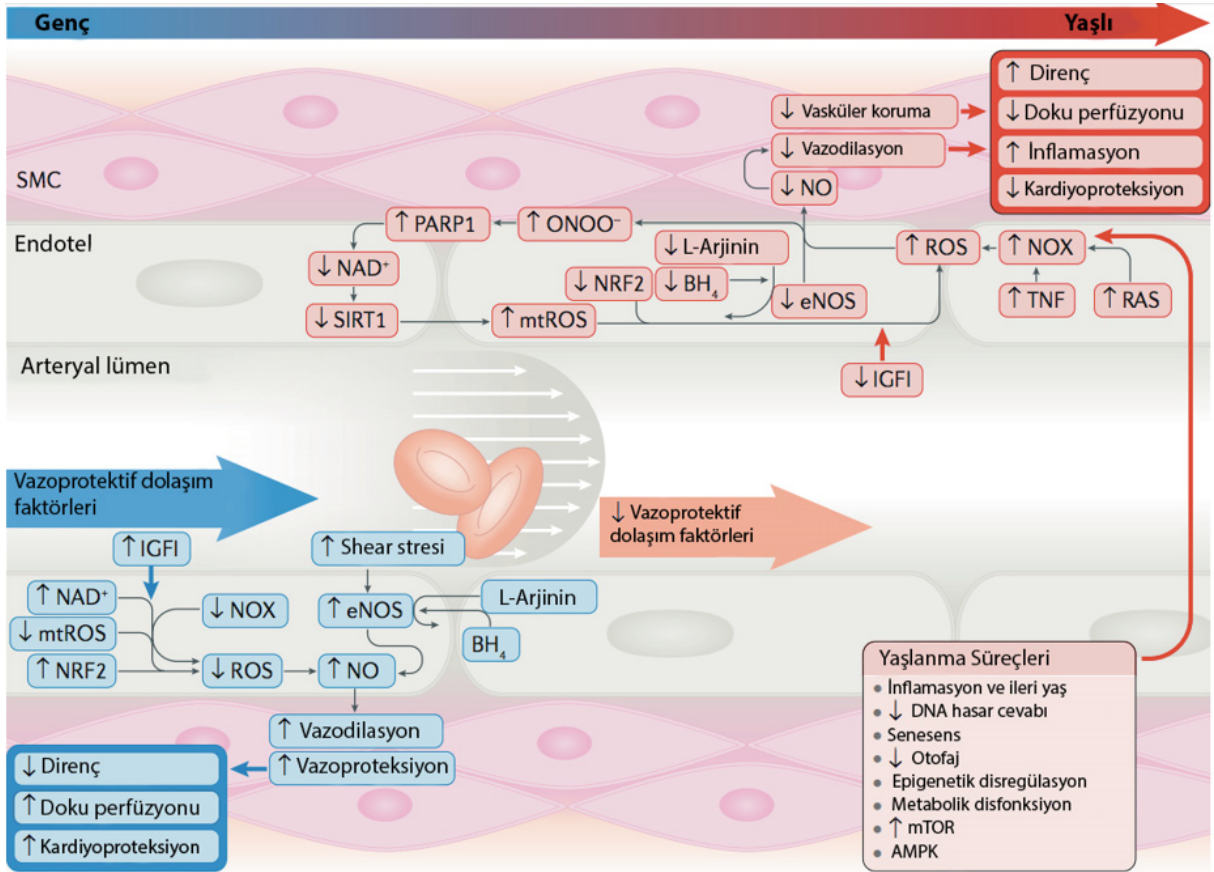
Yaşlanma, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel risk faktörüdür. Artan yaş ile birlikte anjiyogenetik süreçlerde bozulma olur ve endotel disfonksiyonu oluşur. Mikro-dolaşımın bozulması, yaşlı bireylerde doku perfüzyonunun uzamasına ve fonksiyonların bozulmasına neden olur <sup>(45)</sup>.

Batı ülkelerinde yaşlı bireyler arasında kardiyovasküler hastalık en önemli ölüm ve sakatlık nedenidir. KVH yaşlılığa bağlı bir hastalıktır. Şu anda KVH'ların yaklaşık %66'sı 75 yaş üstü hastalarda ortaya çıkmaktadır. KVH'de yaşa özgü mortalite, daha sonra ilerleyen yaşlarda katlanarak artar. Geleneksel risk faktörlerinin (hipertansiyon, metabolik hastalıklar ve sigara içimi gibi) yokluğunda bile yaşlanmanın koroner dolaşım hastalıklarına eğilimli hâle gelmesini sağlayan fenotipik değişikliklerle sonuçlandığı ortaya çıkmaktadır. Örneğin, yaşlanma, pro-aterosklerotik ve pro-inflamatuar etkiler; vasküler stabiliteyi etkileyen hücre dışı matriks değişiklikleri; vasküler hücrelerin sekretuar, transport ve bariyer fonksiyonlarındaki değişiklikler gibi mikrovasküler perfüzyonun düzenliliğine neden olur <sup>(45)</sup>.

Endotel disfonksiyonu ve NO'in bozulmuş biyoyararlanımı, KVH ve hipertansiyon patogenezini oluşturur. Vasküler kognitif bozukluğa, erektil disfonksiyona ve "Claudicatio Intermittens'e" kadar bir dizi patolojik duruma neden olmaktadır. Yaşla ilişkili endotel disfonksiyonunun altında yatan mekanizmalar çok yönlüdür ve yaşlanma süreçlerini etkileyen moleküler yolaklarda artmış oksidatif stres ve değişimler mevcuttur (Şekil 1) <sup>(45)</sup>.

