

## Endotel disfonksiyonu

### *Endothelial dysfunction*

Yalın Tolga Yaylalı\*, Mete Küçükbaşlan\*\*

\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., Denizli

\*\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

#### Özet

Endotel, damar sistemi içerisinde yer alan, tek katlı yassı epitelyum yapısında olan ve birçok düzenleyici etkiye sahip olan hücrelere verilen isimdir. Fizyolojik fonksiyonları vücutta çeşitli düzen ve koruma işlevleridir. Ancak bu düzensizlik yönüne değiştiği zaman vücut için olumsuz sonuçlar doğuracak patolojik işlevler de endotel sayesinde olmaktadır. Endotel bu gibi işlevleri bazı mediatörler (Nitrik Oksit, Endotelinler, Prostaglandinler, Anjiyotensin 2 gibi) aracılığıyla yapmaktadır. Endotel disfonksiyonu denilince bu salgılanan araçların işleyiş, salgı bozuklukları ya da bazı patolojik etmenler kaynaklı durum akla gelmektedir. Disfonksiyone olmuş endotel vücut için olumsuz sonuçlar meydana getirir. Kronik hastalıkların seyrinde, inflamasyonda ve ateroskleroz gibi olaylarda endotel disfonksiyonu etkisi söz konusudur.

*Pam Tıp Derg 2011;4(3):152-157*

**Anahtar sözcükler:** Endotel fonksiyonları, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz

#### Abstract

Endothelium is a multi-functional cluster of cells within the vascular system consisting of a single layer of squamous epithelium. Physiologically, endothelium performs various arrangement and protection functions. However, when these functions are disturbed toward derangement, endothelium also mediates pathological functions with negative effects on the body. Endothelial dysfunction is mediated by several mediators (nitric oxide, endothelins, prostaglandins, angiotensin 2, etc). Endothelial dysfunction implies a state in which mediators function, secretory disturbance is experienced, and some pathological factors are involved. It is suggested that endothelial dysfunction can affect the course of chronic diseases, inflammation, and atherosclerosis.

*Pam Med J 2011;4(3):152-157*

**Key words:** Endothelial functions, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

#### Giriş

Bu derleme, endotelin yapısı, fizyolojik olarak nasıl çalıştığı, disfonksiyonu ve buna neden olan faktörler, sonuç olarak meydana gelen ateroskleroz ayrıca oluşan bu disfonksiyone endotelin geri dönüştürülebilirliği konu başlıkları şeklinde oluşturulmuştur. Bu çalışmayla endotel disfonksiyonu için yapılan çalışmalar hakkında bir ön bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

#### Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

##### Endotel Yapısı

Endotel damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok

önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı(düz kaslar) arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum doku olup vücudumuzun en büyük organıdır [1]. Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi toplam, ortalama 1 kg ağırlığında olup 1-7 m<sup>2</sup> lik bir yüzey oluşturmaktadır [2]. Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler, hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde

Yalın Tolga Yaylalı

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Denizli

e-mail: yaylalimd@gmail.com

Gönderilme tarihi: 15.06.2011

Kabul tarihi: 15.09.2011

alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır [3].

### Endotelin Fizyolojik Fonksiyonları

Endotelin damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipine ve yerine bağlıdır. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Ancak intravasküler ve ekstrasvasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için makromoleküllere karşı seçici bir geçirgenlik vardır. İnflamasyon, immün cevap ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması için hormon, antikor vb. moleküllerin geçişi gereklidir [4].

Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yer vardır. Salgılanan Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder [5,6]. Bir kısım NO ise lümen geçerek trombositleri etkiler. Prostaglandin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar. Ayrıca CD39 olarak da ifade edilen ect-ADPaz'ın ATP ve ADP'yi siklik adenosin monofosfata metabolize etmesi sonucunda da trombositlerin toplanması ve dinlenme konumuna geçmeleri engellenir [7].

Endotelial hücrelerin koagülasyonu inhibisyonu; 1) endotel yüzeyindeki trombomodulin'in trombinin bağlanması ve onun koagülan özelliğini inhibe etmesi şeklinde, 2) sentezlenen protein S'in protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini inhibe etmesi yoluyla, 3) salgılanan Heparan SO<sub>4</sub>'ün ve doku faktör yolu inhibitörü (TFP1) nün koagülan faktörlerini inhibe etmesi sonucunda gerçekleşir [5,6].

Endotel hücreleri ana kaynağı olan, tPA'nın çeşitli durumlarda (egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu vb.) salınımı, vWF ve Fibrinonektin gibi moleküller fibrinolitik aktivitenin oluşmasını sağlamaktadır [8].

