

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN MOLEKÜLER, METABOLİK VE TERAPÖTİK BOYUTLARI



Editör
KADİR EĞİ
MUSTAFA ORHAN TUNÇEL
MEHMET RAMAT



BİDGE Yayınları

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN MOLEKÜLER,
METABOLİK VE TERAPÖTİK BOYUTLARI

Editör: KADİR EĞİ, MUSTAFA ORHAN TUNÇEL,
MEHMET RAMAT

ISBN: 978-625-372-829-8

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 13.10.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

KARDİYOPULMONER BYPASS VE ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU	4
MEHMET RAMAT	4
MUSTAFA ORHAN TUNÇEL	4
ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU VE METABOLOMİKS	58
KADİR EĞİ	58
MEHMET RAMAT	58
SENTETİK FLAVONOİDLERİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE TERAPÖTİK ETKİLERİ	83
MUSTAFA ORHAN TUNÇEL	83
KADİR EĞİ	83

KARDİYOPULMONER BYPASS VE ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU

MEHMET RAMAT¹
MUSTAFA ORHAN TUNÇEL²

1. Giriş

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalp cerrahisinde devrim niteliğinde bir teknolojidir ve cerrahi sırasında kalp ve akciğer fonksiyonlarını geçici olarak devralarak sistemik perfüzyonu ve gaz değişimini sürdürmeye olanak tanır. KPB'nin geliştirilmesi, açık kalp cerrahisinin önündeki en büyük engellerden birini aşarak, cerrahların kardiyak yapıları doğrudan ve güvenli bir şekilde müdahale edebileceği kansız ve hareketsiz bir operasyon alanı oluşturmasını sağlamıştır (Rosinski et al. 2019, Squicciarro et al., 2019). Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalp cerrahisinde çok yönlü bir destek sistemi olarak işlev görür ve cerrahi sırasında kardiyovasküler stabilitenin sağlanmasına katkıda bulunur. KPB'nin

¹ Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Perfüzyon Teknolojisi ABD, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4922-6708, mehmet_ramatl@harran.edu.tr

² Öğr. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri ABD, Malatya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8999-2223, mustafatuncel22@gmail.com

temel fonksiyonlarından biri, venöz kanüller aracılığıyla sistemik venöz dolaşımdan kanı drenaj ederek kardiyak boşlukların dekompresyonunu sağlamaktır. Bu, cerrahi ekibe kansız ve net bir operasyon sahası sunarak daha hassas girişimlere olanak tanır. Ekstrakorporeal dolaşıma aktarılan venöz kan, pompa-oksijenatör sistemi aracılığıyla oksijenlendirilir ve gerekli gaz değişimi sağlanarak pulmoner fonksiyonlar geçici olarak devralınır. Bu süreç, sistemik dolaşıma oksijenlenmiş kanın uygun basınç ve debiyle yeniden iletilmesini sağlayarak doku perfüzyonunun korunmasına yardımcı olur (Nteliopoulos et al. 2022). Erken dönem kalp cerrahisi, yalnızca perikard yırtıkları, aort koarktasyonu ve patent duktus arteriozus gibi ekstrakardiyak konjenital anomalilerle sınırlıyken, KPB'nin kullanıma girmesiyle birlikte kompleks intrakardiyak prosedürler mümkün hale gelmiştir. Bu teknoloji, venöz kanı ekstrakorporeal bir dolaşım sistemine yönlendirerek oksijenlenmesini ve gerekli basınç altında arteriyel sisteme geri iletilmesini sağlar. Böylece, cerrahi sırasında kardiyak fonksiyonlar geçici olarak askıya alınırken, organ ve dokuların perfüzyonu fizyolojik gereksinimlere uygun şekilde sürdürülebilir (Fuhrman et al., 2019, Unai & Johnston, 2019).

Endotel, damar sistemi içinde bulunan ve pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir düzenleyici rol üstlenen, mezodermal kökenli tek katmanlı yassı epitelial dokudur. Kan ile damar duvarı (özellikle düz kaslar) arasındaki sınırdaki yer alarak, vücudumuzun en büyük organı olarak kabul edilmektedir. Bu doku, vücutta dolaşan kan ile damarlar arasındaki etkileşimi düzenleyerek, hemostaz, inflamasyon, hücrel iletişim ve vasküler tonus gibi hayati fonksiyonların sağlanmasında kritik bir görev oynar (Sarma, n.d.). Endotel, çevresel uyarılara dinamik bir şekilde yanıt veren, vazokonstriktör ve vazodilatör özellikte çeşitli biyoaktif maddeleri sentezleyip salgılayabilen kritik bir organ olarak işlev görmektedir. Endotelyal disfonksiyon, geniş kapsamlı bir terim olup, temel olarak

endotel kaynaklı gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengenin bozulmasını ifade eder. Bu durum, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretiminin azalması ve/veya endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin II ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi vazokonstriktör ve proinflatuar mediyatörlerin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Endotelyal disfonksiyonun gelişimi, vasküler tonusun düzenlenmesinde bozulmalara yol açarak hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalıkları ve kardiyovasküler cerrahi sonrası komplikasyonlar gibi birçok patolojik durumun temelini oluşturmaktadır. Ayrıca, inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres ile yakından ilişkili olan bu durum, endotel hücrelerinin homeostatik işlevlerini sürdürebilmesini engelleyerek, uzun vadede kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerini artırmaktadır. Dolayısıyla, endotel fonksiyonunun korunması ve disfonksiyonun önlenmesine yönelik terapötik yaklaşımlar, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde büyük önem taşımaktadır (Cohn, 2001). Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalp cerrahisinde güvenli ve etkili bir destek yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, uzun süreli kullanımı çeşitli sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir (Welsby et al., 2002, Salis et al., 2008). Ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastanın kan hacminin yapay devre içinde sirküle edilmesi, hemodinamik ve immünolojik değişiklikleri tetikleyerek ciddi fizyolojik bozukluklara neden olabilir (Butler et al., 1993). Özellikle kanın anormal kesme gerilimlerine maruz kalması ve biyouyumluluğu sınırlı olan yapay yüzeylerle teması, koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonunu başlatarak inflamatuvar süreçleri hızlandırır. Bunun sonucunda endotel hücre hasarı, trombosit aktivasyonu ve vasküler inflamasyon ortaya çıkarken, lökosit aktivasyonuna katkıda bulunabilecek hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) salınmasına neden olur. Bu mekanizmalar, KPB'nin yol açtığı sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) temel bileşenlerini oluşturmakta olup,

operasyon sonrası organ disfonksiyonu riskini artırmaktadır (Hunt et al., 1998, Schmid et al., 2006). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), ağır sistemik inflamasyon ile karakterize edilen ve kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanan hastalarda sık karşılaşılan ciddi bir klinik tablodur. KPB sonrası gelişen SIRS, kardiyak cerrahi geçiren hastaların yaklaşık %10'unu etkileyerek, hafif organ disfonksiyonundan çoklu organ yetmezliği ve mortaliteye kadar uzanan geniş bir komplikasyon spektrumuna neden olabilmektedir (Araz et al., 2011). Bu inflamatuvar sürecin başlıca tetikleyicileri arasında cerrahi travma, kanın biyoyumsuz yüzeylerle teması, iske mi/reperfüzyon (I/R) hasarı ve endotoksemi yer almaktadır. Bu faktörler, doğuştan gelen immün yanıtın aktivasyonuna yol açarak Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi çeşitli proinflamatuvar sinyal yollarını tetiklemektedir (Boeken & Feindt, 2008). Ayrıca, kompleman sisteminin aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, immün hücrelerin yanı sıra endotel hücreleri gibi immün olmayan hücrelerin de sistemik inflamatuvar sürece dahil olmasına neden olmaktadır. Bu sinerjistik etkileşimler, vasküler disfonksiyon, kapiller sızıntı, doku hipoksisi ve organ hasarı gibi ciddi postoperatif komplikasyonların temel mekanizmalarını oluşturmaktadır (Born et al., 2014). Bu nedenle, KPB'ye bağlı SIRS'nin önlenmesi ve yönetimi, cerrahi sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Günümüzde, modifiye KPB stratejileri, antiinflamatuvar ajanlar ve immünmodülatör terapiler, bu süreci kontrol altına almayı amaçlayan başlıca yaklaşımlar arasındadır (Paparella et al., 2002).

2. Endotel Hücre Fizyolojisi

Bütün vasküler sistemi kaplayan tek katmanlı endotel hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü, homeostazis ve dolaşım fonksiyonlarının sürekliliğini sağlamada kritik bir rol

oynamaktadır. Endotel, vasküler geçirgenlikteki rolünü, damarın anatomik konumu ve tipine bağılı olarak farklı biçimlerde yerine getirir. Düşük moleküler ağırlıklı hidrofilik ve lipofilik moleküller, endotel bariyerini aşarak kan ile dokular arasında serbestçe yer değiştirebilirken, makromoleküllerin geçişi selektif geçirgenlik mekanizmaları ile sınırlandırılır. Bu selektif geçirgenlik, intravasküler ve ekstrasvasküler sıvı dengesinin korunabilmesi için hayati öneme sahiptir. Ayrıca, yara iyileşmesi, immün yanıt ve inflamasyon gibi fizyolojik süreçlerin başlatılması için hormonlar, antikorlar ve diğer bioaktif moleküllerin endotel hücreleri aracılığıyla geçişi gereklidir (Ross, 1999). Son araştırmalar, endotelin yalnızca trombogenez, trombosit aktivasyonu ve monosit regülasyonu gibi iyi bilinen rollerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda damar tonusunun düzenlenmesi, inflamasyon, lipid metabolizması, vasküler büyüme ve yeniden şekillenme süreçlerinde de önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Furchgott & Zawadzki, 1980). Bu bulgular, endotelin kardiyovasküler sistem üzerindeki çok yönlü etkilerini vurgulamakta ve patofizyolojik süreçlerdeki yerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır (Celermajer, 1997). Endotel hücre tabakası, hemostaz ve tromboz süreçlerinde merkezi bir işlevi yerine getirir ve vasküler homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar. Endotel tarafından salınan Prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklin, yalnızca trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda monositlerin endotel hücreleriyle etkileşimlerini de engelleyerek inflamasyonun modülasyonuna katkıda bulunur (Wu & Thiagarajan, 1996). Nitric oksit (NO) da benzer şekilde, trombosit adhezyonunu, aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyerek vasküler integriteyi destekler. NO'nun bir kısmı, damar lümenine geçerek doğrudan trombositler üzerinde etkili olur ve böylece vasküler ağdaki mikroçekerdeklerin ve trombosit kümelerinin oluşumunu engeller. Prostasiklin ve NO

arasındaki sinerjik etkileşim, trombosit agregasyonunu tersine çevirme ve endotel fonksiyonunu iyileştirme konusunda birbirini tamamlayan bir mekanizma oluşturur. Bu moleküller, sadece tek başlarına değil, birlikte hareket ederek vasküler adaptasyonu ve patolojik tromboz riskini azaltır. Ayrıca, endotel hücre yüzeyinde bulunan CD39, yani eksternal ADPaz, ATP ve ADP'yi siklik adenosin monofosfata metabolize ederek, trombositlerin kümelenmesini engeller ve onların dinlenme haline geçmesini önler (Marcus et al., 1997). Bu biyokimyasal dönüşüm, trombositlerin aktif durumdan inhibe edilmiş, non-agregat bir duruma geçişini sağlar ve vasküler homeostazı sağlar (Özdoğu, 2007). Sonuç olarak, bu moleküller arasındaki karmaşık etkileşimler hem hemostazın korunmasında hem de patolojik trombozun engellenmesinde kritik bir dengeyi sağlamak için işbirliği yapmaktadır.

Tablo 1. Endotel Ana Salgı Aktivitesi (Laroia et al., 2003).

Uyarıcı	Ürün	Eylemler
Kan Akış Gerilimi	Nitrik oksit	Vazodilatasyon; trombosit parçalanması, düz kas proliferasyonunu engeller
Asetilkolin	Endotelin-1	Vazokonstriksiyon; trombosit agregasyonunu artırır, düz kas proliferasyonunu destekler
Bradikinin	Tromboksan A ₂	Vazokonstriksiyon; trombosit agregasyonunu artırır, düz kas proliferasyonunu destekler
Trombin	Anjiyotensin dönüştürücü enzim	Vazokonstriksiyon; düz kas proliferasyonunu destekler
Adenozin difosfat	Heparan sülfat	Trombosit agregasyonu
Yağ asitleri	Doku plazminojen aktivatörü	Pıhtı parçalanmasını hızlandırır
Histamin	Plazminojen aktivatör inhibitörü	Plazminojen aktivatörünü engeller ve böylece fibrinolyze karşı koyar
Hipoksi	Hiperpolarizan faktör	Vazodilatasyon
Substance P	Süperoksit	Nitrik oksiti etkisizleştirir; inflamasyon, vazokonstriktörlerin üretimini artırır

3. KPB'ye Bağlı Endotel Disfonksiyonunun Mekanizmaları

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında endotel hücrelerine etki eden faktörler, çok sayıda fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmanın etkileşimiyle damar fonksiyonlarını karmaşık bir şekilde etkiler (Welsby et al., 2002). KPB, genellikle kardiyak cerrahi işlemlerde hayati önemi olan bir prosedürdür; ancak bu süreç sırasında endotel hücrelerine uygulanan stres ve zararlı etkiler, hemostaz, tromboz ve inflamasyon gibi birçok patolojik duruma yol açabilir (Butler et al., 1993). Endotel hücreleri, vasküler sistemin iç yüzeyini kaplayan tek katmanlı hücrelerdir ve damar tonusu, kan akışı ve hemostazın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Salis et al., 2008). KPB sırasında endotel hücrelerine etki eden başlıca faktörleri daha derinlemesine incelemek, vasküler fonksiyonların korunmasına yönelik stratejiler geliştirilmesi açısından büyük önem taşır.

3.1. Shear Stres (Kesme Gerilmesi) ve Mekanik Zarar

KPB sırasında, kan akışının yönü ve hızı büyük ölçüde değişir. Bu değişiklikler, endotel hücrelerine doğrudan mekanik stres uygular. Özellikle hızla değişen shear stres, endotel hücrelerinin yapısını ve fonksiyonlarını bozar, damar tonusunda bozulmalara yol açar ve vasküler hasara neden olabilir. Şiddetli shear stres, endotel hücrelerinin zararlı biyolojik süreçlere (örneğin, inflamasyon, oksidatif stres) duyarlılığını artırabilir. Bu durum, endotelial hücrelerin işlevsel bozukluklarına, trombositlerin aktif hale gelmesine ve mikrotrombüslerin oluşumuna zemin hazırlar (Ashraf et al., 1997, Alcaraz et al., 2005).