## PREEKLAMPSİ ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, gebelik döneminde 20. gebelik haftasından sonra tanısı koyulan hipertansif hastalıklardır. Preeklampsi, yatak



Şekil 1. Oksidatif strese ve endotelial disfonksiyona katkıda bulunan yaşlanma sinyal yolları. Yaşlı endotelial hücrelerde, NADPH oksidazlar (NOX'ler; yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) seviyeleri ve/veya vasküler duvardaki aktif lokal renin-angiotensin sistemi (RAS) tarafından uyarılır) tarafından üretilen artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve mitokondriyal ROS (mtROS), peroksinitrit (ONOO-) oluşturarak nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımını azaltır. NO eksikliği, vazodilatör disfonksiyonuna yol açarken, nitratif stres, NAD + tükenmesine katkıda bulunan poli [ADP-riboz] polimeraz 1 (PARP1) aktivasyonuna yol açar. NAD + bağımlı pro-sağkalım faktörü NAD-bağımlı protein deasetilaz sirtuin 1 (SIRT1) ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (NRF2) bağımlı antioksidan savunma yollarının bozulmuş aktivitesi, yaşlanmada vasküler oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonunu şiddetlendirir. Dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü I (IGFI) ve diğer vazoprotektif faktörlerin yaşla ilişkili eksikliğinin, yaşlanmada pro-oksidatif vasküler etkilere neden olduğu öngörülmektedir. AMPK: 5'-AMP-aktifleştirilmiş protein kinaz; BH4: tetrahidriobiyopterin; eNOS: endotelial nitrik oksit sentaz; mTOR: mekanik rapamisinin hedefi; SMC: düz kas hücresi; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat<sup>(45)</sup>.

istirahatinde 4 saat arayla iki kez bakılan kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması, idrarda protein atılımının artması (>300 mg/24 saat veya protein/kreatinin oranı  $\geq 0.3$ ) ve/veya maternal organ disfonksiyonunun eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır ve gebeliklerin %5-8'inde karşılaşılmaktadır<sup>(46)</sup>. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin %16'sı preeklampsinin nedeni ile olur. Preeklampsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve buna dayalı olarak riskli hasta grubunun belirlenmesi, hastalığın erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır<sup>(47)</sup>.

Doğumla birlikte preeklampsie bağlı bulguların ve komplikasyonların azalması preeklampsinin gelişiminde

esas sorumlunun plasenta ve yetersiz plasental gelişim olabileceği konusunda şüpheler uyandırmış ve bu hipotez yapılan araştırmalarla da desteklenmiştir. Ayrıca preeklampsisi olan kadınların sonraki yaşamlarında kardiyovasküler hastalıklar açısından 2-4 kat daha fazla risk altında olması ve hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarla pek çok ortak risk faktörü ve klinik özellik taşıması, preeklampsinin zemininde endotel disfonksiyonu olabileceği konusunda çalışmaların yapılmasına neden olmuştur<sup>(48,49)</sup>.

Vazokonstriktör bir mediyatör olan ET-1 etkisi ile dengeli vasküler tonusun vazokonstriksiyon lehine değişmesi preeklampside izlenen hipertansiyonun



oluşumuna neden olmaktadır. Preeklampsi hastalarının dolaşımındaki artmış ET-1 seviyelerinin hastalığın şiddeti ile uyumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca preeklampsi hastalarında belirlenmiş yüksek matriks metalloproteinaz aktivasyonunun ET-1 düzeyinin ve duyarlılığının artmasına ve vazokonstriksiyon lehine dengelerin bozulmasına yol açtığı bilinmektedir<sup>(50)</sup>.

Preeklampsi gelişiminin esas nedeni henüz net olarak bilinmese de, yetersiz trofoblast invazyonuna ve başarısız spiral arter yeniden şekillenmesine bağlı anormal plasantasyon, plasental kan akımının yeterli düzeyde olmamasına ve iskemi-reperfüzyon hasarının yineleyici olarak devam etmesine yol açmaktadır. Plasenta içinde oluşan hipoksik ortam oksidatif stres yaratmakta ve soluble fimozsın benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), solubl endoglin, anjiyotensin Tip 1 reseptörlerine karşı agonistik otoantikolar ve enflamatuar sitokinler gibi plasental faktörlerin salınımını sağlamaktadır. Hem bu salınan anti-anjiyogenik faktörler hem de yaş, obezite, önceden var olan hipertansiyon gibi preeklampsi açısından yüksek risk faktörleri preeklampside var olan vasküler endotel disfonksiyonunun artmasına neden olmaktadır.

Preeklampside endotel disfonksiyonunu destekleyen laboratuvar bulguları şöyle sıralanabilir:

- Dolaşımdaki artmış hücresel fibronektin, faktör 8 antijeni ve trombomodulin konsantrasyonu,
- Nitrik oksit, prostasiklin gibi endotel kaynaklı vazodilatatörlerin üretimini azalması; endotelin, tromboksan gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin üretimini artması,
- Anjiyotensin 2'ye karşı vasküler reaktivitenin artışı,
- Preeklampsi gebelerin serumlarının in vitro ortamda insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe aktivasyona yol açması<sup>(51-55)</sup>.

Normal plasenta gelişiminde proanjiyogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü) ve anti-anjiyogenik faktörlerin (sFlt-1) dengede olması fetusa yeterli oksijen ve besin transferi sağlamaktadır. Anti-anjiyogenik faktörlerin üretimini artması, dengenin bozulmasına ve preeklampsi için karakteristik olan endotel disfonksiyonuna yol açar. Solubl fimozsın benzeri tirozin kinaz-1 düzeyinin artışı,

vasküler oksidatif strese, vazokonstriktör ajanların baskın hâle gelmesine ve vazokonstriktör ajanlara karşı duyarlılığın artmasına yol açmaktadır. Preeklampside görülebilen baş ağrıları, epileptik nöbetler, görme bozuklukları, epigastrik ağrı ve fetal büyüme kısıtlılığı, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organlardaki endotel disfonksiyonunun sonucunda oluşur.

