İKSSTD 2020;12(3):201-16
doi: 10.5222/iksstd.2020.61587

Derleme / *Review*

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 Küçükkaya
İsmail Mert Alkaç
Kılıç Aydınlı

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 (anjiyogenez) hızla başlatma kapasitesini de korurlar. Anjiyogenez, 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. Anjiyogenez oldukça sıkı bir 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 vazokonstrüksiyonu sağlayan endotelin-1 (ET-1), platelet aktivasyon faktörü (PAF) ve Anjyotensin II'dir. Endotel disfonksiyonu (ED), endotel tarafından sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon 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 antianjiyogenez için yeni terapötik olanaklar sunabilir. Bu derleme, endotel hücrelerinin, mediyatörlerin ve sinyal yolaklarının önemli hastalıkların her aşamasında gerçekleştirdiği işlevleri ve tedavi ipuçlarını anlatmak için yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: *endotel, nitrik oksid, prostasiklin, endotelin 1, platelet aktive edici faktör, anjiyotensin, 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 inflamation. 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 (PG12) 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 antiangiogenesis. 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 Küçükkaya R, Alkaç İM, Aydınlı 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
ORCİD: 0000-0002-5162-3262

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

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

© Telif hakkı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Research and Training Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

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 hücresel adezyon ve damar duvarı inflamasyonunu düzenler [1,2].

Endotel hücreleri (EH) ekzojen uyaranlara 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 [3]. Endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstrüktör 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 [4]. Bununla birlikte, anjiyoplasti, stentleme, diyabet, hipertansiyon ve immünolojik hasar gibi durumlardan kaynaklanan vasküler yaralanmalar, endotelyal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir [4,5]. Vasküler endotelin zarar görmesi ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların başlangıcı için patojenik anahtar rolü üstlenir [1].

Endotel hücreleri tarafından hemostazı sağlamak amacıyla birtakım mediyatörler salgılanır. Bunlar, vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO: endotel kaynaklı gevşetici faktör) prostasiklin (PGI2) ile vazokonstrüksiyona neden olan endotelin-1 (ET-1), trombosit (platalet) aktivasyon faktörü (PAF) ve Anjyiotensin II'dir [6].

VAZODİLATASYON SAĞLAYAN MEDİYATÖRLER

Nitrik Oksit (NO)

Endoteldeki nitrik oksit üretimi, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin L-arjinini, nitrik oksit (NO) ve L-sitrüline katalize etmesiyle oluşur. NO'in vasküler tonusu düzenlemedeki rolü, siklin guanozin mono fosfat (cGMP) üretimini destekleyerek vasküler düz kas gevşemesi sağlamasıdır [7,8]. Endotelyal NO sentezinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerindeki Ca2+ konsantrasyonlarındaki değişiklikler NO üretiminin ana belirleyicileridir [8].

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 [2].

Prostasiklin (PGI2)

Prostasiklin (PGI2) trombositlerin aktivasyonunu ve mitojen serbestleşmesini inhibe ederek vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler. Endotelyal araşidonik 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 [6,8,9].

Prostasiklin, istirahat koşulları altında sentezlenmeyen bir eikozanoiddir. Endotel disfonksiyonu durumunda veya vasküler hemodinamide bozulmalarla üretimi gerçekleşir. Salınımını uyaran faktörler pulsatil basınç, bradikinin, trombin, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörleridir. Prostasiklin ayrıca platelet aktivasyonu, sekresyonu, agregasyonunu ve monositlerin endotel ile etkileşimi inhibe eder [6]. Prostasiklinler dakikalar içinde daha belirgin olan pulmoner damarlarda sistemik vazodilatasyona neden olurlar [10]. 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 vazokonstrüktör ajandır [9]. 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 vazokonstrüksiyonu uyarır. ET-1

Tablo 1. Vazodilatasyon-vazokonstrüksiyona neden olan mediyatörler ile etki eden faktör ve maddeler [17-27].