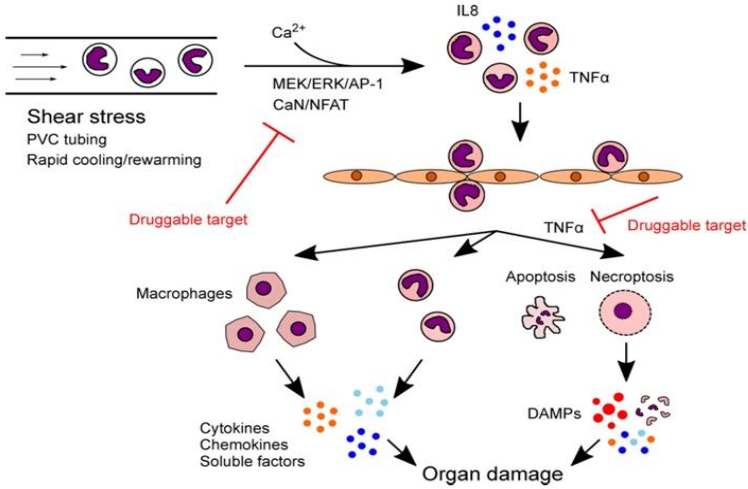


Figure 1. CPB'nin neden olduğu inflamasyon ve organ hasarı mekanizması için önerilen model (Tu et al., 2021).

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında ortaya çıkan ekstrem hemodinamik koşullar, özellikle yüksek düzeyde Shear Stres (Kesme Gerilmesi), dolaşımdaki monositleri aktive ederek inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. Bu süreçte, kalsiyum aracılı MEK/ERK/AP-1 ve CaN/NFAT sinyal iletim yolları aktive olur ve pro-inflamatuvar sitokinler olan interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üretimi artar. Aktivasyona uğrayan monositler, endotel hücrelerine yapışarak transendotelyal migrasyon yoluyla periferik organlara göç eder ve burada zamanla doku makrofajlarına farklılaşır. Hem olgunlaşmış makrofajlar hem de dolaşımdaki inflamatuvar monositler, sitokinler, kemokinler ve çeşitli zararlı çözünür mediyatörler salgılayarak çevre doku mikro ortamında inflamatuvar yanıtı derinleştirir (Tu et al., 2021). Bu sürecin ilerleyen evrelerinde, aktive monositlerin bir alt popülasyonu apoptoz veya TNF- α aracılı nekrotoz yoluyla hücresel ölümü deneyimler. Nekrotik monositler, patlayarak hücre içi bileşenleri ve hasar ilişkili moleküler paternleri (DAMP'ler) çevre dokuya salar ve bu durum organ hasarını daha da ağırlaştırır. CPB'ye bağlı gelişen bu

inflatuvar süreci hafifletmek amacıyla, MEK/ERK/AP-1 ve CaN/NFAT sinyal yollarının hedeflenmesi veya TNF- α 'nın nötralizasyonu potansiyel tedavi stratejileri olarak değerlendirilmektedir (Annals of Thoracic Surgery, 2014).

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan akışındaki hız ve yön değişikliklerinin endotel hücreleri üzerinde önemli mekanik stres yarattığı ve bunun, vasküler fonksiyonlarda bozulmalara, inflamasyon ve oksidatif stres gibi zararlı biyolojik süreçlerin tetiklenmesine yol açtığı görülmektedir. Shear stresin şiddeti, endotel disfonksiyonuna, trombosit aktivasyonuna ve mikrotrombüslerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, inflamatuvar yanıtın monosit aktivasyonu ile başladığı ve periferik organlara göç eden monositlerin, çevre dokuda inflamasyonu derinleştirdiği gözlemlenmiştir. İleri evrelerde, nekrotik monositlerin saldırdığı DAMP'ler, organ hasarını daha da ağırlaştırmaktadır. Bu inflamatuvar süreçlerin yönetilmesi için, MEK/ERK/AP-1 ve CaN/NFAT sinyal yollarının hedeflenmesi ve TNF- α nötralizasyonu gibi tedavi stratejileri umut verici bir potansiyel taşımaktadır. Bu yaklaşımlar, KPB sonrası gelişen organ disfonksiyonunu önlemeye yönelik önemli adımlar olabilir. Ancak, bu tedavi yöntemlerinin klinik uygulamaya geçmeden önce daha fazla deneysel veri ile desteklenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, KPB'ye bağlı vasküler ve endotel hasarının yönetimi, daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik önemli bir araştırma alanıdır ve bu alandaki ilerlemeler, hasta sonuçlarını iyileştirme açısından büyük potansiyel taşımaktadır.

3.2. İnflamasyon ve Sitokin Salgısı

KPB sırasında, vücutta geniş çaplı bir inflamatuvar yanıt tetiklenir. Endotel hücreleri, bu süreçte proinflamatuvar sitokinler (örneğin, TNF- α , IL-6, IL-1 β) ve kemotaktik faktörler (örneğin, monosit attractant protein-1) salgılar. Bu moleküller, endotel

hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak vasküler permeabilityi artırır ve damar içi sıvı kaybı, ödem, mikrotrombüs oluşumu gibi patolojik durumları başlatır (Torres et al., 2017). Ayrıca, bu inflamatuvar yanıtlar, endotel hücrelerinin yüzeyinde P-selektin, E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, kanser hücreleri ve immün hücrelerin damar duvarına yapışmasına ve birikmesine neden olabilir. Kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulanan kalp cerrahisi, hücrel stres ve dokusal hasar sonucunda serbestleşen DAMP'lerin (Damage-Associated Molecular Patterns) salınımı ile ilişkilidir (Gouverneur et al., 2006). DAMP'ler, hücrel hasar veya nekroz sonucu serbest kalan moleküller olup, vücudun bağışıklık yanıtını tetikleyebilir. Ayrıca, KPB sırasında syndecan-1 gibi hücrel yüzey proteinlerinin dökülmesi de gözlemlenir. Syndecan-1'in bu dökülmesi, vasküler endotel hücrelerinin hasar görmesini ve glikokaliksin bozulmasını işaret eder (Zeng, 2017). Kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen inflamatuvar süreçler, endotel hücrelerinin hem yapısal hem de fonksiyonel bütünlüğünü bozan zincirleme reaksiyonlara yol açar. Proinflamatuvar sitokinler ve kemotaktik faktörlerin salınımı, vasküler permeabilityi artırarak sıvı dengesizliklerine ve mikrotrombüs oluşumuna zemin hazırlar. Bununla birlikte, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, immün hücrelerin damar duvarında birikmesine ve inflamatuvar yükün artmasına neden olur. DAMP'lerin salınımı ve syndecan-1'in dökülmesi gibi göstergeler, glikokaliksin bozulduğunu ve endotel hasarının ileri düzeye ulaştığını ortaya koyar. Bu mekanizmaların anlaşılması, KPB sonrası gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için hedeflenebilecek yeni biyobelirteçlerin ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

3.3. Oksidatif Stres

KPB ile ilgili çeşitli çalışmalardan elde edilen önemli kanıtlar, bu prosedürün inflamatuvar süreci uyardığını ve endojen

antioksidanları aşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri ürettiğini ve bunun sonucunda mortalite ve postoperatif morbidite oranlarını önemli ölçüde etkileyen artan oksidatif strese neden olduğunu bildirilmektedir (Evora et al., 2016, Borst & Grundeman, 1999, Long et al., 2015). Sistemik inflammatuar reaksiyonun nedeni, CPB cihazının yüzeyiyle kan teması, cerrahi travma, endotoksemi, kan kaybı ve iskemik reperfüzyon hasarı gibi birkaç faktör gibi görünmektedir (Baehner et al., 2012). Bu nedenle, tamamlayıcı sistemin ve bağışıklık sisteminin, lökositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu vardır ve bunlar da sırayla birden fazla proinflammatuar sitokinlerin salınmasından sorumludur (Murphy & Angelini, 2004). Yüksek ölüm oranını etkileyen bazı zararlı etkiler, büyük ölçüde kan bileşenleri, hava ve cihazın yapay yüzeylerinin arayüzüyle ilgili olan inflammatuar yanıt sendromuyla ilişkilidir (Busse et al., 2020).

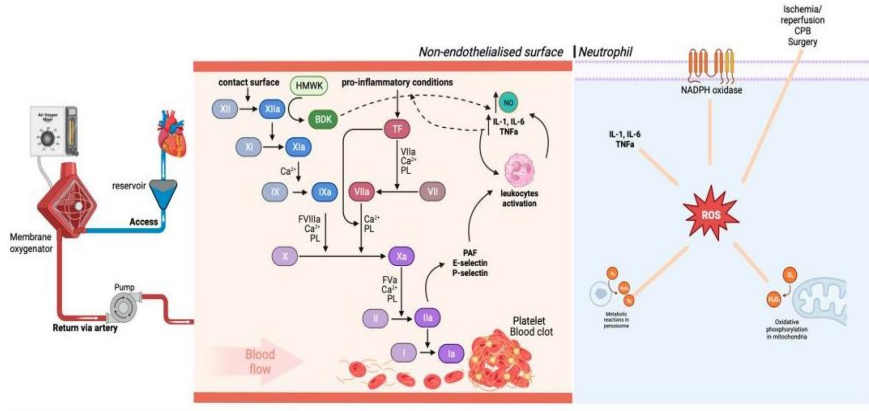


Figure 2. Pıhtılaşma yolunun aktivasyonu ve kardiyopulmoner bypass'ta (CPB) oksidatif stres (Ferreira et al., 2023).

Temas yüzeyi, trombin oluşumuna yol açan içsel pıhtılaşma yolunu başlatan aktif faktör XII (FXIIa) üretmekten sorumludur. Faktör XIIa, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni (HMWK) bradikinin'e dönüştürür. Bradikinin, nitrik oksit ve inflammatuar sitokinlerin salınımını uyarır. Sitokinler, pıhtılaşmanın dışsal yolunu uyarır ve trombin ve pıhtı oluşumunu güçlendirir ve lökositler

üzerinde doğrudan etkilere sahiptir. CPB, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyaran birden fazla süreci başlatır. Kardiyak ROS'un ana formları süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2) (Ferreira et al., 2023). KPB'nin yol açtığı oksidatif stres, cerrahiye eşlik eden inflamatuvar süreçlerle birleşerek hücresel düzeyde yaygın hasara ve sistemik disfonksiyona neden olur. Bu patofizyolojik süreçte reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin kontrolsüz üretimi, endojen antioksidan savunmayı aşarak hem vasküler endotel bütünlüğünü bozar hem de pıhtılaşma ve inflamasyon döngüsünü besler. Sonuç olarak, oksidatif stresin KPB'ye bağlı postoperatif komplikasyonların merkezinde yer aldığı ve tedavi stratejilerinin bu süreci hedef almasının klinik sonuçları iyileştirebileceği anlaşılmaktadır.

3.4. Hipoksi ve Oksijen Yetersizliği

KPB sırasında dokularda hipoksi (oksijen yetersizliği) oluşabilir, bu da endotel hücrelerinde ciddi fonksiyonel değişikliklere yol açar. Hipoksi, endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin üretimini azaltır. Vazodilatasyonun azalması, damarların kasılmasına yol açarak, kan akışını engeller ve tromboz riskini artırır. Ayrıca, hipoksi, endotelial hücrelerin büyüme faktörlerini (örneğin, VEGF) salgılamasını uyarır, bu da yeni damar oluşumunu teşvik eder ancak bu yeni damarlar genellikle zayıf ve geçirgen olabilir. Hipoksi, aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak, oksidatif stresin meydana gelmesine yol açar ve bu da endotel hücrelerinin hasar görmesine ve disfonksiyonuna neden olur. Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında hiperoksi durumu, oksijenin aşırı miktarda varlığına bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerinin artmasına yol açar (Singh et al., 2013). Bu reaktif oksijen türleri, hücresel yapıları hedef alarak oksidatif strese neden olabilir. Özellikle, ROS'lar, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikokaliksin yapısındaki proteoglikanların glikozaminoglikan (GAG)

zincirlerinin depolimerizasyonuna sebep olabilir (Moseley et al., 1995). Bu proteoglikanlar arasında heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit gibi moleküller bulunur. Bu yapısal bozulmalar, endotel yüzeyinin işlevini bozarak damar permeabilitesini artırabilir ve vasküler hasarı şiddetlendirebilir (Rops et al., 2004). KPB sırasında gelişen hem hipoksi hem de hiperoksi durumları, endotel hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açarak damar bütünlüğünü tehdit eder. Vazodilatör üretimindeki azalma, artan ROS seviyeleri ve glikokaliksin parçalanması, damar geçirgenliğini artırarak inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve tromboz riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle, KPB sırasında oksijen dengesinin dikkatle izlenmesi ve oksidatif stresi azaltacak stratejilerin uygulanması, endotel sağlığının korunmasında kritik öneme sahiptir.

3.5. Asidifikasyon ve Kan Gazı Dengesizlikleri

KPB sırasında asidifikasyon, özellikle hiperkapni (kan karbondioksit seviyelerinin yüksekliği) durumunda endotel hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyebilir. Asidik ortam, endotel hücrelerinin sitoskeletal yapılarını zayıflatır ve bu da damarların elastikiyetini bozarak, vazokonstriksiyonu ve tromboz riskini artırır (Çiçek, 2008). Asidifikasyon, ayrıca enzimatik aktivitelerde bozulmalara yol açarak, kan pıhtılaşma mekanizmalarını da etkileyebilir. Örneğin, pH düşüklüğü, trombositlerin aktif hale gelmesini kolaylaştırabilir ve bu da mikrodamar tıkanmalarına yol açabilir.