Hücre yüzeylerinde sentezlenen adhezyon proteinleri, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde hücrelerin kendi substratlarıyla veya moleküllerle etkileşimlerini (tanıma ve yapışma gibi) sağlamaktadır. Önemli hücre adhezyon molekülleri endotelial lökosit adhezyon molekülü (ELAM), intersellüler adhezyon molekülü 1 (VCAM 1) bulunmaktadır. ELAM 1 yalnız endotelde, ICAM 1 ve VCAM 1 aynı zamanda monosit, lenfosit ve

hepatositlerde sentezlenmektedir. Selektinler, fukozenilmiş yüzey oligosakkaridleri aracılığıyla hücre adhezyonunda işlev görmektedir [2].

Vasküler tonusun kontrolü temel olarak endotelden sentezlenen vazodilatörler- NO, PGI<sub>2</sub> ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF)-ve vazokonstriktörler-Endotelin 1(21 aminoasitten oluşan bir polipeptittir), Angiotensin 2 ve araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlenen Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ve inflamatuvar hücreler kaynaklı oluşabilen süperoksit radikalleri arasındaki denge ile düzenlenir [7,9].

### Endotel Disfonksiyonu ve İlişkili Olduğu Faktörler

#### Endotel Disfonksiyonu

Endotel çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organdır. Endotelial disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı Endotelin1(ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder [10].

NOS, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak NADPH ve koenzim olarak da FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, indirgenmiş tiyol ve Hem molekülünü kullanır. Bu ko-faktörler elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev alırlar. Sonuçta oksijen molekülünden bir oksijen atomu argininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılır ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrülin ve NO oluşur. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen NO, endotel bağımlı vazodilatasyon oluşmasında ve sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol almaktadır. Yarı ömrü 20-30 sn dir [2]. NO'nun düz kasa olan etkisi Guanilat Siklaz aktivitesi yoluyla olmaktadır.

Araşidonik asitten siklooksijenaz ve devamında glutatyon peroksidaz reaksiyonu ile elde edilen PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> endotel üzerinde farklı etkiye sahiptirler. PGI<sub>2</sub>, NO gibi bir vazodilatör olup Adenilat Siklaz aktivitesiyle etkili olur. TXA<sub>2</sub> ise bir vazokonstriktör olarak etki gösterir [2].

Endotelin1, endotelden baskın olarak sentezlenen endotelin tipi olup damar düz kasında özel Endotelin A reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon ve hücre büyümesine neden olmaktadır. Bunun aksine, Endotelin B reseptörleri ise NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona yol açmaktadır [11].

Endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindedir [12].

### Hipertansiyon

Hipertansiyonun kendisi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin1 yapımı artmaktadır. Vasküler dokuda yüksek konsantrasyona ulaşan Anjiyotensin 2; VCAM 1 ve ICAM 1 ile bazı sitokinlerin miktarının artmasına ve bu sitokinlerin hücre içine akışına neden olur [13].

Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır [14]. Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksid üretmektedir [15]. NO ve süperoksidin tepkimeye girerek oluşturdukları NO<sub>3</sub>'ün ortamdan proton kazanıp peroksinitroz aside dönüşmesi iki önemli sonuca neden olur; NO kaybı ve oksidatif streste artışır. Bunun sonucu olarak lipit peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir.

Endotel disfonksiyonun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar [13].

### Hiperkolesterolemi ve Hiperhomosisteinemi

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. LDL bu olayın en büyük belirleyicisidir. Okside LDL serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur [2].

LDL parçacıkları endotel hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside LDL NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca okside LDL çöpçü hücrelerce de alınarak köpük hücre oluşumuna neden olur [2].

Hiperlipidemide endotelin reseptörlerinin ekspresyonu azalırken, endotelinin hücrelerdeki üretimi artar. Artmış endotelin üretiminin en olası uyarıcısı LDL dir.

Hiperhomosisteinemi kimyasal olarak endotel zedelenmesine neden olur. Böylece prematür ateroskleroza ve tromboza eşlik eder. İntravasküler hızlı glukoz yüklemesi, metiyonin yüklemesi (kan homosistin düzeyi artar) veya yağ oranı yüksek bir yemek sonrası endotel fonksiyonlarında azalma izlenmiştir [2].

### Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) glukoz metabolizmasının bozulmasıyla karakterize bir metabolizma bozukluğudur. Beraberinde lipit metabolizmasına ve obeziteye neden olması nedeniyle artan adipositler ve hiperlipideminin de etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyonu, kan şekeri kontrolü arasında fark olmamasına rağmen Tip 2 diyabetik hastalarda Tip 1 diyabetik hastalara göre daha fazla değişir [2].