	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)	
		Seratonin, adenozin, trombin	
		Otakoidler (histamin, bradikinin, endotelin)	
		cGMP analoğu	
		TNF-alfa	Azalır
		Hiperglisemi	
		Süperoksit	
		Hipertansiyon	
		Lipoprotein (a)	
		oxLDL (Okside- düşük yoğunluklu lipoprotein)	
		C-reaktif protein (CRP) artışı	
		Miyokardial oksiyen yetersizliği	
	Prostasiklin (PGI_2)	Pulsatil basınç	Artar
		Bradikinin	
		Trombin	
		Seratonin	
		Trombosit kökenli büyüme faktörü	
		Adenozin trifosfat	
		Süperoksit radikalleri	
Vazodilatatör Mediyatörler	Endotelin-1 (ET-1)	Hipertansiyon	Azalır
		Diyabet	
		İnflamatuar sitokinler	
		c-reaktif protein (CRP)	
		Hiperlipidemi (LDL)	
		Anjiyotensin-2	
		Epinefrin	
		İnsülin	
		Kortizol	
		Vazopressin	
		TGF-beta	
		Endotoksin	
		Ox-LDL	
		Siklosporin	
		Glukoz	
		PGI_2	
		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, rupatadin, 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 vazokonstrüksüyon artışına neden olur [9]. Vazoaktif özelliklerinin yanı sıra düz kas hücre proliferasyonunu uyararak vasküler yeniden düzenleme ve lökosit adezyonuna katkıda bulunur. Böylece inflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynar [9]. 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 [11].

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 [12]. Aktive olmamış trombositler normal endotel ile etkileşime girmezler. Endotelde oluşan bir zarar sonrasında açığa çıkan subendotelyal 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 anafilaksi-de rolü vardır [9,13]. 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 [14].

Anjyiotensin II

Vücudun hemen hemen birçok dokusundan salgılanan anjiotensinojen, renin tarafından parçalanır ve anjiotensin-I oluşur. Ardından anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiotensin-II (Ang-II)'ye dönüştürülür. Ang-II, AT-1 ve AT-2 resptörlerine 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 endotelyal AT-2 reseptör aracılığıyla etki gösterebilir ve Ang-II-indüklü vazokonstrüksiyonu etkileyerek NO ve PGI2 üretimini artırabilir [7,15,16]. Vazokonstruksiyona neden olan medyatörlere etki eden faktör ve maddeler Tablo 1'de özetlenmiştir [17-27].

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GELİŞİM MEKANİZMALARI

Endotel Disfonksiyonu (ED), endotel tarafından sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengesizlikten dolayı ortaya çıkan patolojik durumdur [28]. 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 inflamatuar hücrelerin iyileşmesi için trombosit ve lökosit adezyonu önemli iken, prokoagulant faktörlerin indüklenmesi fibrin formasyonunun oluşmasında önemlidir [6]. 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 [29]. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin başlangıcında ve insülin direncinde en erken işaretlerden biridir ve önemli bir olaydır [30].

Oksidatif stresin kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkileri, NO sentezi ve biyoyararlanım, inflamatuar yanıt, lipit peroksidasyonunda azalma ile endotel disfonksiyonunda kendini gösterir. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve yaşlanmada rol oynayan en önemli faktörlerden biridir [28]. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonu (O2−) 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 [31]. Okside düşük yoğunluk-

Tablo 2. Antioksidan faktörler [32-38].

ANTİOKSİDANLAR		
	ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR	
	ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	**ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR**
	Süperoksit dismutaz (SOD) Katalaz (CAT) Glutatyon peroksidaz (GPx) Glutatyon redüktaz (GR)	Glutatyon Melatonin Ürik asit Bilirubin Albümin Koenzim Q 10 Selenyum α-lipoik asit Seruloplazmin Transferrin
	EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
	VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	**İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR**
	α-Tokoferol (Vitamin E) β-karoten (Vitamin A) Askorbik asit (Vitamin C) Folik asit (Vitamin B9)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) Rekombinant süperoksit dismutaz Trolox-C (vitamin E analoğu) 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 [32-38].

Oksidanlar	Sigara dumanı, egzersiz, çevre kirleticiler, ateşli hastalıklar, radyasyon, çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin bir diyet, iskemi, karsinojenler
Serbest Radikaller	Tekli oksijen ($^1O_2$), süperoksit anyonu (·O2-), 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 [28]. 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 [28]. Oksidan ve antioksidan faktörler ve maddeler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir [32-38].