Normal fizyolojik koşullarda, vücut sıcaklığı 37°C iken arteriyel kanın pH değeri 7,40, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) ise 40 mmHg seviyesindedir. Termodinamik prensiplere göre, sıvı ortamlarda sıcaklık azaldıkça gazların çözünürlüğü artar. Bu durum, çözünmüş gaz miktarında artışa rağmen sıvıdaki gazın parsiyel basıncının azalmasıyla sonuçlanır. Hipotermi sırasında bu mekanizma, özellikle oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) gazlarında

belirginleşir; CO₂'nin çözünürlüğü artar, PaCO₂ azalır ve pH alkaloz yönünde yükselir . Bu fizyolojik değişiklikler, hipotermik koşullarda kan gazı yönetimini kritik hale getirirken, uygulanan strateji alfa-stat veya pH-stat yaklaşımıyla şekillenir (Erdoğan et al., 2004). Alfa-stat yöntemi, sıcaklıktan bağımsız olarak pH'yı sabit tutmayı hedefleyerek serebral otoregülasyonu korumayı amaçlarken; pH-stat yöntemi ise CO₂ ekleyerek pH'yı normalize eder, serebral vazodilatasyonu artırır ve beyin kan akımını yükseltir. Özellikle derin hipotermide, seçilecek strateji metabolik denge, beyin perfüzyonu ve organ koruma açısından belirleyici olmaktadır. Hipoterminin neden olduğu bu fizyolojik değişimlerin en önemli hedeflerinden biri ise vasküler endoteldir. Hipotermi, artan çözünürlük ve azalan PaCO₂ ile birlikte endotel hücre fonksiyonlarını doğrudan etkileyen bir ortam oluşturur. Özellikle pH değişiklikleri ve CO₂ seviyelerindeki dalgalanmalar, endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) üretimi, vasküler tonus kontrolü ve bariyer fonksiyonları üzerinde bozulmalara yol açabilmektedir (Nussmeier & Sarwar, 2015). KPB süresince gelişen asidifikasyon ve kan gazı dengesizlikleri, endotel hücre fonksiyonlarını bozan önemli etkenlerdendir. Hiperkapni ve pH değişimleri, trombosit aktivasyonu ve damar tonusunun bozulmasına neden olurken; hipoterminin yol açtığı fizyolojik gaz çözünürlük değişimleri, endotel bariyer bütünlüğünü ve nitrik oksit üretimini olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle, KPB sırasında uygulanan gaz yönetim stratejileri (alfa-stat ve pH-stat) sadece metabolik denge açısından değil, aynı zamanda endotel bütünlüğünün korunması bakımından da kritik öneme sahiptir.

3.6. Kardiyopulmoner Bypass Cihazının Yüzey Etkileri

KPB sırasında kullanılan yapay biyomalzeme yüzeyleri, endotel hücreleriyle doğrudan temas eder. Bu yüzeyler, trombositlerin, fibrin ve diğer hemostatik moleküllerin birikmesine neden olabilir. Bu durum, endotel disfonksiyonunu tetikleyerek

trombozun oluşmasına zemin hazırlar (Jaffer et al., 2015). Yapay yüzeyler, ayrıca hemostazı bozarak, koagülasyon kaskadını aktive eder ve endotel hücrelerinin hasar görmesine sebep olabilir. Biyomalzeme yüzeylerinin yüzeyi, trombositlerin yapışmasını kolaylaştırarak kanın pıhtılaşmasını hızlandırabilir ve damar içinde mikrotrombüslerin oluşmasına neden olabilir (Kalathottukaren & Kizhakkedathu, 2018).

3.6.1. Komplement Sistemi Aktivasyonu

Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazlarının yüzeyleri, kanla temasa geçtiğinde komplement sisteminin aktive olmasına yol açabilir. Komplement sistemi, bağışıklık yanıtının kritik bir parçası olup, organizmanın patojenlere karşı savunmasını sağlar. Ancak, KPB sırasında bu sistemin aşırı aktivasyonu, ciddi inflamatuvar yanıtlar ve doku hasarlarına neden olabilir. KPB sürecinde, özellikle C3a, C5a ve C5b-9 gibi anafilatoksinlerin salınımı ile komplement aktivasyonu tetiklenir. Bu moleküller, inflamasyonun temel mediatorları olarak, lökosit aktivasyonunu, damar geçirgenliğinde artışı ve lökosit infiltrasyonunu başlatarak daha geniş çapta bir inflamatuvar cevabın oluşmasına zemin hazırlar (Kato et al., 2006).

Mekanik süreçler:

- Komplement sisteminin C3 ve C5 fragmanları, KPB cihazının yüzeyine bağlanan kan proteinlerinin etkisiyle aktive olur. Bu aktivasyon, inflamasyonun başlangıcını oluşturan biyokimyasal bir zincir reaksiyonunu başlatır.
- Komplement aktivasyonu, endotel hücrelerinde P-selektin ve ICAM-1 gibi yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu, lökositlerin damar endotel hücrelerine yapışmasını ve damar duvarına geçiş yapmalarını kolaylaştırır, böylece inflamatuvar hücre infiltrasyonu hızlanır (Nilsson et al., 2007).

Bu süreçlerin tümü, KPB'nin vücutta yol açabileceği organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon ve uzun dönemli vasküler hasar gibi komplikasyonları tetikleyebilir. KPB cihazlarının yüzeylerinin biyouyumlu malzemelerle modifikasyonu ve komplement aktivasyonunun kontrol altına alınması, bu olumsuz yan etkilerin minimize edilmesinde önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır .

3.6.2. Lökosit Aktivasyonu ve İnflamasyon

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında, kanın cihaz yüzeyleriyle temasa geçmesi, lökositlerin aktive olmasına neden olabilir. Lökositlerin aktifleşmesi, sitokin salınımı, oksidatif stres ve doku hasarı gibi önemli patolojik sonuçlara yol açar (Warren et al., 2009).

Özellikle, neutrofil ve monositlerin aktive olması, serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimini tetikleyerek oksidatif stres birikmesine yol açar. Bu oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve organ hasarına sebep olabilir. Ayrıca, oksidatif stres, hücre zarlarının oksidasyonu, DNA hasarı ve protein denatürasyonu gibi zararlı etkilere yol açar, bu da daha geniş bir sistemik inflamatuvar yanıtın oluşumuna katkı sağlar (Edmunds, 1998).

Mekanik süreçler:

- NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B) yolaklarının aktivasyonu, KPB sırasında hem endotel hücrelerinde hem de lökositlerde inflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-1, TNF- α , IL-6) üretimini artırır. Bu sitokinler, inflamasyonun temel regulatorleri olarak görev yapar.
- Proinflamatuvar sitokinler ve kemotaktik faktörler (örneğin, IL-8) salınır. Bu moleküller, lökositlerin damar duvarına yapışmasını ve inflamatuvar yanıtın şiddetini artırarak, doku hasarına yol açar.

Bu inflamatuvar ve oksidatif süreçler, KPB sonrası gelişebilecek organ yetmezliği, vasküler hasar ve hipoperfüzyon gibi ciddi klinik komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, KPB sırasında lökosit aktivasyonunun ve oksidatif stresin minimize edilmesi, hastaların iyileşme süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır.

3.6.3. Koagülasyon Sistemi Aktivasyonu

Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazlarının yüzeyleri, kanla temasa geçtiklerinde, trombosit aktivasyonunu ve koagülasyon kaskadının başlatılmasını tetikleyebilir. Cihaz yüzeylerine bağlanan kan proteinleri, özellikle Von Willebrand faktörü (vWF) ve tissue factor (TF) gibi moleküller, koagülasyon yollarının aktive olmasına neden olur. Bu aktivasyon, trombositlerin plazma membranında birikmesine ve aktifleşmesine yol açar. Aktive olmuş trombositler, trombosit agregasyonu ve fibrin pıhtısı oluşumunu başlatır, bu da hem tromboz riski hem de pıhtılaşma süreçlerinin bozulmasına neden olabilir (Gravlee et al., 2008). KPB sırasında trombosit aktivasyonunun yol açtığı bu değişiklikler, kanama ve tromboz gibi komplikasyonlara yol açabilir ve koagülasyon sisteminin düzgün çalışmaması sonucunda klinik sonuçlar daha karmaşık hale gelebilir.

Mekanik süreçler:

- Von Willebrand faktörü (vWF) ve tissue factor (TF), KPB cihazlarının yüzeyine bağlanarak koagülasyon kaskadını başlatır. Bu moleküller, pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen ilk adımları oluşturur, özellikle faktör VII ve faktör X'in aktive olmasını sağlayarak trombin üretimini başlatır.
- Trombositlerin cihaz yüzeyine yapışması, hücre içi sinyal yollarını tetikler ve ADP, serotonin gibi vazokonstriktörlerin ve koagülasyon faktörlerinin salınımına yol açar. Bu

maddeler, trombositlerin birbirine bağlanmasını, pıhtı oluşumunu ve fibrin ağının oluşturulmasını sağlar.

Sonuç olarak, KPB sırasında koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu, tromboz riskini artırabilirken, pıhtılaşma süreçlerinin bozulması hem kanama komplikasyonlarına hem de organ hasarlarına yol açabilecek hipoperfüzyon gibi durumların gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle, KPB cihazlarının yüzeylerinin biyouyumlu malzemelerle modifikasyonu ve koagülasyon yanıtlarının optimize edilmesi, hastaların daha güvenli ve etkili tedavi almasını sağlamak için kritik öneme sahiptir.

3.6.4. Hemoliz (Eritrosit Hasarı)

Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazları, eritrositlerin (alyuvarların) mekanik hasar görmesine neden olabilir. KPB sırasında, kanın cihazın yüzeylerine sürtünmesi ve türbülanslı akışa maruz kalması, hemoliz yani kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasına yol açar. Hemoliz, serbest hemoglobin salınımına neden olarak, renal hasar, hemoglobinin serbest kalması ve serum ferritin seviyelerinin artışı gibi komplikasyonları tetikleyebilir. Hemoliz sonucu salınan serbest hemoglobin, renal tübüler hasar ve oksidatif stresin artışına yol açarak, böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (Butler et al., 1993). Ayrıca, serbest hemoglobin, damar içinde oksidatif hasara ve endotel disfonksiyonuna neden olabilir, bu da daha ileri vasküler komplikasyonlara yol açabilir (Wan et al., 1997).

Mekanik süreçler:

- Yapay yüzeyler ve akışın türbülansı, eritrositlerin zarlarda mekanik stres oluşturur, bu da hücre zarlarının hasar görmesine ve kırılmasına neden olur. Bu süreç, eritrositlerin iç yapılarının bozulmasına ve hemoglobinin serbest kalmasına yol açar.

- Hemoglobinin serbest kalması, serum ferritin seviyelerinin artışına, renal tübüler hasara ve plazma heme konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir. Hemoglobinin serbest kalması, özellikle böbreklerde oksidatif stres oluşturur, bu da renal disfonksiyon ve tüplerde hasar gibi uzun vadeli sağlık sorunlarına yol açabilir.

Sonuç olarak, KPB sırasında eritrositlerin mekanik olarak hasar görmesi, ciddi sistemik etkiler doğurabilir. Bu nedenle, KPB cihazlarının yüzeylerinin biyouyumlu hale getirilmesi ve kan akışının düzgünleştirilmesi, hemoliz riskini azaltmak ve böbrek hasarını önlemek için önemli stratejilerdir.

3.7. Endoteliyal Fonksiyonların Moleküler Düzenlenmesi

Endotel hücreleri (EH), vasküler sistemin homeostazisini düzenlemede kritik bir rol oynayan hücrelerdir. Bu hücreler, ekzojen uyarılara karşı heterojenik (farklı) tepkiler vererek, damar yapısının ve fonksiyonlarının düzgün çalışmasını sağlarlar. Normal koşullar altında, EH'ler, ergenlik dönemi boyunca genellikle "sessiz" kalır; yani aktif bir şekilde bölünme veya değişim göstermezler. Ancak, endotel hücrelerinin bu sakin durumu, yaralanma veya patolojik koşullar gibi stresli durumlarla karşılaştıklarında hızla değişebilir. Bu tür uyarılara yanıt olarak, EH'ler, yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) başlatma yeteneklerini aktif hale getirir. Bu süreç, vücutta doku onarımı ve iyileşme mekanizmalarının etkinliği için önemlidir, çünkü hasar gören bölgelerde oksijen ve besin maddelerinin taşınmasını sağlayacak yeni damarlar oluşur (Jakobsson et al., 2010). Endotel hücrelerinin bu çift yönlü tepkisi, yani sakin kalabilme yetenekleri ile gerektiğinde hızla yeni damar oluşturma kapasitesi, vasküler homeostazın sağlanmasında esneklik sağlar. Bu, EH'lerin sadece normal vasküler fonksiyonları korumakla kalmayıp, aynı zamanda patolojik durumlarla başa çıkabilme yeteneklerini de vurgular.

Özellikle yaralanma veya hastalık süreçlerinde, anjiyogenez önemli bir biyolojik yanıt olarak devreye girer ve doku iyileşmesinde kritik bir rol oynar. Bu dinamik özellik, endotel hücrelerinin fonksiyonel adaptasyonunu ve vasküler sağlığı sürdürme kapasitesini daha iyi anlamamıza olanak tanır. Endotel hücreleri, vazodilatör ve vazokonstrüktör faktörlerin yanı sıra, hücre adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli mediyatörlerin düzenlenmesi yoluyla vasküler tonusu, permeabilityi, pıhtılaşmayı ve inflamasyonu kontrol etme yeteneğine sahiptir. Bu mediyatörler, damar yapısının dinamik işleyişinde önemli bir rol oynar ve damar duvarındaki fonksiyonel değişiklikler, birçok fizyolojik süreci etkiler. Endotel hücreleri, örneğin, vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon yanıtlarını, damarların genişlemesi ya da daralması yoluyla, kan basıncını ve kan akışını düzenleyebilir. Ayrıca, endotel hücreleri vasküler tonus, lökosit trafiği, kan pıhtılaşma süreci, besin ve elektrolit alımı ve hipoksik dokunun neovaskülarizasyonu (yeni damar oluşumu) gibi önemli fizyolojik süreçleri düzenler. Bu fonksiyonlar hem normal homeostazi sağlamak hem de patolojik durumlar sırasında iyileşme süreçlerini hızlandırmak için kritik öneme sahiptir. Endotel hücrelerinin, kan damarlarının geçirgenliğini artırarak inflamatuvar hücrelerin hedef bölgelere yönlendirilmesi sürecine yardımcı olması, özellikle kronik inflamasyon ve yaralanma iyileşmesi gibi durumlarda önemli rol oynar (Cho et al., 2018). Endotel hücrelerinin bu geniş fonksiyonel yelpazesi, vasküler sistemin adaptif özelliklerini ve organizmanın savunma mekanizmalarını yansıtır. Bu hücreler, sadece kan akışını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda immün yanıtları ve doku iyileşmesini de yönetir. Vasküler tonus ve hücresel trafiğin uyumlu bir şekilde düzenlenmesi, organ fonksiyonlarını sürdürme ve doku onarımı için hayati bir mekanizmadır. Ayrıca, hipoksik bölgelerde yeni damarların oluşumunu sağlayarak, oksijen ve besin maddelerinin taşınmasını optimize eder, bu da özellikle

kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda iyileşme sürecini hızlandırabilir.