Sonuç olarak, preeklampsinin erken tanısında ve tedavisinde endotel fonksiyonlarının iyi değerlendirilmesi, hastalığın başarılı yönetimini sağlayacaktır. Çünkü tanı koyulduktan sonra başlanan alfa metil dopa gibi antihipertansif tedaviler endotel disfonksiyonunu tedavi edememektedir ve yalnızca semptomatik düzeyde etkili olabilmektedir. Özellikle preeklampsi açısından yüksek riskli gebelerde maternal endotel fonksiyonunun normal tutulması hastalığın gelişimini önleyecektir. Aerobik egzersizin endotel fonksiyonlarının bozulmamasında ve preeklampsi önlenmesinde yararı olduğunu belirten yayınlar olduğu gibi anlamlı bir azalma sağlamadığını belirten yayınlar da mevcuttur<sup>(56,57)</sup>. Derin plasantasyon tamamlanmadan gebeliğin erken haftalarında başlanan düşük doz aspirin, endotel fonksiyonlarının iyileşmesini sağlamaktadır. Heparinin yüksek riskli kadınlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını normalize ettiği bilinirken düşük moleküler ağırlıklı heparinin bu etkiyi yapıp yapmadığı konusunda yayınlar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Preeklampsiyi önlemede maternal dolaşımdan plasenta türevli anti-anjiyogenik faktörlerin uzaklaştırılması, statin ve metformin kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir<sup>(58)</sup>.

## **DİABETES MELLİTUS ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

Endotelin fizyolojik özelliklerini kaybetmesi ve vasküler tonusu sağlayan vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasıyla karakterize endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, preeklampside olduğu gibi diabetes mellitusta da (DM) hastalığın oluşumunda, progresyonunda, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde sorumlu tutulan esas patofizyolojik mekanizmadır. Endotel disfonksiyonu türbülant kan akımı, hipoksi, yaşlanma, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperglisemi gibi pek çok faktörle tetiklenmektedir. Diabetes mellitustaki mikrovasküler komplikasyonlar

küçük kan damarlarını etkileyerek diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati gibi uzun dönem komplikasyonlara yol açarken makrovasküler komplikasyonlar koroner arterler ve periferik arterler başta olmak üzere vücuttaki geniş damarları etkileyerek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara yol açmaktadır.

Hiperglisemi, endotel disfonksiyonunun neden olduğu tüm bu komplikasyonlarla DM'un progresyonuna "metabolik hafıza" denilen bir fenomen ile neden olmaktadır. Diabetes mellitusun başlangıcından itibaren ilk birkaç yıl içinde endotel disfonksiyonu gelişir ve bu vasküler tutulumun erken belirteçlerdir. Endotel disfonksiyonu, protein kinaz C aktivasyonuna, büyüme faktörleri ve sitokinlerin aşırı ekspresyonuna, ileri glikasyon son ürünlerinin ve onların reseptörlerinin üretimine artışına, aynı zamanda anyon süperoksit oluşumu ile oksidatif strese, mitokondrial DNA hasarına, fibrinolitik kapasitenin bozulmasına, adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açmaktadır. Süperoksit anyonları, endotel kaynaklı nitrik oksiti inaktive ederken endotel disfonksiyonunu ve vazokonstriksiyonu artırmaktadır. Oksidatif stres de enflamasyon, hipertrofi, hücre göçü, apoptozis, fibrozis ve anjiogeneze neden olarak vasküler yeniden yapılanmayı öncülemektedir<sup>(59)</sup>. Yüksek glukoz seviyeleri, prostanoidler ve tromboksanlar gibi vazokonstriktörlerin üretimini arttırarak vasküler kontraktilite oluşturmaktadır. Hiperglisemi ile birlikte yükselen anjiyotensin-II ve endotelin-1 gibi vazoaaktif peptidler de endotel disfonksiyonunu arttırmaları. Aynı zamanda hiperglisemi, endotel bariyerinde hasara neden olarak endotel disfonksiyonu oluşturmakta, bu durum da permeabilite artışına ve plazma kaçışına yol açmaktadır<sup>(60)</sup>.

24.-28. gebelik haftaları arasında glukoz yüklem testi ile tanısı koyulan gestasyonel DM (GDM), gebelikte de novo hiperglisemi gelişimi olarak tanımlanır. Yapılan araştırmalar, GDM'de de benzer şekilde ET-1 seviyesinin arttığını, NO-aracılı vazodilatasyonun ve vasküler reaktivitenin azaldığını ve endotel disfonksiyonunun çok erken gebelik haftalarından itibaren oluşmaya başladığını göstermiştir<sup>(58)</sup>.

Diabetes mellitus yönetiminde kullanılan konvansiyonel tedavilerin endotel disfonksiyonunu iyileştirmeyi ve eski haline getirmeyi amaçladığı klinik ve

preklinik pek çok çalışma ile ispatlanmıştır<sup>(61)</sup>. Diyet, egzersiz ve kilo verme önerilerinin iyi glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda metformin, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, glukagon-benzeri peptid-1 reseptör agonistleri gibi medikal tedaviler gündeme gelmektedir. Tüm bu tedavi modalitelerinde amaçlanan DM patogenezinde anahtar rol oynayan endotel disfonksiyonunu önlemek ve iyileştirmektir. İyi glisemik kontrol, endotel fonksiyonunun ve vasküler reaktivitenin iyileşmesine ve endotel disfonksiyonuna sekonder oluşabilecek mikro ve makrovasküler komplikasyonları önleyecektir. Benzer şekilde günümüzde kullanım sıklığı artan antioksidan, vitamin, organik nitrat gibi alternatif tedavi stratejilerinin de temelinde endotel fonksiyonunu iyileştirme yer almaktadır<sup>(59)</sup>.

### ENDOTEL HÜCRELERİNİN TROMBOZ ve HEMOSTAZDAKİ ROLÜ

Kapalı bir yapı olan dolaşım sisteminde kan sürekli olarak belli bir basınçta hareket eder ve hücrelerin metabolik gereksinimlerini karşılar. Kan akımının devamlılığını bozan her patoloji (damarın yırtılması ile dışarı kanama veya pıhtıyla tıkanma-tromboz) hayati bir tehdit oluşturabilir. Bu nedenle omurgalılarda kanama ve tromboz "hemostaz sistemi" adı verilen karmaşık bir mekanizma ile kontrol altına alınmıştır. Bu sistemde damar yapısı (başta endotel ve sub-endotelyal doku), kan hücreleri (trombositler, nötrofiller ve monositler) ve pıhtılaşma faktörleri görev alırlar.