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 liporpotein-C (LDL-C), yüksek oksidatif stres altında süperoksit anyonları tarafından oksitlenir. Oksitlenmiş LDL, eNOS'un enzimatik aktivitesinin bozulmasına ve endotelyal 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 anjiotensin sistemini aktive eder ve ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonu hızlandırır. LDL-C'nin oksidasyonu, endotelyal hücrelerde preproendotelin haberci RNA'nın (mRNA) ekspresyonunu da uyarır, bu da endotelinin salınımına yol açar. Endotelin artışı arteriyel vazokonstrüksiyona neden olur ve vasküler düz kas proliferasyonunu ve aterosklerozun ilerlemesini artırır [39].

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 sağlanır, böylece endotelyal 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 matriks metalloproteinaz 1 ve 9'un (MPP-1 ve MPP-9) salgılanmasını arttırarak apoptozu uyarır,
4. Lipitlerin ve lizozomal enzimlerin subendotelyal boşluğundaki salınımının ve apoptozun arttırılması, endotelyal hücreler üzerinde sitotoksisite etkisi gösterir,
5. Prostasisklin 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 vazokonstrüksiyon ile sonuçlanır [35].

LDL'lerin tam aksine; sağlıklı bireylerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), özellikle endotelyal 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 [40].

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, inflamatuar hücrelerin damar duvarına göç etmesini sağlayan endotel hücre-inflamatuar hücre etkileşimlerini arttırır. 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 vazokonstrüksiyonu destekler. Bu nedenle hem ateroskleroz hem de endotel hücre disfonksiyonu, endotel hücreleri kaplayan hücre yüzeyine bağlı glikokaliks (GCX) kaybından kaynaklanabilir [2].

ATEROSKLEROZ ve ENDOTEL

Ateroskleroz, vasküler duvar kalınlaşması ve sertleşme süreci olup koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığının başlıca nedenidir [41]. 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 [2].

Aterosklerozun gelişimi, atardamar duvarının iyileşme veya onarıcı yanıtlar ile zararlı uyaranlar arasındaki çoklu etkileşimlerden kaynaklanır. Endotel hasarından sonra, doğrudan hücre-hücre etkileşimi, kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, monositlerin subintimal bölgelere alınmasını, düz kas proliferasyonunu ve matriks proteinlerinin sentezini arttırır. Subendotelyal 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 [42].

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 matrisin bozulması ise boşlukları genişletir. Pro-trombotik plak kalıntılarının lokal tıkaması, esas olarak dolaşımdaki trombositlerin yapışması ile kan akışının engellenmesine neden olabilir. Ek olarak, yırtılmış plak parçalarının uzaktaki kan damarlarına ulaşıp bloke etmesi ile embolizm meydana gelebilir. Bu nedenle aterosklerotik plakların bozulması, inme ve miyokard infarktüslerinin en sık nedenidir [2].

OBEZİTE ve ENDOTEL

Obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet, yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır [41]. 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 [43].

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 [43].

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak, hepatositler ve adipositler sitokinle düzenlenmiş mekanizmalar yoluyla C-reaktif protein (CRP) salgılarlar. 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 [44].