Endotel hücreleri, hemostazı sağlamak amacıyla çeşitli mediyatörler salgılar. Bu mediyatörler, vasküler tonusu düzenleyerek damar işlevlerinin düzgün bir şekilde sürdürülmesine katkıda bulunur. Vazodilatasyonu sağlamak için nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI₂) gibi endotel kaynaklı gevşetici faktörler salınırken, damarların vazokonstrüksiyonuna neden olan endotelin-1 (ET-1), trombosit aktivasyon faktörü (PAF) ve anjiyotensin II gibi mediyatörler de devreye girer (Limaye & Vadas, 2007). Endotel hücrelerinin salgıladığı bu mediyatörlerin dengeli bir şekilde çalışması, hemostazın korunması ve vasküler sistemin sağlıklı işleyişi için kritik öneme sahiptir. Vazodilatör ve vazokonstriktör mediyatörlerin etkili bir şekilde düzenlenmesi, kan basıncının ve damar geçirgenliğinin kontrol edilmesini sağlar. Bu süreçlerin bozulması, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ve pıhtılaşma bozukluklarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, endotel hücrelerinin fonksiyonları, hem kardiyovasküler hastalıkların tedavisi hem de genel vasküler sağlık için önemli bir araştırma alanıdır.

3.8. Nitrik Oksit (NO) ve Vasküler Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi

Nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinde üretilen ve vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan güçlü bir vazodilatördür. NO üretimi, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından L-arjinden üretilir; bu reaksiyon, nitrik oksit (NO) ve L-sitrülinin ortaya çıkmasına neden olur. Endotel hücrelerinde eNOS enzimi, fosforilasyon yoluyla aktive edilir ve Ca²⁺ konsantrasyonlarındaki değişikliklerle NO üretimi modüle edilir. NO'nin vasküler tonus üzerindeki etkisi, siklin guanozin monofosfat (cGMP) üretiminin artmasıyla sağlanır, bu da vasküler

düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açar ve damarların genişlemesine neden olur. Bu mekanizma, kan akışını düzenleyerek hipertansiyon gibi durumların yönetilmesinde kritik bir rol oynar (Johnson & Camelliti, 2018) .

Nitrik oksit, kardiyovasküler sistemde, çeşitli anti-aterosklerotik etkiler gösterir. Bu etkiler arasında trombosit agregasyonunun inhibisyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonunun engellenmesi, lökosit adezyonunun önlenmesi ve damar genişleme yeteneklerinin artması bulunur. Bu özellikler, ateroskleroz gelişimini engellemek ve kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmak için önemli faktörlerdir. NO'nin bu etkileri, damar sağlığını koruma ve endotel disfonksiyonu gibi hastalıkların önlenmesinde önemli bir mekanizma olarak öne çıkar. Nitrik oksit, kardiyovasküler sistemdeki çok yönlü etkileri ile damar sağlığının korunmasında temel bir bileşen olarak karşımıza çıkar (Goulopoulou, 2017) . NO'nin üretimi ve etkileri, yalnızca damar gevşemesi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda inflamasyon, pıhtılaşma ve ateroskleroz gibi hastalıkların önlenmesine yardımcı olur. Endotelial fonksiyonlarındaki bozulmalar, NO üretiminin azalmasına ve kardiyovasküler hastalıkların artmasına neden olabilir. Bu bağlamda, NO üretimini destekleyen terapötik stratejiler, damar sağlığını iyileştirmek ve kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

3.9. Prostaglandin (PGI₂) ve Vasküler Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi

Prostaglandin (PGI₂), trombosit aktivasyonunu ve mitojen serbestleşmesini inhibe ederek, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Endotel hücrelerinde arakidonik asit metabolizması sonucu sentezlenen bu molekül, siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla üretilir ve güçlü bir vazodilatasyon özelliğine sahiptir. Prostaglandin, kısa yarı ömre sahip bir bileşik olup,

yarılanma süresi sadece 10 saniyedir. Endotelial hücreler, prostasiklinin ana kaynağıdır ve bu mediyatör, hem lokal vasküler duvarlarda hem de endotele invaze olan kan hücrelerine yönelik etkiler gösterir (Boeldt & Bird, 2017). Prostrasiklin, vücutta istirahat koşulları altında genellikle sentezlenmeyen bir eikozanoiddir. Ancak, endotel disfonksiyonu veya vasküler hemodinamik bozulmalar durumunda, prostasiklin üretimi artar. Prostrasiklin salınımını tetikleyen faktörler arasında pulsatil basınç, bradikinin, trombin, serotonin ve trombosit kökenli büyüme faktörleri bulunur. Bu mediyatör, platelet aktivasyonunu, sekresyonunu, agregasyonunu ve monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe ederek, pıhtılaşmayı engeller ve vasküler inflamasyonu azaltır. Prostrasiklin ayrıca, pulmoner damarlar gibi özel bölgelerde, sistemik vazodilatasyon sağlayarak kan akışını düzenler (Gomberg-Maitland & Olschewski, 2008). Prostrasiklin, kardiyovasküler sistemdeki damar sağlığını korumada kritik bir rol oynayan güçlü bir mediyatördür. Hem damar genişlemesi sağlayarak kan akışını optimize eder, hem de inflamasyon, pıhtılaşma ve hücrel etkileşimleri düzenleyerek, ateroskleroz gibi vasküler hastalıkların gelişimini engeller. Endotel disfonksiyonu durumunda prostasiklin üretiminin artması, bu hücrel süreçlerin kontrolsüz bir şekilde işleyebileceğini ve bu da vasküler hastalıkların ilerlemesine yol açabileceğini gösterir. Bu bağlamda, prostasiklin üretimini artıran tedavi stratejileri, damar sağlığının korunmasında ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel bir seçenek sunmaktadır.

3.10. Endotelin-1 (ET-1) ve Vasküler Disfonksiyondaki Rolü

Endotelin-1 (ET-1), endotel hücreleri tarafından salgılanan 21 aminoasitli güçlü bir vazokonstriktör peptiddir ve vasküler tonusun düzenlenmesinde kritik rol oynar. ET-1'in üretimi; hipoksi, iskemi ve kan akışıyla oluşan mekanik gerilim gibi çeşitli fizyopatolojik uyaranlarla indüklenir. Endotelin ailesi, ET-1, ET-2 ve

ET-3 olmak üzere üç izopeptitten oluşmasına rağmen, damar endotelinden sentezlenen esas form ET-1'dir. ET-1, salındıktan sonra, vasküler düz kas hücreleri üzerinde yer alan Endotelin A (ETA) ve Endotelin B2 (ETB2) reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyonu tetikler (Kedzierski & Yanagisawa, 2001). Aynı zamanda, endotel hücrelerinde bulunan ETB1 reseptörleri, vazodilatasyondan sorumludur. Patolojik durumlarda ETB1 ekspresyonunun azalması, buna karşılık düz kas hücrelerindeki ETA ve ETB2 reseptörlerinin artması, damarların gevşeme kapasitesini düşürerek aşırı damar daralmasına (vazokonstriksiyona) neden olur. Bu durum, endotel disfonksiyonu ve damar yeniden şekillenmesi (remodeling) süreçlerinin temelini oluşturur. ET-1, yalnızca damar tonusunu değil, aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonunu uyarak damar duvarında kalınlaşma, lökosit adezyonu ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonu gibi mekanizmalarla aterosklerotik süreçlere de katkıda bulunur. Bu etkileriyle ET-1, vasküler inflamasyonun hem başlatıcısı hem de sürdürücüsü konumundadır (Gültekin et al., 1994). Klinik olarak, ET-1 plazma düzeyleri sağlıklı bireylerde oldukça düşüktür. Ancak yapılan çalışmalar, hipertansiyon, ateroskleroz, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler ve sistemik hastalıkta ET-1 düzeylerinin belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. Bu durum, ET-1'in yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda bu hastalıkların patogeneğinde doğrudan rol oynayan bir mediyatör olduğunu düşündürmektedir.

Endotelin-1 (ET-1) ve Vasküler Disfonksiyondaki Rolü

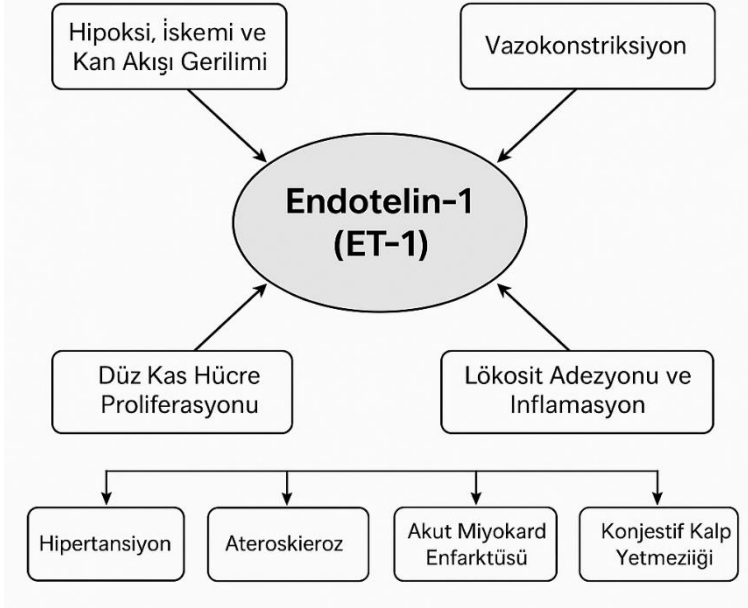


Figure 3. Platelet Active Edici Faktör (PAF) ve Vasküler Yanıtlar Üzerindeki Rolü

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF), güçlü biyolojik etkileriyle bilinen bir fosfolipit mediyatördür. Başlıca trombositler, polimorfonükleer lökositler, monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenir. PAF, özellikle trombosit agregasyonu, lökosit aktivasyonu, inflamatuvar yanıtların başlatılması ve anafilaktik reaksiyonlar gibi süreçlerde etkili bir rol oynar. Fizyolojik koşullarda aktif olmayan trombositler, sağlıklı endotel hücreleriyle doğrudan etkileşime girmez. Ancak, endotelin yapısal bütünlüğünün bozulması durumunda, açığa çıkan subendotelyal yapı trombositlerin bağlanmasına zemin hazırlar. Bu bağlanma ile trompu oluşumu başlatılır. Oluşan trompu, trombosit hücre membana bağlı PAF aracılığıyla, lökosit yüzeyindeki spesifik

PAF reseptörlerine bağlanarak jukstakrin sinyal iletimi sağlar. Bu sinyalizasyon hem lokal inflamatuvar yanıtın başlatılmasına hem de damar duvarındaki hücresel etkileşimlerin düzenlenmesine katkı sunar. PAF'in biyolojik etkileri siklooksijenaz yollarıyla da ilişkilidir. Nitekim, bazı çalışmalarda PAF'in koroner vazokonstrüksiyonu tetiklediği ve bu etkinin siklooksijenaz inhibitörleri tarafından engellendiği gösterilmiştir (Massberg et al., 2002). Bu, PAF'in sadece trombosit kaynaklı bir mediyatör olmanın ötesinde, trombositlerden bağımsız kardiyovasküler etkilere de sahip olduğunu ortaya koymaktadır. İstirahat halinde birçok hücrede PAF düzeyleri oldukça düşüktür; fakat membran fosfolipitlerinin uyarılmasıyla hızlı ve geçici bir artış gözlenebilir. Bu artış, PAF'in akut inflamatuvar yanıtlar ve damar içi immün süreçler için önemli bir sinyal molekülü olduğunu göstermektedir.

3.11. Anjiyotensin II (Ang-II) ve Endotel Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri

Anjiyotensin II (Ang-II), renin-anjiyotensin sistemi (RAS) içerisinde merkezi rol oynayan güçlü bir vazokonstriktör peptid olarak, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli görevler üstlenir. Karaciğer tarafından sentezlenen anjiyotensinojen, böbrekten salınan renin enzimi aracılığıyla anjiyotensin I (Ang-I)'e dönüştürülür. Bu inaktif form, akciğer endotelinde yoğun olarak bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile aktif form olan anjiyotensin II (Ang-II)'ye çevrilir. Ang-II, başlıca AT1 ve AT2 olmak üzere iki temel reseptör üzerinden etkilerini gösterir. AT1 reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu, kan basıncında artış, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, oksidatif stres artışı ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi etkiler ortaya çıkar. Bu mekanizmalar, hipertansiyon, vasküler yeniden şekillenme ve aterosklerotik süreçlerde önemli rol oynar (Şendağ & Özçelik, 2001). Buna karşın, AT2 reseptörlerinin aktivasyonu genellikle antagonist etkiler

oluşturur. Özellikle endotel hücrelerinde bulunan AT2 reseptörleri, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) üretimini artırarak vazodilatasyon, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkiler sağlar (Possomato-Vieira & Khalil, 2016). Ayrıca, prostasiklin (PGI2) üretimini de teşvik ederek, Ang-II kaynaklı vazokonstriktif yanıtı dengeleyici bir etki gösterir (Wu & Thiagarajan, 1996) . Bu çift yönlü etki mekanizması, Ang-II'nin sadece kan basıncını düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda vasküler homeostaz, inflamasyon kontrolü ve endotel fonksiyonlarının sürdürülmesi açısından da kritik bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.