Hiperglisemi, aldoz reduktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da artırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi glikoliz aracılığıyla glukozun diasilgliserole (DAG) metabolizasyonunu arttırarak DAG sentezini arttırır. DAG protein kinaz C (PKC) nin önemli bir düzenleyicisidir. Böylece hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) da azalmaya, prostanoit maddelerin üretiminde ise artışa neden olur [2].

İnsulinin NADPH oksidaz ekspresyonunu, E selektin, ICAM 1 ve monosit kemoatraktan protein 1(MCP 1) konsantrasyonunu ve ROS oluşumunu baskıladığı bilinmektedir. İnsülin eksikliğinin insülinin endotel üzerindeki düzenleyici etkisinin ortadan kalkmasının yanı sıra hiperglisemik duruma bağlı disfonksiyonel özelliklerin ortaya çıkmasına da neden olduğu bilinmektedir [14].

NO kemik iliğinden endotel progenitor hücrelerin (EPC) salınmasını sağlar. Yara bölgesinde oluşan iskemi de stromal hücrelerden oluşan faktör (SDF 1) salınımına neden olur. SDF 1, EPC lerin yara bölgesine yönelmesini ve toplanmasını sağlayarak yara iyileşmesini ve vaskülogenezi sağlar. Diyabetli hastalarda hem EPC hem de SDF 1 üretimindeki bozukluklar nedeniyle yara iyileşmesinde ciddi gecikmeler olmaktadır [15].

Kısaca diyabette vasküler endoteldeki değişiklikler sonucu oluşan endotel disfonksiyonu: 1) Anjiyotensin 2 ve ET 1 gibi vazokonstriktörlerin plazma seviyelerindeki artışı, 2) Trombosit ve lökositlerin, artan adhezyon molekülleri ekspresyonu sonucu vasküler endotel adheranslarının artması, 3) NO salınımının azalması ve endotel cevabının bozulması ile karakterizedir [16].

### Sigara

Sigara aracılı endotelial disfonksiyon multifaktöriyel olmasına rağmen birçok deneysel ve klinik gözlemler bu olayın oluşmasında oksijen kaynaklı serbest radikallerin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir [2]. Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal ve NO, NO<sub>2</sub>, peroksinitrit, fenoller, epoksitler ve nitrozaminler gibi prooksidan içerir. Sigara dumanındaki O<sub>2</sub> radikali damar endoteline ulaşabilir ve sonra NO ile etkileşebilir. Böylece NO vazoaaktif seviyelerini azaltır ayrıca yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit anyon oluşturmasıyla LDL ve lipoprotein(a) yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar.

Sigaranın endotelial disfonksiyonuyla birlikte trombosit agregasyonunda ve plazma fibrinojen seviyesinde artışa, plazminojen seviyelerinde azalmaya neden olması koroner arter hastalığına sahip hastalarda akut iskemik olaylardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [2].

### Obezite

Obezite koagülatif ve fibrinolitik süreçlerde birçok faktörün konsantrasyonu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir. Diğer yandan obezite hepsi kombine olarak endotel fonksiyonunu değiştiren artmış hipertansiyon düzeyleri, okside LDL de artış, serbest yağ asidi düzeylerinde artış ile karakterizedir [2].

### İleri Yaş

İleri yaş aterosklerozun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür ve damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonda ilerleyen bir azalmaya eşlik eder. Endotel hücresi salgıladığı NO aracılığıyla damar tonusu ve yapısında önemli rol oynar. Yaşlanmaya eşlik eden damar zedelenmelerinde NO in biyoaktivitesinde azalmalar saptanmıştır. Yaşla birlikte serbest oksijen radikallerinin arttığı, bunların da NO i inaktive ettiği veya endotele direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Yaşla eşlik eden endotel

disfonksiyonunun diğer olası mekanizmaları arasında NO ve diğer endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerin sentezinde azalma sayılabilir [2].

### Endotel Disfonksiyonu ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Ateroskleroz inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır [17].

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur [18].

Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, trombotik faktörler, adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır [19]. Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre göçü ve çoğalması meydana gelmektedir [20-22].

Normal endotelde asetilkolin, NO salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken; endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu durum "paradoks vazokonstriksiyon" olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve koroner risk faktörleri olan hastalar (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline cevabı azalmış veya tamamen ortadan kalkmış vazodilatasyon şeklindedir [7].

En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan fibröz plak oluşmaktadır. Plak yırtılması veya çatlaması olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyonlar ise komplike lezyonlar olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturmaktadır [19].



Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun 'inflamatuvar' bir hastalık olduğunu ve bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) nin serumda yükselmesinin koroner ateroskleroz için bir ön belirleyici olduğunu göstermektedir [23,24]. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda endotel disfonksiyonunun ateroskleroz riski olan hastalarda daha başka kardiyovasküler hastalık risklerinde öncü rol aldığı saptanmıştır [25].

### Endotel Disfonksiyonunun Geridönüştürülebilirliği

Son 10 yıldır çeşitli tedavi girişimleriyle endotel disfonksiyonunu azaltabilen çalışmalar yapılmaktadır. Bugüne kadar endotel disfonksiyonunu düzeltmek için yapılan girişimlerin çoğunda hipertansiyon (ACE-inhibisyonu), hiperkolesterolemi (lipit düşürücü ajanlar), sigara bırakma, sedanter yaşam (artmış fiziksel aktivite) ve diabetes mellitus (eşlik eden metabolik anormalliklerin kontrolü) gibi endotel hasarına neden olan risk faktörleri hedef alınmıştır [26-29]. Vasküler korumayı sağlamak için çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bunların dışında anjiyogenezi hedef alan tedavi çalışmaları da artarak devam etmektedir. Yakın gelecekte yararlı olduğu kanıtlanabilen anti-anjiyojenik ajanlar da endotel disfonksiyonunu düzeltebilirler [30].

Sonuç olarak, endotel hücreleri salgıladığı ve salgılanan birçok mediyatör tarafından etkilenecek çeşitli sonuçlar doğurarak farklı metabolik olaylara yol açar. Eğer fizyolojik olarak herhangi bir aksaklık olmazsa bu işleyiş, vücut lehine olup damarların korunması, kan akış düzeninde normallik ve azalan kardiyovasküler risk faktörleri gibi olumlu etkilere sahiptir. Ancak mediyatörlerin salgılanmasındaki aksaklıklar (normalden az veya çok salgılanması, etki etmelerindeki aksaklıklar ve birbirleri arasındaki denge bozuklukları), damarda meydana gelen çeşitli inflamasyonlar, kronik hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus vb.) ve yaşam kalitesi endotel disfonksiyonu oluşumu ve gelişiminde etkili olarak vücut için negatif sonuçlar oluşturmaktadırlar. Oluşan endotel bozukluğunun en önemli sonuçlarından olan ateroskleroz damar çeperinde meydana gelen plakların gelişmesi sonucu oluşan kardiyovasküler bir hastalıktır. Vücut için önemli fizyolojik etkilere sahip olan endotel fonksiyonlarının sağlıklı devam etmesi için düzenli ve dengeli beslenme, sigara kullanmama, var olan kronik rahatsızlar için uygun olan tedaviyi uygulama ve sedanter bir yaşamdan kaçınmak gerekmektedir.

Bu yazıda çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

1. Sarma R.V.S.N. . Endotelial dysfunction. Available at: www.dr.sarma.in.
2. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
3. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77:408-423.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
5. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996; 47:315-331.
6. 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; 99:1351-1360.
7. Özdoğu H. İnflamasyonda baş aktör endotel. (6. ilk basamak kursu) Ankara: Türkiye Hematoloji Derneği; 2007.
8. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:343-350.
9. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20:443-448.
10. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14:258-263.
11. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14:617-630.
12. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:III27-III32.
13. Kırkpantur A. ve Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk J. Cardiol.* 2006;9:55-61.
14. Heitzer T, Scilingig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673-2678.
15. Brovkovich V, Dobrucki LW, Brovkovich S, et al. Nitric oxide release from normal and dysfunctional epithelium. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50:575-586.
16. Sarıkaya S. Diyabette endotel fonksiyon bozuklukları. *Klinik dergisi.* 2008; 1 (özel sayı).
17. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J.* 2002;66:529-533.
18. Esper RJ, Nordoby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4.
19. Dursunoğlu N. ve Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu. *Tüberküloz ve toraks dergisi.* 2005;53:299-306.
20. Gibbons H. Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol.* 1997;79:3-8.

21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376.
22. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20:11-17.
23. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
24. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-1890.
25. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9:830-883.
26. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation*, 1994;89:1530-1538.
27. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet*. 1995;346:467-471.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342:145-153.
29. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
30. Saçar M, Yaylalı YT. Angiogenic Therapy for Cardiovascular Diseases. In: Rahman A, Choudhary MI, eds. *Anti-Angiogenesis Drug Discovery and Development*. Available at: [www.bentham.org/e](http://www.bentham.org/e). Books. Accessed March 29,2011;58-69.