YAŞLANMA

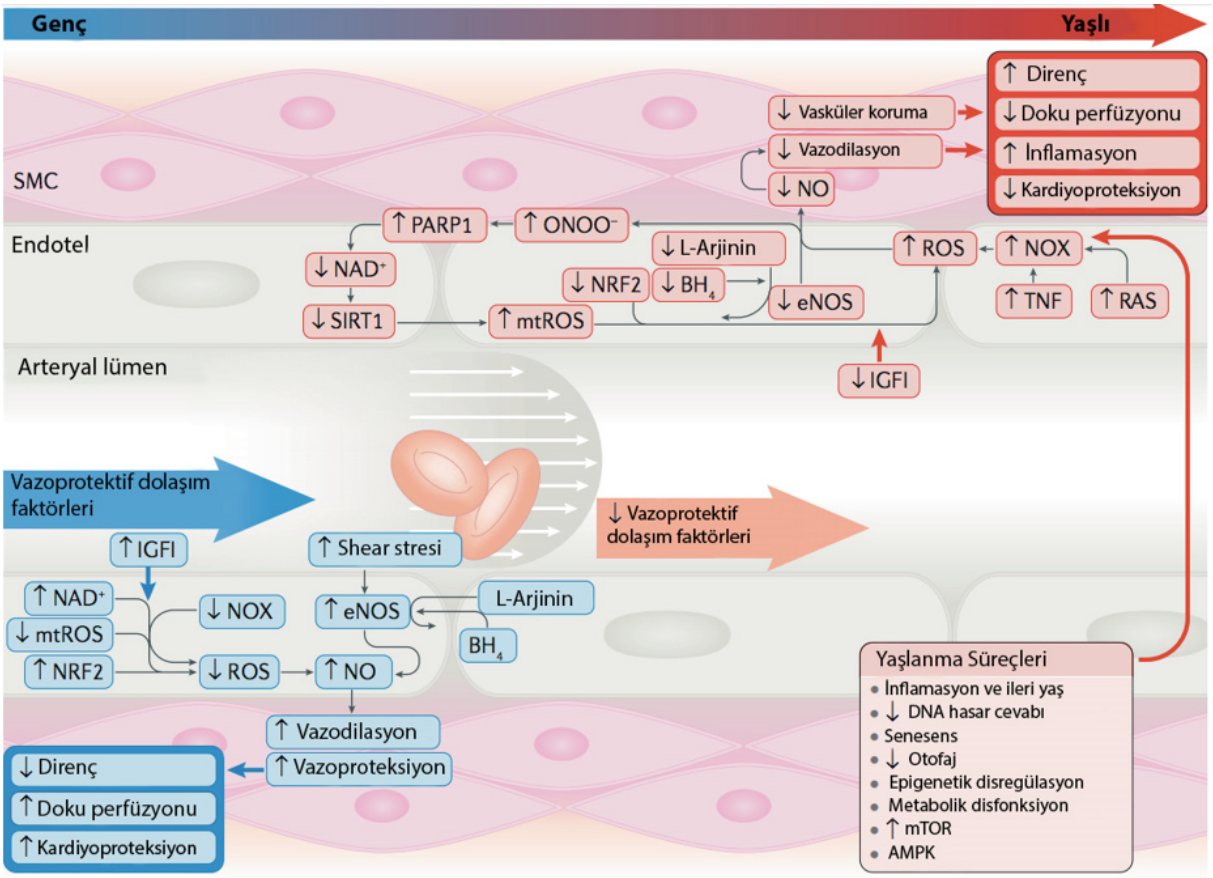
Yaşlanma, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel risk faktörüdür. Artan yaş ile birlikte anjiyogenetik süreçlerde bozulma olur ve endotel disfonksiyonu oluşur. Mikro-dolaşımın bozulması, yaşlı bireylerde doku perfüzyonunun uzamasına ve fonksiyonların bozulmasına neden olur [45].

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 matriste değişiklikler; vasküler hücrelerin sekretuar, transport ve bariyer fonksiyonlarındaki değişiklikler gibi mikrovasküler perfüzyonun düzensizliğine neden olur [45].

Endotel disfonksiyonu ve NO'in bozulmuş biyoyararlanımı, KVH ve hipertansiyon patogenezini oluşturur. Vasküler kognitif bozukluğa, erektil disfonksiyona ve "Claudicatio İntermittens'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) [45].

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 endotelyal disfonksiyona katkıda bulunan yaşlanma sinyal yolakları. Yaşlı endotelyal hücrelerde, NADPH oksidazlar (NOX'ler; yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) seviyeleri ve/veya vasküler duvardaki aktif lokal renin-anjiyotensin 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 yolaklarının bozulmuş aktivitesi, yaşlanmada vasküler oksidatif stres ve endotelyal 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: tetrahidrobiyopterin; eNOS: endotelyal nitrik oksit sentaz; mTOR: mekanik rapamisinin hedefi; SMC: düz kas hücresi; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat [45].

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 ≥0.3) ve/veya maternal organ disfonksiyonunun eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır ve gebeliklerin %5-8'inde karşılaşılmaktadır [46]. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin %16'sı preeklampsi 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 [47].