4. KPB Sonrası Endotel Disfonksiyonunun Klinik Sonuçları

Kardiyopulmoner Bypass (CPB), kalp cerrahisinde kritik bir teknolojik altyapı sağlarken, aynı zamanda çeşitli komplikasyonlar ile de ilişkilidir ve bu komplikasyonlar hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu komplikasyonlardan biri, CPB devresinin endotel olmayan yüzeyleri ile kanın teması sonucu tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur (SIRS). Bu inflamasyon yanıtı, ateş, lökositoz ve kılcal damar geçirgenliğinde artışa bağlı olarak sıvı birikimi ve ödem gibi klinik belirtilerle kendini gösterir. Diğer bir kritik problem ise, genellikle trombosit disfonksiyonu ve kanama komplikasyonları ile ilişkilendirilen koagülopati durumudur. Bu durum, özellikle pıhtılaşma faktörlerinin aşırı tüketimi nedeniyle gelişir ve cerrahi müdahaleler sonrası ciddi kanama risklerine yol açabilir. CPB'nin bir başka potansiyel komplikasyonu, serebral kan akışını etkileyebilecek embolik olaylar, hipoperfüzyon ya da inflamatuvar yanıtlar sonucu gelişebilen nörolojik komplikasyonlardır. Bu durumlar, inme gibi ciddi serebrovasküler olaylara neden olabilir (Ferreira et al., 2023). Ayrıca, CPB uygulamaları sırasında değişen böbrek perfüzyonu, akut böbrek hasarına yol açabilir ve bu durum elektrolit dengesizlikleri, hemoliz ve transfüzyon kaynaklı enfeksiyonlar gibi

ek komplikasyonlara neden olabilir. Renal disfonksiyon, kalp cerrahisi sonrası sıklıkla gözlemlenen ciddi komplikasyonlardan biridir ve genellikle anormal kanama diyatezi, enfeksiyona yatkınlık, interstisyel sıvı birikimi ve lökositoz gibi semptomlarla birlikte seyreder (Hariri et al., 2023). Bu durum, aynı zamanda ateş, vazokonstriksiyon ve hemoliz gibi klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu patolojik değişikliklerin çoğu, cerrahi müdahale sonrası inflamatuvar yanıtların ve oksidatif stresin bir sonucu olarak gelişir. Oksidatif stres, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin aşırı birikmesiyle karakterizedir ve bu kimyasal süreçler, genetik materyal olan DNA'nın hasar görmesine yol açarak hücre ölümünü artırabilir. Bu mekanizmalar, hücresel düzeyde hasara yol açarak organ fonksiyonlarının bozulmasına ve postoperatif komplikasyonların ağırlaşmasına neden olabilir. Oksidatif stresin yönetimi, postoperatif dönemde organ koruma stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir odak noktasıdır.

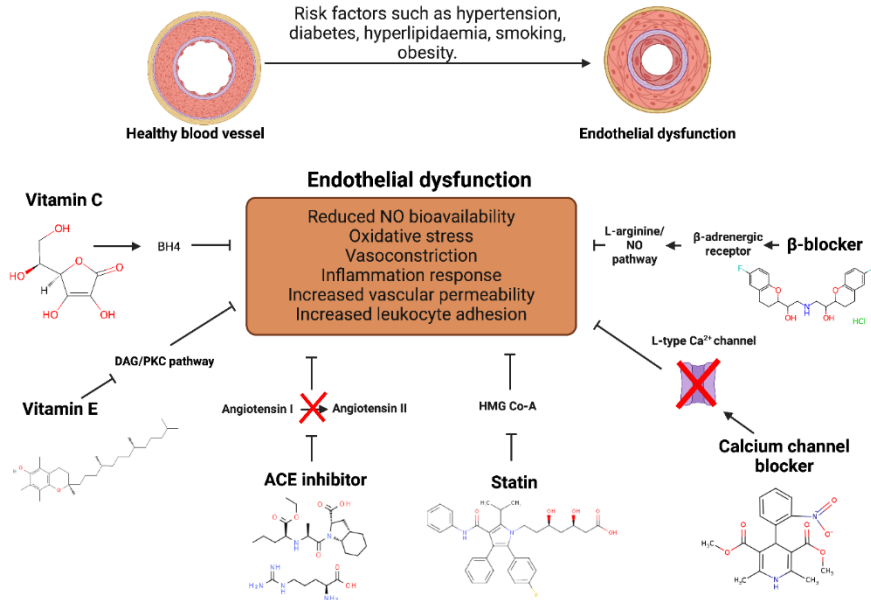
Akut böbrek hasarı (ABH), kalp cerrahisi sonrası sıklıkla karşılaşılan ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlar doğurabilen bir komplikasyon olarak dikkat çekmektedir. Dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla kalp cerrahisi gerçekleştirilmektedir ve bu cerrahilerde ABH insidansı, hasta popülasyonu ve hastalık tanımlarındaki farklılıklar göz önüne alındığında, %1 ile %40 arasında değişkenlik göstermektedir (Chertow et al., 1998). Bununla birlikte, herhangi bir düzeyde artmış serum kreatinin, hastaların kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve yüksek mortalite riskini işaret etmektedir. ABH'nin erken teşhisi ve etkili yönetimi, kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, cerrahi süreçlerde böbrek koruyucu stratejilerin geliştirilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve postoperatif komplikasyonları en aza indirmek için büyük bir önem taşımaktadır (Zanardo et al., 1994). Kardiyopulmoner bypass uygulaması, kalp cerrahisinde hayati bir rol oynasa da, endotel hücre

disfonksiyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt gibi ciddi komplikasyonları tetikleyebilmektedir. Bu komplikasyonlar; koagülopati, nörolojik bozukluklar ve özellikle akut böbrek hasarı gibi klinik sonuçlara yol açarak hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyonun bu süreçteki merkezi rolü, postoperatif dönemde organ koruyucu yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, kardiyopulmoner bypass sonrası ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun erken tespiti ve etkili yönetimi, komplikasyonların azaltılması ve hasta sağkalımının iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

5. Endotel Disfonksiyonunun Önlenmesinde Güncel Tedavi Yöntemleri ve Mekanizmalar

Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynayan, endotel hücrelerinin yapısal bütünlüğünün ve fizyolojik fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterize edilen karmaşık bir patolojik durumdur. Normal koşullarda endotel hücreleri, damar tonusunun düzenlenmesi, antitrombotik denge, vasküler geçirgenlik, inflamatuvar yanıtların kontrolü ve anjiyogenez gibi çok sayıda hayati işlevi koordine eder. Ancak çeşitli sistemik ve lokal faktörlerin (hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon, dislipidemi, hipertansiyon vb.) etkisiyle bu homeostatik denge bozulabilir. Endotel disfonksiyonu, özellikle nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, trombosit aktivasyonunun kolaylaşması ve vazokonstriktör mediyatörlerin baskın hale gelmesi gibi değişikliklerle kendini gösterir. Bu durumun önlenmesi ya da geriye çevrilmesi, yalnızca aterosklerotik sürecin ilerlemesini durdurmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyopulmoner bypass (KPB) gibi endotel fonksiyonlarını doğrudan etkileyen invaziv prosedürler sırasında da kritik önem taşır. KPB esnasında kanın yapay yüzeylerle teması, mekanik stres ve hipoksi gibi faktörler, endotel aktivasyonunu

tetikleyerek oksidatif hasara, prokoagulan ortamın oluşmasına ve inflammatuar yanıtın artmasına neden olabilir. Bu nedenle, hem klinik uygulamalarda hem de cerrahi yaklaşımlarda, endotel fonksiyonunun korunması ya da restorasyonu, komplikasyonların önlenmesinde temel stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir.



*Figure 4. Endotelial hafifletmek için farmakolojik tedaviler
Disfonksiyon (Naderi-Meshkin & Setyaningsih, 2024).*

5.1. Antioksidan Temelli Yaklaşımlar

Antioksidan bileşiklerin, başta diyabet ve bazı kanser türleri olmak üzere birçok kronik hastalıkla mücadelede koruyucu etkiler sağladığı ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesiyle ilişkilendirildiği bildirilmektedir. Bu moleküller çoğunlukla meyve, sebze ve diğer bitki bazlı besinlerde doğal olarak bulunur. Özellikle askorbik asit (C vitamini) ve alfa-tokoferol (E vitamini) gibi vitaminlerin, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi kardiyometabolik hastalık durumlarında endotelial fonksiyonun yeniden kazandırılmasında etkili olabileceği

gösterilmiştir. C vitamini, tetrahidrobiopterin (BH4) adlı kritik bir kofaktörün geri dönüşümünü destekleyerek, endotel hücre proliferasyonunu uyarır, apoptoz sürecini baskılar ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını artırır (Chambial et al., 2013).

BH4, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) enzim kompleksinde yer alan katalitik demiri indirgenmiş (Fe^{2+}) formda tutarak, dioksijenaz aktivitelerini optimal seviyede sürdürür. Elektron transferi sırasında oluşan trihidrobiopterin radikali ($\text{BH}_3\bullet$), BH4'ün aktif formuna dönüştürülmediği takdirde BH2'ye oksitlenir. BH2 ise eNOS'a bağlanabilir ancak NO üretimini destekleyemez; bu durum eNOS ayrışmasına ve NO yerine reaktif oksijen türleri (örneğin süperoksit) üretimine neden olur. Bu mekanizma, endotel disfonksiyonunun önemli bir moleküler temelini oluşturur. Altı hafta süresince uygulanan askorbik asit (500 mg/gün) ve alfa-tokoferol (400 IU/gün) kombinasyon tedavisinin, ailesel hiperkolesterolemisi olan çocuklarda brakiyal arterin endotele bağımlı akım aracılı dilatasyonunu (flow-mediated dilation, FMD) anlamlı düzeyde artırdığı raporlanmıştır (May & Harrison, 2013). Bu bulgular, antioksidan tedavilerin vasküler fonksiyonları iyileştirmede potansiyel taşıdığını göstermektedir.

E vitamini, lipid peroksidasyon süreçlerinde oluşan lipid radikallerine karşı koruyucu etki göstererek, kromanol halkasında yer alan hidroksil grubundan hidrojen iyonu bağışlama yoluyla zincir reaksiyonlarını durdurmaktadır. Bu antioksidan etki, artan endotel kaynaklı vazodilatasyon ile ilişkilendirilmiş ve dolaşımdaki serbest radikallerin nötralizasyonu sayesinde, vazodilatasyonda kritik rol oynayan nitrik oksidin (NO) vasküler düz kas hücrelerine ulaşmadan önce inaktive olmasını engellemiştir. Ayrıca, E vitamininin başlıca bileşeni olan α -tokoferol, protein kinaz C (PKC) α izoformunun aktivitesini, muhtemelen diasilgliserol (DAG) ile olan etkileşimini inhibe ederek azaltabilmektedir. Diyabetik sıçan modellerinde intraperitoneal olarak uygulanan E vitamini, kalp, aort,

retina ve böbrek glomerüllerinde gözlenen DAG ve aktif PKC düzeylerindeki artışı engellemiştir. Bununla birlikte, C ve E vitaminlerinin endotel disfonksiyonunu önlemeye yönelik moleküler mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamış olup, bu alanda daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bursell & Kral, 1999, Kunisaki et al., 1994).

5.2.Beta Blokerler

Beta-blokerler, beta-adrenerjik reseptörleri inhibe ederek katekolaminlerin, özellikle epinefrin ve norepinefrinin fizyolojik etkilerini azaltan farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörlere affinite göstererek kalp atım hızını düşürmekte, miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmakta ve böylece kardiyak çıktı üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturmaktadır. Aynı zamanda sistemik vasküler direnci ve kan basıncını azaltarak kalbin iş yükünü hafifletmektedirler. Klinik pratikte, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi ve bazı anksiyete bozukluklarının tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaktadırlar (Frishman, 2003). Beta-blokerler farmakolojik özelliklerine göre nesillere ayrılmakta olup, özellikle üçüncü nesil ajanların endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Üçüncü nesil beta-blokerler (örneğin nebivolol ve carvedilol), yalnızca kardiyoselektif etkiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda vazodilatör özellikler de sergilemektedir. Bu etki, nebivolol örneğinde olduğu gibi NO (nitrik oksit) salınımını artırarak veya carvedilol gibi ajanlarda antioksidan özellikler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Söz konusu mekanizmalar, endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Literatürde, bu ilaçların L-arginin-NO yolunu aktive ederek endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerinden NO biyoyararlanımını artırdığı ve oksidatif stresin azalmasına katkı sunduğu gösterilmiştir (Silva et al., 2019) . Yapılan çok merkezli meta-analizler, üçüncü nesil beta-blokerlerin endotel fonksiyonunu,

özellikle akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) parametreleri açısından anlamlı düzeyde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. İkinci nesil beta-blokerlerle (atenolol, metoprolol) kıyaslandığında, üçüncü nesil ajanlar daha belirgin faydalar sağlamaktadır. Ayrıca, bu etkinin sadece hipertansif bireylerde değil, sigara kullanan popülasyonlarda da gözlemlenmesi, bu ilaçların oksidatif stresle ilişkili vasküler hasarı önlemede potansiyel taşıdığını düşündürmektedir (Su, 2015). Diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında, beta-blokerlerin endotel fonksiyonu üzerindeki etkisi anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile karşılaştırılabilir düzeydeyken; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin, özellikle eNOS aktivasyonunu artırma ve bradikinin düzeylerini yükseltme potansiyeli sayesinde daha üstün endotel koruyucu etki sağladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, hastanın klinik özelliklerine, eşlik eden hastalıklarına ve ilaca yanıtına bağlı olarak optimal tedavi seçiminin bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

5.3.ACE İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde etkili olan ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın biçimde kullanılan iki ana antihipertansif ilaç grubudur. RAAS, vücutta kan basıncı regülasyonu, sıvı ve elektrolit dengesi ile damar tonusu kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Her iki ilaç grubu da başta hipertansiyon (Chen et al., 2021) ve ateroskleroz (Tousoulis et al., 2015) olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın yönetiminde etkilidir. Bununla birlikte, ACE inhibitörleri ile ARB'lerin kombinasyon kullanımının böbrek yetmezliği gibi istenmeyen advers etkilerle ilişkilendirilmiş olması, bu stratejinin klinik kullanımını sınırlamaktadır. ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'in, potent bir

vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ACE enzimini inhibe ederek etki gösterirler (Zheng et al., 2022). Anjiyotensin II seviyesinin azalması, sistemik vasküler dirençte azalmaya ve dolayısıyla kan basıncında düşüşe yol açar. Ayrıca ACE inhibitörleri, aynı enzim tarafından yıkımı engellenen bradikinin düzeylerinin artmasına neden olur. Artan bradikinin, endotel kaynaklı vazodilatör ajanlar olan prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salınımını uyararak endotel fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler (Hornig et al., 1997). ARB'ler ise, anjiyotensin II üretimini engellemek yerine, doğrudan AT1 reseptörlerine bağlanmasını bloke eder. Bu sayede anjiyotensin II'nin vazokonstriktif etkileri engellenir ve aldosteron salınımı baskılanarak sodyum ve su retansiyonu azaltılır. Sonuç olarak, ARB'ler kan basıncında düşüş ve kardiyak yükte azalma sağlar. Klinik olarak, ARB'ler genellikle ACE inhibitörlerine tolerans gösteremeyen hastalarda – özellikle ACE inhibitörüne bağlı kuru öksürük gelişen bireylerde – etkili bir alternatif olarak tercih edilmektedir (Terra, 2003, Taylor et al., 2011). Her iki ilaç sınıfı da RAAS'ın farklı basamaklarına etki ederek benzer terapötik sonuçlar sağlasa da, spesifik etki mekanizmaları açısından farklılık gösterir. ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü inhibe ederken; ARB'ler, oluşmuş anjiyotensin II'nin AT1 reseptörlerine bağlanmasını önler. Bu farklılıklar, endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerde de kendini göstermektedir. Örneğin, ACE inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık ve diyabetik hayvan modellerinde endotel disfonksiyonunu azaltma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Su, 2015). Koroner arter hastalığına sahip bireylerde yürütülen PERFECT çalışmasında, uzun süreli perindopril tedavisinin akım aracılı dilatasyon (FMD) düzeylerinde klinik olarak anlamlı olmasa da iyileşmeye yol açtığı ve zaman içinde plasebo grubuna kıyasla anlamlılığa yakın sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Deneyisel modellerde; enalapril, perindopril, kinapril,

ramipril ve trandolapril gibi ACE inhibitörlerinin, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) protein ekspresyonunu artırarak hem eNOS aktivitesini hem de NO üretimini desteklediği; buna paralel olarak hipertansif sıçan modellerinde sistolik kan basıncını (SBP) düşürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca, artan bradikinin düzeylerinin, B2 reseptörlerine bağlanarak eNOS aktivitesini ve EDHF salınımını artırdığı düşünülmektedir (Bots et al., 2007, Comini et al., 2007, Zhang et al., 1997).