İstirahat hâlindeki endotel tromboz oluşumunu engelleyici (anti-trombotik) aktivite gösterir<sup>(62)</sup>. Kan akımı sırasında normal şartlarda trombositler endotele çok yakın yerleşir ve endotel sağlam ise herhangi bir bağlanma gerçekleşmeden yollarına devam ederler. Dolaşımın duraklaması trombüs gelişimi için en önemli uyarandır. Endotel hücreleri fizyolojik stimülöslere cevap olarak salgıladığı vazodilatatör (nitrik oksit ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin ve trombosit aktive edici faktör) maddeler ile damarın tonusunu ve kan akımını düzenler<sup>(6)</sup>. Böylece koagülasyon faktörleri bir şekilde aktive olsalar bile trombüs kitlesi oluşturmadan ortamdaki uzaklaştırılır<sup>(62)</sup>.

Eğer endotel enfeksiyon, inflamasyon veya kanser gibi bir durumla uyarılırsa selektin, integrin ve immu-

noglobulin ailesi üyelerini eksprese eder. Lökositler ve trombositler önce selektinler aracılığıyla endotele bağlanır. Selektinlerin yönettiği bağlanma zayıftır, hücrelerin endotel üzerindeki yuvarlanma hızını azaltır ve integrinlerle bağlanma şansını artırır. Sıkı bağlanma integrinler ve immünoglobulin ailesi üyeleri (başlıca ICAM-1, VCAM-1, GPIa-IIa, GPVI, VLA-5, VLA-6) molekülleri aracılığıyla olur. Lökositler bu bağlanmanın ardından hücreler arası boşluğa süzülür ve endotel altındaki infeksiyon veya inflamasyon odağına yönelir<sup>(6)</sup>. Öte yandan eğer bir travma ile endotel yırtılırsa, endotel altında bulunan subendotelial matriks proteinleri açığa çıkar. Trombositler bu proteinleri tanıyan aktif reseptörleri aracılığıyla hızla subendotelial dokuya bağlanır. Trombositlerin aktive olmuş endotele veya subendotelial matriks proteinlerine bağlanması (adezyon) hemostazın ilk aşamasını başlatır. Bağlanma ile selektin ve integrin reseptörlerinin uyarılması, trombosit içinde aktivasyon sinyali neden olur. Trombositler şekil değiştirir, içerisindeki granüllerde depoladığı vazoaktif ve trombosit uyarıcı molekülleri dışarı boşaltır. Vazoaktif maddeler damarda vazokonstriksiyona neden olur, kan akımı yavaşlatılır, trombositlerin birbirleriyle ve subendotelial dokularla etkileşmesi kolaylaştırılır. Akımın yavaşlaması aktif pıhtılaşma faktörlerinin ortamda birikmesine de yardım eder. Aktivasyon sonrası uyarılan reseptörler trombositlerin birbirlerine bağlanmasını (agregasyon) sağlar ve ilk trombus kitlesi oluşturulur (primer hemostaz)<sup>(62)</sup>. Böylece kan akımı lokal olarak tamamen durdurulabilir, damarda hasarlı alandan dışarı kanama engellenir<sup>(62)</sup>.

Primer hemostazda trombositlerden oluşan trombus kitlesi zayıftır, bunun sekonder hemostaz tarafından güçlendirilmesi gereklidir. Sekonder hemostaz, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile fibrin ağı oluşturulmasıdır. Bu ağ trombositlerin etrafını sarar ve trombus kitlesini damara yapıştırarak sabitlemesini sağlar. Pıhtılaşma sistemi, birbirinin enzimi/substratı olan bir dizi serin proteaz yapıda molekülden meydana gelir. Pıhtılaşma faktörlerinin birbirleriyle etkileşimi tamamen uyarılmış endotel üzerinde eksprese edilen fosfolipidler ve özel reseptörlerin yönetiminde gerçekleşmektedir. Pıhtılaşma sistemi iki ayrı yolağa başlar. Ekstrensek (doku faktörü ile faktör VII'nin bağlanmasıyla başlayan) yolak ve intrensek (faktör XII'nin uyarılmasıyla başlayan) yolak. Fizyolojik olarak en güçlü yolak doku faktörü ile başlayan ekstrensek

yolaktır. Endotel bu yolağı "doku faktörü yolu inhibitörü- TFPI" ekspresyonu ile kontrol eder. TFPI- doku faktörüne bağlanarak aktivitesini inhibe eder, böylece sağlam endotel üzerinde pıhtı oluşmaz<sup>(9,62)</sup>. Ayrıca endotel salgıladığı heparin benzeri glikozaminoglikanlar sayesinde, pıhtılaşma faktörlerinin aktif formlarını da inhibe eder ve normal endotel üzerinde pıhtı oluşmasını engeller<sup>(9,62-64)</sup>. Ekstrensek ve intrensek yolaklar uyarılıp aktifleştğinde gelişen bir dizi reaksiyon sonunda bir ortak yolda birleşir ve protrombinden (faktör II) trombin molekülü oluşturulur<sup>(62)</sup>. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli moleküldür, hemostazda çok farklı görevleri vardır:

- 1) Pıhtılaşma reaksiyonlarının daha hızlı olmasını kolaylaştırır (Üst yolaklarda enzim substrat ilişkisini güçlendirir),
- 2) Fibrinojenden fibrin liflerinin oluşması reaksiyonunu katalize eder,
- 3) Faktör XIII'ü aktive ederek, fibrin liflerinin sıkı bir şekilde örülmesini sağlar, böylece trombositlerden oluşan trombus kitlesi fibrin ağıyla sıkıca sarılır ve damara yapıştırılır,
- 4) Trombositlere bağlanarak ortamdaki trombositlerin aktivasyonunu artırır,
- 5) Öte yandan trombin sağlam endotelde trombomodulin (TM) reseptörüne bağlanır ve protein C-protein S sistemini aktifleyerek pıhtılaşma sistemini iki basamakta (tenaz ve protrombinaz enzim kompleksleri basamaklarında) inhibe eder. Böylece endotelin sağlam olduğu alanlarda pıhtı oluşumunu engeller (anti-koagulan etki),
- 6) Trombin tek başına veya trombomodulin ile birlikte "trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörü- TAFI"nin oluşmasını sağlar; TAFI fibrinolizi engeller ve pıhtı stabilitesini güçlendirir<sup>(62)</sup>.