Doğumla birlikte preeklampsiye bağlı bulguların ve komplikasyonların azalması preeklampsi gelişiminde esas sorumlunun plasenta ve yetersiz plasental gelişim olabileceği konusunda şüpheler uyandırmış ve bu hipotez yapılan araştırmalarla da desteklenmiştir. Ayrıca preeklampsi 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, preeklampsi zemininde endotel disfonksiyonu olabileceği konusunda çalışmaların yapılmasına neden olmuştur [48,49].

Vazokonstrüktör 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 artışına ve vazokonstrüksiyon lehine dengelerin bozulmasına yol açtığı bilinmektedir [50].

Preeklampsi gelişiminin esas nedeni henüz net olarak bilinmese de, yetersiz trofoblast invazyonuna ve başarısız spiral arter yeniden şekillenmesine bağlı anormal plasentasyon, 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 fimozsin benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), solubl endoglin, anjiyotensin Tip 1 reseptörlerine karşı agonistik otoantikorlar ve enflamatuar sitokinler gibi plasental faktörlerin salınımını sağlamaktadır. Hem bu salınan anti-anjiogenik 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 üretiminin azalması; endotelin, tromboksan gibi endotel kaynaklı vazokonstrüktörlerin üretiminin artması,
- Anjiotensin 2'ye karşı vasküler reaktivitenin artışı,
- Preeklampli gebelerin serumlarının in vitro ortamda insan umbilikal ven endotel hücre kültüründe aktivasyona yol açması [51-55].

Normal plasenta gelişiminde proanjiogenik (vasküler endotelyal büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü) ve anti-anjiogenik faktörlerin (sFlt-1) dengede olması fetusa yeterli oksijen ve besin transferi sağlamaktadır. Anti-anjiogenik faktörlerin üretiminin artması, dengenin bozulmasına ve preeklampsi için karakteristik olan endotel disfonksiyonuna yol açar. Solubl fimozin 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 egsersizin endotel fonksiyonlarının bozulmamasında ve preeklampsi önlenmesinde yararı olduğunu belirten yayınlar olduğu gibi anlamlı bir azalma sağlamadığını belirten yayınlar da mevcuttur [56,57]. Derin plasentasyon 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-anjiogenik faktörlerin uzaklaştırılması, statin ve metformin kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [58].

DİABETES MELLİTUS ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotelin fizyolojik özelliklerini kaybetmesi ve vasküler tonusu sağlayan vazokonstrüktör 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 türbülan 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 periferal arterler başta olmak üzere vücuttaki geniş damarları etkileyerek kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara yol açmaktadır.

Hiperglisemi, endotel disfonksiyonun 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 belirtecidir. Endotel disfonksiyonu, protein kinaz C aktivasyonuna, büyüme faktörleri ve sitokinlerin aşırı ekspresyonuna, ileri glikasyon son ürünlerinin ve onların reseptörlerinin üretiminin 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 vazokonstrüksiyonu artırmaktadır. Oksidatif stres de enflamasyon, hipertrofi, hücre göçü, apoptozis, fibrozis ve anjiogeneze neden olarak vasküler yeniden yapılanmayı öncülemektedir [59]. Yüksek glukoz seviyeleri, prostanoidler ve tromboksanlar gibi vazokonstriktörlerin üretimini arttırarak vasküler kontraktilite oluşturmaktadır. Hiperglisemi ile birlikte yükselen anjiotensin-II ve endotelin-1 gibi vazoaktif peptidler de endotel disfonksiyonunu arttırırlar. Aynı zamanda hiperglisemi, endotel bariyerinde hasara neden olarak endotel disfonksiyonu oluşturmakta, bu durum da permeabilite artışına ve plazma kaçışına yol açmaktadır [60].

24.-28. gebelik haftaları arasında glukoz yükleme 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 [58].

Diabetes mellitus yönetiminde kullanılan konvansiyonel tedavilerin endotel disfonksiyonunu iyileştirmeyi ve eski haline getirmeyi amaçladığı klinik ve preklinik pek çok çalışma ile ispatlanmıştır [61]. 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 [59].