5.4.Kalsiyum Kanal Blokerleri (CCB)

Kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler), kardiyovasküler sistemdeki voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltan bir ilaç sınıfıdır. Kalsiyum iyonları, kardiyak miyositlerin kasılmasında ve vasküler düz kas hücrelerinin tonusunun düzenlenmesinde temel rol oynar. Bu iyonların hücre içine girişini engelleyen CCB'ler, miyokardın iş yükünü azaltırken periferik damar direncini düşürerek kan basıncını kontrol altına alır (Lee, 2023). CCB'lerin antioksidan özellikleri, sadece hemodinamik etkilerle sınırlı kalmayıp, endotel fonksiyonlarının korunmasına da katkıda bulunur. Lipofilik özellikleri ve kimyasal yapılarından kaynaklanan bu antioksidan etkiler, özellikle reaktif oksijen türlerini (ROS) azaltarak endotel hücrelerini oksidatif stresten korur. Böylece, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı artar ve damar gevşemesi (vazodilatasyon) kolaylaşır. Klinik çalışmalar, CCB'lerin endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde nifedipin tedavisinin, oksidatif stres belirteçlerini azaltarak NO düzeylerinde artış sağladığı ve böylece arteriyel yapı ile fonksiyonun iyileştiği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu tedavi, esansiyel hipertansiyon hastalarında da benzer faydalar sağlamaktadır (Su, 2015). Ek olarak, hem nifedipin hem de amlodipin gibi diğer CCB'ler, inflamatuvar belirteçlerde azalma ve endotelial fonksiyonun artışı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle

glikozla indüklenen oksidatif stres modellerinde, nifedipin'in ROS üretimini konsantrasyon bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Endotelyal hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda, 0.1 ve 1 µmol/L konsantrasyonlarında uygulanan nifedipin ön tedavisinin, yüksek glikoz koşullarında oluşan ROS üretimini anlamlı şekilde azalttığı tespit edilmiştir (Berkels et al., 2001). Bu da CCB'lerin sadece hemodinamik etkilerle sınırlı kalmayıp, doğrudan hücresel düzeyde endotel koruyucu potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

5.5.Statinler

Statinler, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde vazgeçilmez bir rol oynayan, özellikle kolesterol metabolizmasını düzenleyen güçlü farmakolojik ajanlardır. Statinler, hepatik kolesterol biyosentezinde kritik bir enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek karaciğerde kolesterol üretimini baskılar. Bu etkinin sonucunda, serum LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağlanır, bu da arteriyel plak oluşumunu ve progresyonunu engeller. Özellikle, statinlerin serum LDL kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Yine de, statinlerin lipid düzeylerini düşürmek dışında pleiotropik etkileri, yani ikincil yararları da önemli bir klinik etkidir. Statinlerin anti-inflamatuar, antioksidan ve vasküler düzeyde koruyucu özellikleri, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde çok yönlü faydalar sağlar. Statinlerin inflamasyonla mücadeledeki rolü, aterosklerotik plaklarda CRP (C-reactive protein) seviyelerinin düşürülmesi ve plak stabilizasyonu ile ilişkilidir (Margaritis et al., 2014, Gorabi et al., 2019, Wolfrum et al., 2003). Bu etkiler, damar iç yüzeyini kaplayan endotel hücreleri üzerinde direkt bir iyileşme sağlar ve plakların kırılganlığını azaltarak kardiyak olayların (örneğin, miyokard enfarktüsü) riskini minimize eder. Statinler, bir dizi hücresel ve moleküler yolak aracılığıyla endotel fonksiyonlarını iyileştirir. Öne çıkan yollardan

biri, AMP-activated protein kinase (AMPK) yoludur. AMPK aktivasyonu, nitrik oksit (NO) üretiminin artırılmasına yol açar, bu da damarların genişlemesine (vazodilatasyon) neden olur. Statinler ayrıca PI3K/Akt ve Rho/ROCK yolları üzerinden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini artırarak vasodilatasyonu destekler (Chiesa et al., 2020).

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) tarafından yürütülen büyük meta-analizler, statinlerin sadece yüksek kolesterol seviyelerine sahip bireylerde değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ancak hastalık geçmişi bulunmayan bireylerde de kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Margaritis et al., 2014). Statin tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların sekonder korunmasındaki etkinliği, özellikle serum kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalma sağlanmadan önce dahi, endotel fonksiyonlarının iyileşmesiyle gözlemlenmiştir. Statinlerin etkinliğine dair yapılan çalışmalarda, atorvastatin tedavisinin, üç ay sonunda, endotel bağımlı vazodilatasyon (EDV) değerlerinde önemli bir artış sağladığı gözlemlenmiştir. Bu iyileşme, koroner arterlerdeki perfüzyonun da iyileşmesine katkıda bulunmuş, miyokardiyal perfüzyon artışı ile sonuçlanmıştır. Bu durum, statinlerin sadece lipid düşürücü etkileriyle sınırlı kalmayıp, vasküler düzeyde koruyucu etkiler gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Statinlerin endotel fonksiyonu üzerindeki bu olumlu etkileri, sadece LDL kolesterol düşüşü ile değil, aynı zamanda aterosklerotik süreçlerin modülasyonu ile de ilişkilidir. Örneğin, statin tedavisinin vasküler inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak, damar iç yüzeyinin düzgün ve sağlıklı kalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, statinlerin aterosklerotik plakların stabilitesini artırarak, plakların kırılmasını ve tromboz riskini azaltmaya yardımcı olduğu da gösterilmiştir (Wolfrum et al., 2003).

6. Gelecek Araştırma Yönelimleri

6.1. Yeni Nesil Perfüzyon Sistemlerinin Endotel Hücre Korumasındaki Rolü

Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında uygulanan geleneksel perfüzyon sistemleri, insan fizyolojisine yabancı materyallerle kanın doğrudan teması nedeniyle sistemik inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında bozulma gibi ciddi biyolojik etkilere neden olabilmektedir (Grigoryev et al., 2021). Oysa endotel hücreleri, yalnızca damar iç yüzeyini döşeyen yapılar değil; vasküler tonusun düzenlenmesi, anti-trombotik denge, bağışıklık yanıtı ve doku bütünlüğünün korunmasında kilit rol oynayan, canlı ve dinamik yapılardır (Deanfield et al., 2007). Bu yönüyle endotel, salt biyolojik bir yüzey değil; insan yaşamını sürdüren karmaşık sistemlerin merkezinde yer alan, hassas bir bariyer görevi gören bir hücre tabakasıdır.

Tüm bu gelişmeler, yalnızca teknolojik bir ilerleme değil, aynı zamanda hastaya dair daha duyarlı, etik temelli ve insan sağlığını önceleyen bir yaklaşımın ürünüdür. Çünkü modern perfüzyon sistemleri yalnızca organ fonksiyonlarını geçici olarak desteklemeyi değil, aynı zamanda insan vücudunun en kırılgan hücresel yapılarını – yani endoteli – korumayı hedefler. Bu hümanist yaklaşım, sağlık teknolojilerinin amacının yalnızca yaşamı uzatmak değil, aynı zamanda yaşam kalitesini artırmak ve insan bedenine duyarlı çözümler geliştirmek olduğunu bizlere hatırlatmaktadır.

6.2. Yapay Zekâ Destekli Perfüzyon Yönetiminin Potansiyeli

Modern tıbbın dijital dönüşüm süreci, yapay zekâ (YZ) destekli uygulamaların perfüzyon yönetimi gibi yüksek hassasiyet gerektiren klinik alanlara entegrasyonunu giderek artırmaktadır. Kardiyopulmoner baypas (KPB) sürecinde, hastanın hemodinamik verileri, metabolik parametreleri ve doku perfüzyon düzeyi anlık

olarak değişkenlik gösterebilir. Bu tür verilerin yorumlanması, klasik algoritmalarla sınırlı kaldığında klinik karar süreçlerinde gecikmeler ve insan hatasına açık noktalar ortaya çıkabilmektedir. Yapay zekâ teknolojileri; makine öğrenmesi, örüntü tanıma ve tahmine dayalı modelleme yetenekleri sayesinde bu karmaşık veri setlerini gerçek zamanlı analiz ederek, perfüzyonistlere kişiselleştirilmiş ve öngörölü destek sunma potansiyeline sahiptir (Topol, 2019). Bu sistemler, örneğın sistemik oksijen tüketim düzeyi, laktat eğilimleri, organ perfüzyon indeksleri gibi kritik parametreleri sürekli izleyip olası komplikasyonları önceden belirleyebilir, böylece hasta güvenliğini ve sonuçlarını iyileştirme yönünde proaktif katkı sağlar (Roger et al., 2020).

YZ destekli perfüzyon uygulamaları yalnızca verimliliği değil, aynı zamanda hasta merkezli bakım anlayışını da derinleştirmektedir. Gerçek zamanlı öğrenen sistemler aracılığıyla her hastanın fizyolojik yanıtları bireysel olarak değerlendirilerek, standart protokoller yerine dinamik ve kişiselleştirilmiş bir yönetim yaklaşımı benimsenebilir. Bu durum, özellikle endotel hücrelerin korunması, doku oksijenasyonunun optimize edilmesi ve organ disfonksiyonunun önlenmesi gibi yaşam kalitesini doğrudan etkileyen parametrelerde önemli iyileşmeler sağlayabilir. Sonuç olarak, yapay zeka yalnızca bir teknoloji değil, aynı zamanda insan sağlığını daha bütüncül ve öngörülebilir şekilde ele alan etik bir sağlık mühendisliği anlayışının somut temsilidir.

6.3. Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

Endotel hücre disfonksiyonu ve CPB'nin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, gelecekte önemli bir iyileşme aşamasına geçebilir. Bu alandaki araştırmaların daha etkili hale gelmesi için şu öneriler sunulabilir:

- Endotel hücrelerinin moleküler düzeyde incelenmesi: Endotel hücrelerinin CPB sırasında geçirdiği moleküler

değişikliklerin daha ayrıntılı olarak anlaşılması, daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır.

- Yeni tedavi ajanlarının araştırılması: Anti-inflamatuar ve antioksidan tedavi ajanlarının kullanımı üzerine daha fazla klinik çalışma yapılmalıdır. Özellikle CPB sırasında kullanılan farmasötiklerin endotel hücreleri üzerindeki etkileri detaylı şekilde incelenmelidir.
- Hücresel terapi ve biyomühendislik uygulamaları: Endotel hücrelerinin hasar gördüğü durumlarda hücresel tedavi yaklaşımları ve biyomühendislik stratejileri ile iyileşme süreçlerinin hızlandırılması sağlanabilir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında endotel hücre disfonksiyonu, ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Ancak, yeni nesil perfüzyon sistemleri ve yapay zekâ destekli yönetim yaklaşımları, bu disfonksiyonu minimize etmek için büyük bir potansiyel sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu tedavi ve teknoloji yaklaşımlarının daha da geliştirilmesini sağlayacak ve kardiyovasküler cerrahi alanında önemli ilerlemelere yol açacaktır.

7.Sonuç

Kardiyopulmoner bypass (KPB), modern kalp cerrahisinin vazgeçilmez bir bileşeni olmakla birlikte, kanın yapay yüzeylerle teması, kesme gerilimi değişimleri, hipoksi/hiperoksi döngüleri, koagülasyon–komplement aktivasyonu ve lökosit aracılı inflamasyon gibi bir dizi biyolojik stresi eş zamanlı olarak tetiklemektedir. Bu çoklu stresörler, endotel glikokaliksinin bozulması, nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, prostasiklin–endotelin dengesinin kaybı ve adezyon moleküllerinin aşırı ifadesi üzerinden endotel disfonksiyonunun temel patofizyolojisini inşa eder. Sonuçta ortaya çıkan tablo; kapiller sızıntı, mikrotromboz,

doku hipoksisi ve organ disfonksiyonlarıyla karakterize sistemik bir yanıtın klinik izdüşümüdür.

Bölümün bütününde sunulan kanıtlar, KPB'ye bağlı endotel hasarının tek bir yolakla açıklanamayacağını, tersine hemodinamik, biyokimyasal ve immünolojik ağların kesişim noktasında gelişen ağ-bağlı (networked) bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, korunma ve tedavi stratejileri de çok katmanlı olmalıdır: devre biyoyumluluğunun artırılması, akış profilinin optimize edilmesi, oksijen hedeflerinin titiz yönetimi, komplement–koagülasyon ekseninin regülasyonu ve oksidatif stresin farmakolojik olarak baskılanması aynı resmin tamamlayıcı parçalarıdır.

Klinik ölçekte, endotel disfonksiyonu morbite ve mortaliteyi belirleyen bir düğüm noktasıdır. Akut böbrek hasarı, nörolojik olaylar, koagülopati ve uzamış yoğun bakım gereksinimi gibi sonuçlar, yalnızca biyokimyasal anormalliklerin değil, mikrodolaşım bütünlüğündeki kırılmanın klinik karşılıklarıdır. Bu nedenle endotel; bir arka plan dokusu değil, cerrahi kararların merkezine alınması gereken dinamik bir organ olarak ele alınmalıdır.