Pıhtılaşma sisteminin orkestra şefi olan trombin, karaciğerden salgılanan bir doğal antikoagulan olan antitrombin molekülü tarafından kontrol edilir. Antitrombin, trombin ve bazı aktif pıhtılaşma faktörlerine (faktör XIIa, XIa, Xa ve IXa) bağlanarak, plazmadan hızlıca temizlenmelerini sağlar. Amaç pıhtılaşma sisteminin kontrolsüz aktivasyonunu engellemektir. Antitrombin endotelden salgılanan heparin benzeri maddelere bağlandığında, bu reaksiyonlar 1000 kat hızlanır ve aktif faktörler çabucak ortamdan uzaklaş-

Tablo 4. Kanserde anti-anjiogenik ilaçlar <sup>(60,62,70)</sup>.

Grup	İlaçlar	Etki Mekanizmaları	Kullanım alanları
<b>Immunomodulör (IMiD grubu) ilaçlar</b>	Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid	VEGF sekresyonunun inhibisyonu, immün modülasyon, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etki (cereblon-E3-ubikitin ligaz kompleksinin aktivasyonu ile Ikaros (IKZF1) ve Aiolos (IKZF3)'ün ubikütinasyonu ve degradasyonu)	Multipl myelom, 5q delesyonlu miyelodisplastik sendrom, mantle hücreli lenfoma, primer miyelofibroz
<b>VEGF-A üzerinden etkili ilaçlar</b>	Bevacizumab	VEGF-A'ya bağlanan monoklonal antikor	İleri evre/metastatik solid kanserler (Akciğer, kolorektal, böbrek, GBM, meme kanseri)
	Aflibercept	VEGF-R ekstrasellüler parçası ile IgFc parçasından oluşan tuzak reseptör	Metastatik kolorektal kanser
	Ramucirumab	VEGF-R'ne bağlanan antikor	Mide/özofagus kavşak kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve metastatik kolorektal kanser
<b>EGFR üzerinden etkili ilaçlar</b>	Cetuximab, Panitumumab	EGFR'yi nötralize eden monoklonal antikor	Epitelyal kanserler, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolorektal kanser, baş boyun bölgesi kanserleri ve pankreas kanseri
	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	EGFR mutasyonlu olgularda tirozin kinazı inaktive eden küçük moleküller	
<b>Multipl tirozin kinaz inhibitörleri</b>	Sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT ve Flt3 inhibisyonu	Böbrek kanseri, ileri evre pankreatik nöroendokrin tümör
	Sorefenib	VEGFR, PDGFR, c-KIT ve Flt3 inhibisyonu	Metastatik böbrek ve opere edilemeyen hepatosellüler karsinom
	Pazopanib	VEGF-R, PEGF-R, c-kit reseptörü inhibisyonu	Metastatik böbrek kanseri
	Regorafenib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE-2, cKIT, RET, PDGFR-B, FGFR-1, BRAF inhibisyonu	Metastatik kolorektal kanser
<b>m-TOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörleri</b>	Everolimus	m-TOR üzerinden anabolik yolların inhibisyonu	Pankreatik nöroendokrin tümör ve diğer solid tümörler
	Temsirolimus		İleri evre böbrek tümöründe

tırılır. Dolayısıyla sağlam endotel doğal antikoagülan proteinlerin aktivitesini düzenleyerek süreci yönetir <sup>(62,65)</sup>.

Eğer endotel yırtılmışsa fizyolojik trombüs oluşturulacak ve dışarıya kanama olması engellenecektir. Bu süreçte endotel kendini onarıırken, yüzeydeki pıhtının eritilmesi ve lümeninde akımın sağlanması gerekir. Pıhtının eritilmesinden sorumlu sisteme "fibrinolitik sistem" adı verilir. Bu sistem endotel hücreleri tarafından sentez edilen doku plazminojen aktivatörünün (tPA), plazminojen molekülünden plazmin oluşmasıyla başlar. Plazmin fibrin liflerini parçalayan enzimdir, böylece trombüs bütünlüğü bozulur. Fibrinolitik sistem çeşitli mekanizmalarla kontrol edilir. Örneğin, plazmada belli bir konsantrasyonda dolaşan plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1),

plazminojenin aktive olmasını engeller. Yukarıda sözü edilen TAFI ise, endotel yüzeyinde fibrinolizi inhibe etmektedir <sup>(65)</sup>. Sonuç olarak, normal şartlarda pıhtılaşma sisteminin aktifleşmemesi, gereksinim hâlinde trombüs kütlesinin oluşturulması, oluşan trombüsün stabil kalması veya parçalanarak yok edilmesi tamamen endotel tarafından kontrol edilmektedir. Endotelin bu düzenleyici özelliğinin bozulması arter ve ven trombozlarının gelişmesinde; sepsis, inflammatuar hastalıklar, travma ve kanser sırasında gelişen organ hasarlarında önemli rol oynamaktadır.

#### KANSERDE ANJİOGENEZ

Kanser hücre bölünmesi ve olgunlaşması ile ilgili genlerin anlatımlarında meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkan, anormal hücre bölünmesi

ve baskılanmış apoptozis ile karakterize bir hastalık grubudur. Hızla bölünen kanser hücreleri kaynaklandığı dokunun anatomisini ve fonksiyonlarını bozar, lokal yayılımlar veya başka dokulara metastazlar ile organ hasarlarına ve ölüme neden olur. Kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile oluşan yeni dokular organize değildir, lokal damarlar ile gelen oksijeni hızla tüketir, hipoksiye neden olur. Hipoksi anjiogenezi uyaran en önemli faktördür. Sonuçta, kanser hücrelerinin gereksinimi olan oksijen ve besin maddelerinin sağlanabilmesi için mevcut damarlardan hızla yeni damar oluşumu başlar<sup>(66,67)</sup>.