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 [62]. 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 stimülüslere cevap olarak salgıladığı vazodilatatör (nitrik oksit ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin ve trombosit aktive edici faktör) maddeler ile damarın tonusunu ve kan akımını düzenler [6]. Böylece koagülasyon faktörleri bir şekilde aktive olsalar bile trombüs kitlesi oluşturamadan ortamdan uzaklaştırılır [62].

Eğer endotel infeksiyon, 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 arttırır. 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 [6]. Öte yandan eğer bir travma ile endotel yırtılırsa, endotel altında bulunan subendotelyal matriks proteinleri açığa çıkar. Trombositler bu proteinleri tanıyan aktif reseptörleri aracılığıyla hızla subendotelyal dokuya bağlanır. Trombositlerin aktive olmuş endotele veya subendotelyal matriks proteinlerine bağlanması (adezyon) hemostazın ilk aşamasını başlatır. Bağlanma ile selektin ve integrin reseptörlerinin uyarılması, trombosit içinde aktivasyon sinyaline 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 subendotelyal dokularla etkileşmesi kolaylaştırılır. Akımın yavaşlaması aktif pıhtılaşma faktörlerinin ortamda birikmesine de yardım eder. Aktivasyon sonrası uyarılan reseptörler trombositlerin birbirlerine bağlanmasını (agregasyon) sağlar ve ilk trombüs kitlesi oluşturulur (primer hemostaz) [62]. Böylece kan akımı lokal olarak tamamen durdurulabilir, damarda hasarlı alandan dışarı kanama engellenir [62].

Primer hemostazda trombositlerden oluşan trombüs kitlesi zayıftır, bunun sekonder hemostaz tarafından güçlendirilmesi gereklidir. Sekonder hemostaz, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile fibrin ağı oluşturulmasıdır. Bu ağ trombositlerin etrafını sarar ve trombüs kitlesini damara yapıştırarak sabitlenmesini 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 yolaktan 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 [9,62].Ayrıca endotel salgıladığı heparin benzeri glikozaminoglikanlar sayesinde, pıhtılaşma faktörlerinin aktif formlarını da inhibe eder ve normal endotel üzerinde pıhtı oluşmasını engeller [9,62-64]. Ekstrensek ve intrensek yolaklar uyarılıp aktifleştiğinde gelişen bir dizi reaksiyon sonunda bir ortak yolakta birleşir ve protrombinden (faktör II) trombin molekülü oluşturulur [62]. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli molekülüdür, 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 trombüs kitlesi fibrin ağıyla sıkıca sarılır ve damara yapıştırılır,

4) Trombositlere bağlanarak ortamdaki trombositlerin aktivasyonunu arttırır,

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-koagülan 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 [62].

Pıhtılaşma sisteminin orkestra şefi olan trombin, karaciğerden salgılanan bir doğal antikoagülan 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 [60,62,70].

Grup	İlaçlar	Etki Mekanizmaları	Kullanım alanları
Immunomodulatör (IMiD grubu) ilaçlar	Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid	VEGF sekresyonunun inhibisyonu, immün modülasyon, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etki (cereblon-E3-ubikutin ligaz kompleksinin aktivasyonu ile Ikaros (IKZF1) ve Aiolos (IKZF3)'un ubikütinasyonu ve degradasyonu)	Multipl myelom, 5q delesyonlu miyelodisplastik sendrom, mantle hücreli lenfoma, primer miyelofibroz
VEGF-A üzerinden etkili ilaçlar	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
EGFR üzerinden etkili ilaçlar	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	
Multipl tirozin kinaz inhibitörleri	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
m-TOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörleri	Everolimus	m-TOR üzerinden anabolik yolakların inhibisyonu	Pankreatik nöroendokrin tümör ve diğer solid tümörler
	Temsirolimus		İleri evre böbrek tümöründe

tırılır. Dolayısıyla sağlam endotel doğal antikoagülan proteinlerin aktivitesini düzenleyerek süreci yönetir [62,65].

Eğer endotel yırtılmışsa fizyolojik trombüs oluşturulacak ve dışarıya kanama olması engellenecektir. Bu süreçte endotel kendini onarırken, yüzeydeki pıhtının eritilmesi ve lümende 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 oluşturmasıyla 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 söz edilen TAFI ise, endotel yüzeyinde fibrinolizi inhibe etmektedir [65]. Sonuç olarak, normal şartlarda pıhtılaşma sisteminin aktifleşmemesi, gereksinim hâlinde trombüs kitlesinin 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, inflamatuar 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 [66,67].