Farmakolojik yaklaşımlar (antioksidanlar, statinler, RAAS modülatörleri, kalsiyum kanal ve beta blokerleri) endotel fonksiyonunu çoklu mekanizmalar üzerinden destekleyebilir; ancak en yüksek fayda, bu ajanların fizyolojiye saygılı perfüzyon stratejileri ve biyoyumlu devre tasarımları ile eşleştirildiğinde elde edilir. Başka bir ifadeyle, ilaçlar “yangını söndürürken”, uygun devre–akış–gaz yönetimi “yangının çıkmasını” önler.

Bu çerçevede, uygulamaya dönük şu ilkeler öne çıkar:

- Önce fizyoloji: Pulsatil/laminer akışa yakın profiller, gereksiz hiperoksi ve ani gaz dalgalanmalarından kaçınma.

- Yüzey–kan etkileşiminin azaltılması: Biyouyumlu kaplamalar, uygun devre hacmi ve lökosit/komplement aktivasyonunu sınırlayan seçenekler.
- Mikrosirkülasyon odaklı monitorizasyon: Sadece makro-hemodinami değil, doku oksijenasyonu ve viskozite/hematokrit dengesi.
- Çoklu hedefli farmakoloji: Oksidatif stres–inflamasyon–endotel tonusu üçlüsünü birlikte ele alan akılcı kombinasyonlar.
- Kişiselleştirilmiş yönetim: Risk tabakalanmasına dayalı protokoller ve (uygunsa) yapay zekâ destekli, öngörülü karar destek sistemleri.

Son olarak, literatürün heterojenliği ve çalışma tasarımlarındaki farklılıklar kanıt kalitesinde değişkenliğe yol açsa da, yön birleştiricidir: Endotel korunduğunda hasta daha iyi sonuç verir. Bundan sonraki adım; çok merkezli, yeterli güçte ve klinik-sonuç odaklı çalışmalarla entegratif stratejilerin (biyouyumlu devre + optimize akış/gaz yönetimi + hedefli farmakoloji + yapay zekâ destekli takip) etkisini doğrulamaktır.

Kaynakça

Alcaraz, A. J., et al. (2005). Different serum proinflammatory cytokine pattern in neonatal patients undergoing open heart surgery: Relevance of IL-8. *Journal of Clinical Immunology*, 25(3), 238–245. <https://doi.org/10.1007/s10875-005-4081-7>

Annals of Thoracic Surgery. (2014). Inflammatory response after neonatal cardiac surgery and its relationship with clinical outcomes. *Annals of Thoracic Surgery*, 97(3), 950–956. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.069>

Araz, C., Pirat, A., Torgay, A., Yücel, M., & Arslan, G. (2011). Koroner arter bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass ilişkili erken dönem inflamatuvar yanıt ve yoğun bakım kalış süresi üzerine atorvastatinin etkileri. *Turkish Journal of Intensive Care*, 9(1), 1–7.

Ashraf, S. S., et al. (1997). Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and pediatric inflammatory profiles. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 12(6), 862–868. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(97\)00261-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(97)00261-3)

Baehner, T., Boehm, O., Probst, C., Poetzsch, B., Hoeft, A., Baumgarten, G., & Knuefermann, P. (2012). Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie. *Der Anaesthetist*, 61(10), 846–856. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2050-0>

Berkels, R., Egink, G., Marsen, T. A., Bartels, H., Roesen, R., & Klaus, W. (2001). Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*, 37(2), 240–245.

Boeken, U., & Feindt, P. (2008). Is the SIRS/sepsis syndrome after cardiac surgery a consequence of extracorporeal circulation? *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 22(2), 110–118.

Boeldt, D. S., & Bird, I. M. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *Journal of Endocrinology*, 232(1), R27–R44. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0340>

Born, F., Pichlmaier, M., Peterß, S., Khaladj, N., & Hagl, C. (2014). Systemic inflammatory response syndrome in cardiac surgery: New possibilities for treatment through the use of cytokine adsorbers during ECC? *Kardiotechnik*, 23, 41–46.

Borst, C., & Grundeman, P. F. (1999). Minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 99(11), 1400–1403. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.11.1400>

Bots, M. L., et al. (2007). ACE inhibition and endothelial function: Main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 21, 269–279.

Bursell, S. E., & Kral, G. L. (1999). Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 45(3), 169–182.

Busse, L. W., Barker, N., & Petersen, C. (2020). Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—Review of pathophysiology and update of treatment options. *Critical Care*, 24, 36. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2743-8>

Butler, J., Rocker, G. M., & Westaby, S. (1993). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery*, 55(2), 552–559.

Celermajer, D. S. (1997). Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*, 30(2), 325–333.

Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K. K., John, P. J., & Sharma, P. (2013). Vitamin C in disease prevention and treatment: An overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(4), 314–328.

Chen, R., Suchard, M. A., Krumholz, H. M., Schuemie, M. J., Shea, S., Duke, J., ... & Hripcsak, G. (2021). Comparative first-line effectiveness and safety of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: A multinational cohort study. *Hypertension*, 78(3), 591–603.

Chertow, G. M., Levy, E. M., Hammermeister, K. E., et al. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality after cardiac surgery. *The American Journal of Medicine*, 104(4), 343–348.

Chiesa, S. T., Marcovecchio, M. L., Benitez-Aguirre, P., Cameron, F. J., Craig, M. E., Couper, J. J., ... & AdDIT Study Group. (2020). Vascular effects of ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *Hypertension*, 76(6), 1734–1743.

Cho, J. G., Lee, A., Chang, W., Lee, M. S., & Kim, J. (2018). Endothelial-to-mesenchymal transition represents a key link in the interaction between inflammation and endothelial dysfunction. *Frontiers in Immunology*, 9, 284. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00284>

Cohn, J. N. (2001). Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: More precision in therapeutic decision making. *American Journal of Hypertension*, 14(S1), 258–263.

Comini, L., Bachetti, T., Cargnoni, A., Bastianon, D., Gitti, G. L., Ceconi, C., & Ferrari, R. (2007). Therapeutic modulation of nitric oxide: All ACE inhibitors are not equivalent. *Pharmacological Research*, 56(1), 42–48.

Deanfield, J. E., Halcox, J. P., & Rabelink, T. J. (2007). Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*, 115(10), 1285–1295.

Edmunds, L. H. (1998). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 66(5), S12–S16.

Erdoğan, H. B., Eren, E., & Yakut, C. (2004). Kardiyopulmoner bypass ve idamesi. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahisi, Ekstrakorporeal Dolaşım Özel Sayısı-2*, 5, 158.

Evora, P. R. B., Bottura, C., Arcêncio, L., Albuquerque, A. A. S., Évora, P. M., & Rodrigues, A. J. (2016). Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 31(13 Suppl 2), 45–52.

Ferreira, L. O., Vasconcelos, V. W., Lima, J. D. S., Vieira Neto, J. R., da Costa, G. E., Esteves, J. D. C., ... & Lopes, D. C. F. (2023). Biochemical changes in cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: New insights. *Journal of Personalized Medicine*, 13(10), 1506.

Frishman, W. H. (2003). Beta-adrenergic blockers. *Circulation*, 107(18), e117–e119.

Fuhrman, D. Y., Nguyen, L. G., Sanchez-de-Toledo, J., Priyanka, P., & Kellum, J. A. (2019). Postoperative acute kidney injury in young adults with congenital heart disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 107(5), 1416–1420.

Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376.

Gomberg-Maitland, M., & Olschewski, H. (2008). Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 31(4), 891–901.

Gorabi, A. M., Kiaie, N., Hajighasemi, S., Banach, M., Penson, P. E., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2019). Statin-induced nitric oxide signaling: Mechanisms and therapeutic implications. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2051.

Gouverneur, M., Berg, B., Nieuwdorp, M., Stroes, E., & Vink, H. (2006). Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: Effects of fluid shear stress. *Journal of Internal Medicine*, 259(4), 393–400.

Gravlee, G. P., et al. (2008). *Cardiopulmonary bypass: Principles and practice* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Grigoryev, E. V., Kurundina, I. S., & Belousova, T. A. (2021). Endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass: Mechanisms and prevention strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7472.

Gültekin, N., Yaldıran, A., Özbayrakçı, S., Küçüköğlu, S., & Mutlu, H. (1994). Endothelin system. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 7(4), 234–238.

Goulopoulou, S. (2017). Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*, 70(6), 1066–1073.

Hariri, G., Collet, L., Duarte, L., Martin, G. L., Resche-Rigon, M., Lebreton, G., ... & Dechartres, A. (2023). Prevention of acute kidney injury associated with cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of non-pharmacological interventions. *Critical Care*, 27(1), 354.

Hessel, E. A. (2019). What's new in cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(10), 2296–2326.

Hornig, B., Kohler, C., & Drexler, H. (1997). Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation*, 95(5), 1115–1118.

Hunt, B. J., Parratt, R. N., Segal, H. C., Sheikh, S., Kallis, P., & Yacoub, M. (1998). Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Annals of Thoracic Surgery*, 65(3), 712–718.

Jaffer, I. H., Fredenburgh, J. C., Hirsh, J., & Weitz, J. (2015). Medical device-induced thrombosis: What causes it and how can we prevent it? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(S1), S72–S81.

Jakobsson, L., Franco, C. A., Bentley, K., et al. (2010). Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting. *Nature Cell Biology*, 12(10), 943–953.

Johnson, R. D., & Camelliti, P. (2018). Role of non-myocyte gap junctions and connexin hemichannels in cardiovascular health and disease: Novel therapeutic targets? *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 866.
<https://doi.org/10.3390/ijms19030866>

Kalathottukaren, M. T., & Kizhakkedathu, J. N. (2018). Mechanisms of blood coagulation in response to biomaterials: Extrinsic factors. In *Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications* (pp. 29–49). Woodhead Publishing.

Kato, H., et al. (2006). Activation of the complement system during cardiopulmonary bypass: The effects of surface modification of bypass circuits. *The Annals of Thoracic Surgery*, 81(3), 891–896.

Kedzierski, R. M., & Yanagisawa, M. (2001). Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41, 851–876.

Kunisaki, M., Bursell, S. E., Umeda, F., Nawata, H., & King, G. L. (1994). Rapid-release normalization of diacylglycerol–protein kinase C activation by vitamin E in the aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to high glucose levels. *Diabetes*, 43(11), 1372–1377.

Laroia, S. T., Ganti, A. K., Laroia, A. T., & Tendulkar, K. K. (2003). Endothelium and the lipid metabolism: The current understanding. *International Journal of Cardiology*, 88(1), 1–9.

Lee, E. M. (2023). Calcium channel blockers for hypertension: Old, but still useful. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 5(4), 113–125.

Limaye, V., & Vadas, M. (2007). The vascular endothelium: Structure and function. In R. Fitridge & M. Thompson (Eds.), *Mechanisms of vascular disease: A textbook for vascular surgeons* (pp. 1–13). Cambridge University Press.

Long, D., Jenkins, E., & Griffith, K. (2015). Perfusionist techniques of reducing acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: An evidence-based review. *Perfusion*, 30(1_suppl), 25–32.

Margaritis, M., Channon, K. M., & Antoniades, C. (2014). Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: Beyond lipid lowering. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(8), 1198–1215.

Marcus, A. J., Broekman, M. J., Drosopoulos, J. H., et al. (1997). The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *The Journal of Clinical Investigation*, 99(6), 1351–1360.

Massberg, S., Brand, K., Grüner, S., et al. (2002). A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *Journal of Experimental Medicine*, 196(7), 887–896.

May, J. M., & Harrison, F. E. (2013). Role of vitamin C in vascular endothelial function. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(17), 2068–2083.

Moseley, R., Waddington, R., Evans, P., et al. (1995). Chemical modification of glycosaminoglycan structure by oxygen-derived species in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1244(2), 245–252.

Murphy, G. J., & Angelini, G. D. (2004). Side effects of cardiopulmonary bypass: What is the reality? *Journal of Cardiac Surgery*, 19(5), 481–488.

Naderi-Meshkin, H., & Setyaningsih, W. A. W. (2024). Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 29(6), 223.

Nilsson, B., Ekdahl, K. N., Mollnes, T. E., & Lambris, J. D. (2007). The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Molecular Immunology*, 44(1–3), 82–94.

Nteliopoulos, G., Nikolakopoulou, Z., Chow, B. H. N., Corless, R., Nguyen, B., & Dimarakis, I. (2022). Lung injury after cardiopulmonary bypass: A clinical update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 20(11), 871–880.

Nussmeier, N. A., & Sarwar, M. F. (2015). Anesthesia for cardiac surgical procedures. In R. D. Miller (Ed.), *Miller's Anesthesia* (8th ed., p. 2040). Elsevier.

Özdoğu, H. (2007). İnflamasyonda baş aktör endotel. (6. İlk Basamak Kursu). Ankara: Türkiye Hematoloji Derneği.

Paparella, D., Yau, T. M., & Young, E. (2002). Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: Pathophysiology and therapy. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 21(2), 232–244. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)01099-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01099-5)

Possomato-Vieira, J. S., & Khalil, R. A. (2016). Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Advances in Pharmacology*, 77, 361–431.

Roger, D. D., Julie, A. S., & Marco, A. Z. (2020). Artificial intelligence in cardiothoracic surgery. *Minerva Cardioangiologica*, 68(5), 532.

Rops, A. L., van der Vlag, J., Lensen, J. F., et al. (2004). Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney International*, 65(3), 768–785.

Rosinski, B. F., Idrees, J. J., Roselli, E. E., Germano, E., Pasadyn, S. R., Lowry, A. M., ... & Svensson, L. G. (2019). Cannulation strategies in acute type A dissection repair: A systematic axillary artery approach. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 158(3), 647–659.e5.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126.

Salis, S., Mazzanti, V. V., Merli, G., Salvi, L., Tedesco, C. C., Veglia, F., & Sisillo, E. (2008). Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(6), 814–822.

Sarma, R. V. S. N. (n.d.). Endothelial dysfunction. <http://www.drssarma.in>

Schmid, F. X., Vudattu, N., Floerchinger, B., Hilker, M., Eissner, G., Hoenicka, M., Holler, E., & Birnbaum, D. E. (2006). Endothelial apoptosis and circulating endothelial cells after bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 29(4), 496–500.

Şendağ, D., & Özçelik, N. (2001). Heart deficiency and renin–angiotensin system. *Göztepe Tıp Dergisi*, 16, 38–44.

Silva, I. V. G., de Figueiredo, R. C., & Rios, D. R. A. (2019). Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3458.

Singh, A., Ramnath, R. D., Foster, R. R., et al. (2013). Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS ONE*, 8(2), e55852.