Kanser ile ilişkili anjiogenez konusunda ilk kanıtlar 1971 yılında Folkman tarafından elde edilmiştir. Folkman yeni damar oluşturamazsa kanserli dokuların 2 mm<sup>3</sup>'den daha fazla büyüyemeyeceğini, anjiogenezi inhibe ederek kanser boyutunun kontrol altına alınabileceğini ileri sürmüştür<sup>(68)</sup>. Erişkin damarlarda anjiogenez süreci stabil olduğu için, anti-anjiogenik ilaçların var olan damarları etkilemeyeceği, kanserin indüklediği yeni damarların oluşumunu engelleyerek seçici etki yapacağı ve konvansiyonel kemoterapiye kıyasla yan etkilerinin de çok daha az olacağı düşünülmüştür. Her kanser tipi farklı mekanizmalarla oluştuğu hâlde anjiogenez aynı yolların aktivasyonu ile oluştuğundan, anjiogenez inhibisyonunun bütün kanser tiplerinde etkili olacağı düşünülmüştür<sup>(69,70)</sup>.

Kanserde anjiogenezi inhibisyonunda ilk kullanılan hedef VEGF-A molekülü olmuştur. Ferrara ve ark. VEGF-A blokan antikoları (bevacizumab) kullanarak hayvan modellerinde tümör gelişimini inhibe etmeyi başarmışlardır<sup>(69,70)</sup>. Kısa zamanda bevacizumab'ın metastatik kolorektal, böbrek, küçük hücreli-dışı akciğer, HER-2 negatif meme kanseri, glioblastoma multiforme (GBM), ileri evre over ve serviks kanserlerinde tümör progresyonunu belirgin olarak azalttığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir<sup>(71-74)</sup>. Ancak hücre kültürleri ve hayvan çalışmalarında elde edilen parlak sonuçlara, insan çalışmalarında ulaşamamıştır. İnsan çalışmaları VEGF-A inhibisyonunun tek başına etkisinin zayıf olduğunu, ancak konvansiyonel kemoterapiye eklendiğinde sağ kalımı arttırdığını, yan etki profilinin (hipertansiyon, kanamaya eğilim, arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri, gastrointestinal sorunlar, özellikle bağırsak perforasyonu) beklenenden daha ağır

olduğunu göstermiştir<sup>(73-75)</sup>.

VEGF-A inhibitörleriyle elde edilen deneyim, kanserde anjiogenezin normal anjiogenezden farklı olduğunu kanıtlamıştır. Kanserli dokuların damar yapılarıyla ilişkili çalışmalarda çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir<sup>(76,77)</sup>. Öncelikle kanser içinde yer alan damarların fenotipik olarak bozuk olduğu anlaşılmıştır. Endotel dizilimi düzensizdir, hücreler arasındaki bağlantılar gevsektir, arada boşluklar oluşur, endotel sağlam bir bariyer oluşturamaz. Damar yapısını stabilize eden bazal membran ve perisit yapılanması bozuktur. Sonuçta geçirgenliği bozulmuş bu damarlardan subendotelial alana kan hücreleri ve serum sızır (ödem) ve tümöral hücreler damar içine rahatlıkla geçebilir (metastaz)<sup>(77,78)</sup>. Gerek damar duvarını oluşturan hücrelerin düzensizliği, gerekse belli bir organizasyonu olmayan kanser hücre topluluklarının damara dıştan basısı nedeniyle damar çapı sabit değildir, laminar akım bozulmuştur, vasküler yapı tortuöz hal alır ve yer yer trombozlarla tıkanır. Sağlam dokulardan farklı olarak, kanserli dokularda lenfatik damar yapılanması olmaz. Kanserli bölgede intersellüler sıvı birikir, bu durum tümör dokusunda basınç artışına neden olur (ödem), peri-tümöral lenfatik damarlar gelen aşırı sıvı nedeniyle hiperplastik görünüm alır, lenf nodu metastazı riski artar<sup>(76,78,79)</sup>.

Kanserli dokularda bulunan endotel hücreleri, perisitler ve düz kas hücrelerinin genetik yapısının da değiştiği gösterilmiştir. Genel olarak nükleusları büyüktür, DNA içerikleri fazladır. Karyotipik olarak anöloid özelliktedirler, kromozomal anomaliler (non resiprokal translokasyonlar, kromozom kayıpları, kromozomal instabilite bulguları) sıklıkla gözlenir<sup>(71,80)</sup>. Kanserli dokuda bulunan vasküler hücrelerin genetik değişimleri nasıl açıklanabilir? Öncelikle hematopoietik kanserlerde olduğu gibi, kanser hücreleri ve endotel aynı malign klondan kaynaklanıyorsa, tümördeki genetik değişiklikler endotel hücrelerinde de gözlenecektir. Kanserlerin büyük bir kısmında ise kanser hücreleri ve vasküler hücreler farklı embriyonik kökenlerden gelmektedir. Bu kanserlerde, mikroçevreden salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler vasküler hücrelerde genetik kararsızlığa neden olmaktadır. Kanser hücrelerinin normal endotel hücreleri ile birleşmesi (hücre füzyonu), kanser hücrelerinin plastisite göstererek endotel hücrelerine ve diğer vasküler hücrelere diferansiyasyonu, kanser-

den salgılanan apoptotik cisimler veya mikroveziküller içinde bulunan onkogenlerin fagositoz ile bu hücrelere aktarılması gibi değişik mekanizmalar gösterilmiştir <sup>(76)</sup>. Bu değişimler vasküler hücrelerde apopitozun inhibisyonuna ve ilaç direncine neden olabilmektedir <sup>(76,77)</sup>. Genetik değişimler sonucunda kanserli dokularda yer alan endotel hücreleri bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) and VEGF'e daha duyarlı hâle gelir, bu durum proliferasyonu kolaylaştırır <sup>(81,82)</sup>. Epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), epitelyal dokuların gelişmesi ve homeostazisinde önemli rol oynar. Ligandı EGF ile bağlandığında epitel hücrelerde proliferasyonu başlatır. Normal şartlarda endotelde EGFR ekspresyonu inhibe edilmiştir. Epitelyal kanserlerde EGFR ekspresyonu artmasının hem tümör dokularının aşırı çoğalmasına hem de anjiogenezin hızlanmasına yol açtığı gösterilmiştir <sup>(83)</sup>.