Kanser ile ilişkili anjiogenez konusunda ilk kanıtlar 1971 yılında Folkman tarafından elde edilmiştir. Folkman yeni damar oluşturamazsa kanserli dokuların 2 mm^3'den daha fazla büyüyemeyeceğini, anjiogenezi inhibe ederek kanser boyutunun kontrol altına alınabileceğini ileri sürmüştür [68]. Erişkin damarlarda anjiogenez süreci stabil olduğu için, antianjiogenik 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 yolakların aktivasyonuyla oluştuğundan, anjiogenez inhibisyonunun bütün kanser tiplerinde etkili olacağı düşünülmüştür [69,70].

Kanserde anjiogenezi inhibisyonunda ilk kullanılan hedef VEGF-A molekülü olmuştur. Ferrara ve ark. VEGF-A blokan antikorları (bevacizumab) kullanarak hayvan modellerinde tümör gelişimini inhibe etmeyi başarmışlardır [69,70]. 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 [71-74]. Ancak hücre kültürleri ve hayvan çalışmalarında elde edilen parlak sonuçlara, insan çalışmalarında ulaşılamamıştır. 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 [73-75].

VEGF-A inhibitörleriyle elde edilen deneyim, kanserde anjiogenezin normal anjiogenezden farklı olduğunu kanıtlamıştır. Kanserli dokuların damar yapılarıyla ilişkili çalışmalarda çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir [76,77]. Öncelikle kanser içinde yer alan damarların fenotipik olarak bozuk olduğu anlaşılmıştır. Endotel dizilimi düzensizdir, hücreler arasındaki bağlantılar gevşektir, 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 sızar (ödem) ve tümöral hücreler damar içine rahatlıkla geçebilir (metastaz) [77,78]. 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 [76,78,79].

Kanserli dokularda bulunan endotel hücreleri, perisitler ve düz kas hücrelerinin genetik yapısının da değiştiği gösterilmiştir. Genel olarak nükleusları büyüktür, DNA içerikleri fazladır. Karyotipik olarak anöploid özelliktedirler, kromozomal anomaliler (non resiprokal translokasyonlar, kromozom kayıpları, kromozomal instabilite bulguları) sıklıkla gözlenir [71,80]. 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 [76]. Bu değişimler vasküler hücrelerde apopitozun inhibisyonuna ve ilaç direncine neden olabilmektedir [76,77]. 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 [81,82]. 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 [83].

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 glukoza daha fazla bağımlıdır [84].

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

1. 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
2. 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/s11883-017-0691-9
3. 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
4. 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
5. 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
6. Limaye V, Vadas M. The Vascular Endothelium: Structure and Function. In: Fitridge R, Thompson M, eds. Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Surgeons. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 1-13.
7. 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
8. Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. Hypertension. 2017;70(6):1066-73. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821
9. 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
10. 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
11. Gültekin N, Yaldıran A, Özbayrakçı S, Küçükoğlu S, Mutlu H. Endothelin system. Turkiye Klinikleri J Cardiol. 1994;7(4):234-8.
12. Sarıahmetoğlu M, Çakıcı İ. Platelet Activating Factor (PAF): Cardiovascular effects and its role in ischemia - reperfusion. FABAD J Pharnı Sci. 1996;22:119-24.
13. 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
14. 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
15. 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
16. Şendağ D, Özçelik N. Heart deficiency and renin-angiotensin system. Göztepe Tıp Dergisi. 2001;16:38-44.
17. 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
18. 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
19. 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
20. Kırma C. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. 2004. Kardiyoloji Uzmanlık Tezi.
21. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endothelial dysfunction. Pamukkale Tıp Dergisi 2011;4(3):152-7.
22. Erdoğan H, Fadıllıoğlu E, Emre MH. Endothelins: Vasoactive Peptids. Int J Basic Clin Med. 2013;1(2):137-45
23. 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
24. 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, Ionescua 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. Healty 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 CBrCl3 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
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 Obstetr 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 od 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 challanges 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 Resb 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