Gen ekspresyonunda değişimler ve hipoksi, kanserli dokuların endotel hücrelerinde metabolik profili de değiştirir. Başta PFKFB3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3) olmak üzere birçok glikolitik genin transkripsiyonu artmıştır, bu hücreler glukozu daha fazla bağımlıdır <sup>(84)</sup>.

Kanser dokularındaki endotel hücrelerinin genetik ve metabolik özelliklerinin anlaşılması, tedavide yeni hedef moleküllerin belirlenmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde anti-anjiogenik ilaçlar, pek çok kanser tipinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Tablo 4).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması belirtmemektedir.

**Finansal Destek:** Yazıda finansal destek bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Stephan BCM, Harrison SL, Keage HAD, Babateen A, Robinson L, Siervo M. Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(9):87. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0898-y>
- Mitra R, O'Neil GL, Harding IC, Cheng MJ, Mensah SA, Ebong ES. Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):63. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0691-9>
- Jakobsson L, Franco CA, Bentley K, et al. Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting. *Nat. Cell Biol.* 2010;12:943-53. <https://doi.org/10.1038/ncb2103>
- Cho JG, Lee A, Chang W, Lee MS, Kim J. Endothelial to mesenchymal transition represents a key link in the interaction between inflammation and endothelial dysfunction. *Front. Immunol.* 2018;2(9):284. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00294>
- Goveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO Mol Med.* 2014;6(9):1105-20. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404156>
- Limaye V, Vadas M. The Vascular Endothelium: Structure and Function. In: Fitrudge R, Thompson M, eds. *Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Surgeons.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 1-13.
- Johnson RD, Camelliti P. Role of non-myocyte gap junctions and connexin hemichannels in cardiovascular health and disease: Novel Therapeutic Targets? *Int J Mol Sci.* 2018;19:866. <https://doi.org/10.3390/ijms19030866>
- Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension.* 2017;70(6):1066-73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821>
- Boeldt DS, Bird IM. Vascular Adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017;232(1):R27-R44. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0340>
- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2008;31(4):891-901. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097107>
- Gültekin N, Yaldiran A, Özbayrakçı S, Küçüköğlü S, Mutlu H. Endothelin system. *Türkiye Klinikleri J Cardiol.* 1994;7(4):234-8.
- Sariahmetoğlu M, Çakıcı İ. Platelet Activating Factor (PAF): Cardiovascular effects and its role in ischemia - reperfusion. *FABAD J Pharm Sci.* 1996;22:119-24.
- Massberg S, Brand K, Grüner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med.* 2002;7(196):887-96. <https://doi.org/10.1084/jem.20012044>
- Feuerstein G, Boyd LM, Ezra D, Goldstein RE. Effect of platelet-activating factor on coronary circulation of domestic Pig. *Am J Physiol.* 1984;246(3):466-71. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.246.3.H466>
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008>
- Şendağ D, Özçelik N. Heart deficiency and renin-angiotensin system. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2001;16:38-44.
- Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;47:315-31. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.315>
- Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997 Mar 15;99(6):1351-60. <https://doi.org/10.1172/JCI119294>
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E>
- Kırma C. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. 2004. *Kardiyoloji Uzmanlık Tezi.*
- Yaylalı YT, Küçükbaşlan M. Endothelial dysfunction. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011;4(3):152-7.
- Erdoğan H, Fadilloğlu E, Emre MH. Endothelins: Vasoactive Peptides. *Int J Basic Clin Med.* 2013;1(2):137-45
- Çavuş MT, Emre B. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) Antagonisti EGb761 Ekstresinin Fare Trombosit Sayısı ve Büyüklüğü Üzerine İn Vivo Etkisi. *Cilt:76 Sayı: 3-4 Yıl: 2005*
- Singh P, Singh IN, Mondal SC, Singh L, Garg VK. Platelet-activating factor (PAF)-antagonists of natural origin. *Fitoterapia*

- 2013;84:180-201.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.11.002>
25. Zoghi M, Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Ana Kar Der.* 2002;2:142-7.
  26. Türköz Y, Özerol E. Actions and pathological roles. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997;4(4):
  27. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.* 2006;16(3):143-52.
  28. Gradinarua D, Borsaa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis-Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mec Ageing Dev.* 2015;151(11):101-13.  
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.003>
  29. Davis CM, Fairbanks SL, Alkayed NJ. Mechanism of the sex difference in endothelial dysfunction after stroke. *Transl Stroke Res.* 2013;4(4):381-9.  
<https://doi.org/10.1007/s12975-012-0227-0>
  30. Stehouwer CDA, Ferreira I, Kozakova M, Palombo C. Glucose Metabolism, Diabetes, and the Arterial Wall. In: Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S, eds. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection.* 1st ed. Kidlington, Oxford: Elsevier Academic Press; 2015. P:147-56.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801387-8.00015-6>
  31. Magenta A, Greco S, Capogrossi MC, Gaetano C, Martelli F. Nitric oxide, oxidative stress and p66Shc interplay in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Res Int.* 2014;2014:193095.  
<https://doi.org/10.1155/2014/193095>
  32. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2009;2(2):56-60.
  33. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy.* Chapter 1: 1-37. 2011.  
<https://doi.org/10.1021/bk-2011-1083.ch001>
  34. Diplock A. 1998. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series*, 59 p., Belgium.
  35. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. *Int J Food Sci Tech.* 2001;36:703-25.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2621.2001.00513.x>
  36. Lavelli V, Peri C, Rizzola A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48(5):1442-8.  
<https://doi.org/10.1021/jf990782j>
  37. Duthie G, Wahle KWJ, James WPT. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 1989;2:51-62.  
<https://doi.org/10.1079/NRR19890007>
  38. Chen H, Tappel AL. Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl<sub>3</sub> in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *J Agric Food Chem.* 1996;44(3):854-8.  
<https://doi.org/10.1021/jf950562f>
  39. Fang SY, Roan JN, Luo CY, Tsai YC, Lam CF. Pleiotropic vascular protective effects of statins in perioperative medicine. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica.* 2013;51:120-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.aat.2013.08.003>
  40. Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein vascular protective effects, dysfunction and potential as therapeutic target. *Circ Res.* 2014;114(1):171-82.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300935>
  41. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1321.  
<https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
  42. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: The Force That Drives Chronic Kidney Disease. *Clinical Medicine & Research* 2016;1(14):15-39.  
<https://doi.org/10.3121/cmr.2015.1282>
  43. Vallerie SN, Bornfeldt KE. Metabolic flexibility and dysfunction in cardiovascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):37-42.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306226>
  44. Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F, Birmingham TB, Shoemaker JK. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: A narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2018;26:462-70.  
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.011>
  45. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):555-65.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0030-z>
  46. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: An Update. *Int J Womens Health.* 2010;2:327-37.  
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S8550>
  47. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The Nitric Oxide Pathway And Possible Therapeutic Options in Pre-eclampsia. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):244-57.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.12301>
  48. Alma LJ, De Groot CJM, De Menezes RX, Hermes W, Hordijk PL, Kovačević I. Endothelial Dysfunction as a Long-term Effect of Late Onset Hypertensive Pregnancy Disorders: High BMI is key. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:62-69.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.003>
  49. Babar A, Bujold E, Leblanc V, et al. Changes in endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in pregnant women after consumption of high-flavanol and high-theobromine chocolate: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Hypertens Pregnancy.* 2018;2(16):68-80.  
<https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1446977>
  50. Granger JP, Spradley FT, Bakrania BA. The endothelin system: A critical player in the pathophysiology of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(4):32.  
<https://doi.org/10.1007/s11906-018-0828-4>
  51. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(6 Pt 2):178-85.
  52. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical Corroboration of Endothelial Involvement in Severe Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):202-3.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90113-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90113-2)
  53. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated Vasodilatation is Enhanced in Normal Pregnancy But Reduced in Preeclampsia. *Hypertension.* 1997;30(2 Pt 1):247-51.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.2.247>
  54. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest.* 1998;101(2):464-70.  
<https://doi.org/10.1172/JCI557>
  55. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: Morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol.* 1992;27(3-4):101-8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00735.x>
  56. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:921-31.  
<https://doi.org/10.1111/aogs.13151>
  57. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2014;25:331-43.  
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000036>
  58. McLaughlin K, Audette MC, Parker JD, Kingdom JC. Mechanisms and clinical significance of endothelial dysfunction in high-risk pregnancies. *Can J Cardiol.* 2018;34(4):371-80.  
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.006>
  59. Moreno B, de Faria AP, Ritter AMV, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled

- Diabetes Mellitus. 2018;20:910-7.  
<https://doi.org/10.1111/jch.13293>
60. Suganya N, Bhakkiyalakshmi E, Sarada DV, Ramkumar KM. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: Role of Polyphenols. *Br J Nutr*. 2016;116(2):223-46.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114516001884>
  61. Qiu S, Cai X, Yin H, et al. Exercise training and endothelial function in patients with Type 2 diabetes: A Meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):64.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0711-2>
  62. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 2005;257(3):209-23.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01444.x>
  63. De Maat S, de Groot PG, Maas C. Contact system activation on endothelial cells. *Semin Thromb Haemost* 2014;40(8):887-894.  
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1395159>
  64. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):e90-e95.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>
  65. Longstaff C, Koley K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):S98-105.  
<https://doi.org/10.1111/jth.12935>
  66. Eales KL, Hollinshead KER, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis* 2016;5:e190.  
<https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.50>
  67. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines* 2017;5(34):1-12.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034>
  68. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Eng J Med*. 1995;333(26):1757-63.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199512283332608>
  69. Weilan Y. The complexity of translating anti-angiogenesis therapy from basic science to the clinic. *Cell Press* 2016;37(2):114-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.03.015>
  70. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;6(16):10-4.  
<https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37264>
  71. Bagri A, Berry L, Gunter B, et al. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3887-900.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3100>
  72. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-34.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491>
  73. Keating GM. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs* 2014;74(16):1891-925.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-014-0302-9>
  74. Marks DK, Kalinsky K. Bevacizumab in breast cancer: a targeted therapy still in search of a target population. *Semin Oncol* 2017;44(4):286-7.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.10.011>
  75. Yoshida H, Yabuno A, Fujiwara K. Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Drugs Des Devel Ther* 2015;9:2351-8.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S83275>
  76. Hida K, Hida Y, Shindoh M. Understanding tumor endothelial cell abnormalities to develop ideal anti-angiogenic therapies. *Cancer Sci* 2008;99(3):459-66.  
<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00704.x>
  77. Abdalla AME, Xiao L, Ullah MW, Yu M, Ouyang C, Yang G. Current challenges of cancer anti-angiogenic therapy and the promise of nanotherapeutics. *Theranostics* 2018;8(2):553-48.  
<https://doi.org/10.7150/thno.21674>
  78. McDonald DM, Baluk P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. *Cancer Res* 2002; 62(18): 5381-5385.
  79. Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, et al. Molecular mechanism of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(7):614-23.  
<https://doi.org/10.5772/30355>
  80. Hida K, Hida Y, Amin DN, et al. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res* 2004;64(22):8249-55.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1567>
  81. Lin PP, Gires O, Wang DD, Li L, Wang H. Comprehensive in situ co-detection of aneuploid circulating endothelial and tumor cells. *Sci Rep* 2017;7(1):9789.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10763-7>
  82. Hida K, Klagsbrun M. A new perspective on tumor endothelial cells: unexpected chromosome and centrosome abnormalities. *Cancer Res* 2005; 65(7):2507-10.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0002>
  83. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. 2018;12(1):3-20.  
<https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>
  84. Teuwen LA, Draoui N, Dubois C, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: an update anno 2017. *Curr Opin Hematol* 2017;24(3):240-7.  
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000335>