Squicciarro, E., Labriola, C., Malvindi, P. G., Margari, V., Guida, P., Visicchio, G., ... & Paparella, D. (2019). Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(6), 1682–1690.

Su, J. B. (2015). Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World Journal of Cardiology*, 7(11), 719–741.

Taylor, A. A., Siragy, H., & Nesbitt, S. (2011). Angiotensin receptor blockers: Pharmacology, efficacy, and safety. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(9), 677–686.

Terra, S. G. (2003). Angiotensin receptor blockers. *Circulation*, 107(24), e215–e216.

Topol, E. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. Hachette UK.

Torres, L. N., Chung, K. K., Salgado, C. L., Dubick, M. A., & Torres Filho, I. P. (2017). Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Critical Care*, 21, 160.

Tousoulis, D., Psaltopoulou, T., Androulakis, E., Papageorgiou, N., Papaioannou, S., Oikonomou, E., ... & Stefanadis, C. (2015). Oxidative stress and early atherosclerosis: Novel antioxidant treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(1), 75–88.

Tu, L. N., Hsieh, L., Kajimoto, M., Charette, K., Kibiryeve, N., Forero, A., ... & Nigam, V. (2021). Shear stress associated with cardiopulmonary bypass induces expression of inflammatory cytokines and necroptosis in monocytes. *JCI Insight*, 6(1), e141341.

Unai, S., & Johnston, D. R. (2019). Radical pericardiectomy for pericardial diseases. *Current Cardiology Reports*, 21(2), 6.

Wan, S., et al. (1997). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 112(3), 676–692.

Warren, O. J., Smith, A. J., Alexiou, C., Rogers, P. L., Jawad, N., Vincent, C., & Darzi, A. W. (2009). The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Part 1—Mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 23(2), 223–231.

Welsby, I. J., Bennett-Guerrero, E., Atwell, D., White, W. D., Newman, M. F., Smith, P. K., & Mythen, M. G. (2002). The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 94(5), 1072–1078.

Wolfrum, S., Jensen, K. S., & Liao, J. K. (2003). Endothelium-dependent effects of statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(5), 729–736.

Wu, K. K., & Thiagarajan, P. (1996). Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual Review of Medicine*, 47(1), 315–331.

ZANARDO, G., Michielon, P., Paccagnella, A., et al. (1994). Acute renal failure in the patient undergoing cardiac surgery: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 107(6), 1489–1495.

Zeng, Y. (2017). Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(8), 1457–1462.

Zhang, X., Xie, Y. W., Nasjletti, A., Xu, X., Wolin, M. S., & Hintze, T. H. (1997). ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. *Circulation*, 95(1), 176–182.

Zheng, W., Tian, E., Liu, Z., Zhou, C., Yang, P., Tian, K., ... & Ren, C. (2022). Small molecule angiotensin converting enzyme inhibitors: A medicinal chemistry perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 968104.

ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU VE METABOLOMİKS

KADİR EĞİ¹
MEHMET RAMAT²

1. Giriş:

1.1. Endotel Disfonksiyonunun Biyokimyasal Temelleri

Endotel, damar duvarının lümenle temas eden tek katmanlı hücre tabakası olup yalnızca pasif bir bariyer değil, aktif bir endokrin/parakrin organ olarak hemostaz, damar tonusu, geçirgenlik, enflamasyon ve anjiyogenezi çok katmanlı biyokimyasal ağlarla düzenler. Bu bütüncül düzenleme kapasitesi; vazoaaktif mediyatörler, yüzey reseptörleri, adezyon molekülleri ve reaktif türlerin hassas dengesiyle sürdürülür. Endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) bu dengenin merkezinde yer alır; düz kas hücrelerine difüze olarak sGC–cGMP–PKG eksenini uyarır, hücre içi Ca^{2+} ı düşürerek vazodilatasyon oluşturur ve trombosit aktivasyonu ile

¹ Öğr. Gör., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD
Gaziantep/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4802-0994, egikadir499@gmail.com

² Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Perfüzyon Teknolojisi
ABD, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4922-6708,
mehmet_ramatl@harran.edu.tr

lökosit adezyonunu baskılayarak damar duvarında antiaterojenik bir mikro-çevre sağlar (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 2–3).

Fizyolojik koşullarda endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), L-arjinini NO ve L-sitrüline dönüştürür; bu süreç BH₄, hem, FAD ve FMN gibi kofaktörlere ve Ca²⁺/kalmodulin aracılı ince ayarlı aktivasyon mekanizmalarına bağımlıdır. NO'nun sürekliliği, yalnızca vazodilatör yanıtı değil; tromboprotektif, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilerin de sürdürülebilmesini belirler. Bu nedenle endotel disfonksiyonu, pratikte çoğu kez NO biyoyararlanımının azalması ile eşdeğer kabul edilir; zira oksidatif/nitroksidatif stres NO'yu hızla tüketir, eNOS'un “uncoupling”e kayması ise NO üretimini doğrudan zayıflatır ve vasküler homeostazın bozulmasını hızlandırır (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 2–3).

Sonuçta endotel disfonksiyonu; NO üretimi ve biyoyararlanımındaki azalma, ROS artışı ve adezyon/kemosinyal ağlarının yeniden programlanmasıyla karakterize erken bir patobiyokimyasal düğüm noktası hâline gelir. Bu düğüm; damar tonusunda vazokonstriksiyon eğilimi, geçirgenlik artışı, trombosit–lökosit etkileşimlerinin güçlenmesi ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ile klinik fenotipe yansır. Dolayısıyla endotel bütünlüğünün korunması—özellikle eNOS/NO ekseninin desteklenmesi ve oksidatif yükün sınırlandırılması—kardiyometabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde temel bir stratejik hedef olarak öne çıkar (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 2–3).

1.2. eNOS, NO Biosentezi ve Damar Tonusu

Vasküler NO, esas olarak endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından L-arjiniinden, kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH₄), hem grubu ve flavinler (FAD, FMN) eşliğinde, NADPH kullanılarak sentezlenir. Fonksiyonel eNOS, homodimerik yapıdadır ve Ca²⁺/kalmodulin ile aktive olur; elektronlar redüktaz domeninden oksijenaz domene aktarılır ve sonuçta L-sitrülin ile birlikte NO

oluşur (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 4–5). NO, düz kas hücrelerine difüze olup çözünür guanilat siklazı (sGC) aktive eder; sGC, GTP’den cGMP üretir ve protein kinaz G (PKG) aracılığıyla sitozolik Ca^{2+} ’ı düşürerek vazodilatasyona yol açar (Aronsson ve ark., 2023, s. 2; Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 3).

NO sinyallemesi yalnızca damar tonusunu değil; trombosit aktivasyonu/agregasyonu, düz kas proliferasyonu ve endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da baskılayarak antiaterojenik bir fenotip oluşturur (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 3–4).

ROS üretimi, eNOS “uncoupling” ve NO biyoyararlanımı

Endotel disfonksiyonunun moleküler çekirdeğinde oksidatif/nitroksidatif stres bulunur. NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve “bağlantısı kopmuş” (uncoupled) eNOS başlıca reaktif oksijen türleri (ROS) kaynaklarıdır (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 5). eNOS-uncoupling; BH_4 oksidatif tükenmesi, L-Arg/ADMA dengesinin bozulması ve eNOS S-glutatyonylasyonu gibi mekanizmalarla ortaya çıkar; bu durumda enzim NO yerine süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretir. NO ile $O_2^{\bullet-}$ ’nin hızla reaksiyona girip peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturması, NO’nun yarı ömrünü kısaltır ve endotel disfonksiyonunu derinleştiren “kısır döngü”nü besler (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 3–6).

Sinyal zincirinin aşağı akımında, sGC’nin hem grubunun oksidasyonu NO’ya duyarlılığı azaltır; ODQ gibi oksitleyici inhibitörler deneysel olarak sGC-bağımlı gevşemenin NO ile tetiklendiğini ve oksidatif durumla zayıflatılabildiğini göstermiştir (Aronsson ve ark., 2023, s. 6). Klinik olarak da NO–sGC–cGMP eksenindeki bozulma, çeşitli kardiyopulmoner tablolarda tedavi hedefi haline gelmiştir (Benza ve ark., 2024,)

Enflamatuvar yanıt ve vasküler hasar

Oksidatif stres ve enflamasyon karşılıklı olarak birbirini güçlendirir. ROS artışı; endotel hücrelerinde NF- κ B gibi yolları aktive ederek hücre adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ve kemokinlerin ekspresyonunu artırır; bu da lökosit adezyonu/transendotelyal migrasyonu kolaylaştırır (Sharma ve ark., 2024, s. 4). Eşzamanlı olarak NO biyoyararlanımındaki azalma, anti-inflamatuvar tonun kaybına ve pro-trombotik bir mikrosirkülatuvar ortama yol açar (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 3–4). Böylece endotel bariyer fonksiyonu bozulur, vasküler geçirgenlik artar ve doku perfüzyonu olumsuz etkilenir (Sharma ve ark., 2024, s. 4).

Sonuç olarak endotel disfonksiyonu; (i) eNOS-NO-sGC-cGMP ekseninde biyokimyasal sapmalar, (ii) ROS üretimi/antioksidan savunma dengesizliği ve (iii) enflamatuvar adezyon/kemosignalleme döngüleri üzerinden ilerler. Bu biyokimyasal temel, ilerleyen bölümlerde kardiyopulmoner baypas ve bitkisel sitotoksiste çalışmalarından metabolomik yaklaşımlara kadar farklı bağlamlarda ayrıntılandırılacaktır (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 2–6; Aronsson ve ark., 2023, s. 2).

2. Metabolomik Yaklaşımın Temelleri

2.1. Tanım ve metodoloji (GC-MS, LC-MS, NMR)

Metabolomik, biyolojik sistemlerdeki küçük moleküllerin (çoğunlukla <1.5 kDa) bütüncül ve sistematik incelenmesidir; örnek toplama, hazırlama, analitik ölçüm ve veri yorumlama adımlarından oluşan bir iş akışına dayanır (Doğan, 2024, s. 1–3). LC-MS, yüksek duyarlılık ve geniş kapsama alanı nedeniyle günümüzde metabolomikte en yaygın kullanılan platform olup hem polar hem de non-polar metabolitlerin hidrofobik (RP) ya da hidrofilik etkileşimli (HILIC) kolonlarla ayırımına olanak tanır; Q-TOF ve Orbitrap gibi HRMS dedektörlerle saniye başına yüksek tarama hızları, anotasyon

başarısını artırır (Doğan, 2024, s. 2–3). GC-MS ise uçucu veya türevlendirilebilir metabolitler için yüksek ayırım gücü ve izomer ayırt etme avantajı sunar; ancak geniş metabolit sınıfları için kapsamı, kapsamlı türevlendirme basamakları nedeniyle sınırlanabilir (Doğan, 2024, s. 2–3). LC-MS/lipidomik-metabolomik uygulamalarında örnek boyutu, ekstraksiyon şeması (tek faz/iki faz), iyon kaynakları (ESI/APCI/APPI) ve edinim stratejileri (DDA/DIA) ölçüm kalitesi ve kapsama alanını belirleyen başlıca etkenlerdir (Rakušanová & Cajka, 2024, s. 1–7).

NMR tabanlı metabolomik, tahribatsız ölçüm, yüksek tekrarlanabilirlik ve mutlak miktar tayinine yakın kantifikasyon avantajları (iç standart ve entegre sinyal üzerinden) nedeniyle özellikle yapısal doğrulama ve izomer ayırımında güçlüdür; ancak algılama sınırlarının görece yüksek olması (μM düzeyi) ve sinyal örtüşmeleri, kapsama alanını LC/GC-MS'ye kıyasla sınırlandırabilir (Ocampos ve ark., 2024, s. 1–2, 5–7). Bu nedenle güncel uygulamalarda, aynı kohortta LC-MS ile NMR yaklaşımlarını birleştiren çok-platformlu stratejiler, kapsamı genişletmek ve bulguların güvenilirliğini artırmak için önerilmektedir (Rakušanová & Cajka, 2024, s. 4–5). Ayrıca mQACC'nin (Metabolomics QA/QC Konsorsiyumu) önerdiği uygunluk-için-uyarlanmış (“fit-for-purpose”) QA/QC çerçevesi; çalışma tasarımı, örnekleme, cihaz uygunluk testleri, QC örneklerinin kullanımı ve veri kalitesi değerlendirmesini platformlar arası uyumlu bir omurga altında toplamayı amaçlar (Mosley ve ark., 2024, s. 2–4).

2.2. Hedefli ve hedefsiz (untargeted) metabolomik analizler

Hedefli metabolomikte, önceden tanımlı metabolitler düşük çözünürlüklü fakat yüksek özgüllüklü MS/MS konfigürasyonlarında (çoğunlukla üçlü kuadropol, MRM kipi) kalibrasyon eğrileriyle mutlak miktarlandırılır; klinik biyokimya kökenli geçerlilik ölçütleri (doğruluk, kesinlik, doğrusal aralık) bu yaklaşıma doğrudan

uygulanır (Doğan, 2024, s. 2–3). Buna karşılık hedefsiz metabolomik, HRMS (Q-TOF/Orbitrap) ve/veya NMR ile mümkün olduğunca çok özelliği (feature) önyargısız yakalayıp yarı-kantitatif çıktılar üretir; anotasyon güvenirliliği ise kütüphaneler, referans standartlar ve çoklu ölçüm kanıtı (RT, MS¹, MS/MS) ile kademeli olarak artırılır (Doğan, 2024, s. 2–3; Ocampos ve ark., 2024, s. 1–2). Hedefli yöntemler hipotez-odaklı doğrulama için “altın standart” kabul edilirken, hedefsiz yaklaşım hipotez üretimi, biyobelirteç keşfi ve yolak düzeyinde keşif için tercih edilir; pratikte iki yaklaşımı ardışık ve/veya paralel kullanan “hibrit” tasarımlar en yüksek kanıt düzeyini sağlar (Rakušanová & Cajka, 2024, s. 1–2, 4–5).

Hedefsiz LC-MS iş akışlarında veri kalitesinin gösterimi/iyileştirilmesi için “havuzlanmış QC (pooled QC)” örnekleri (çalışmadaki tüm örneklerden eşit hacimli alikotların karışımı) kritik bir araçtır: sistem uygunluğu ve koşullandırma, tekrarlanabilirlik izlemi, seyrelti serileriyle yanıt doğrusalılığı, aykırı gözlem/özellik filtrasyonu, sürüklenme (drift) düzeltmesi ve anotasyon desteği gibi çoklu amaçlarla kullanılır (Broeckling ve ark., 2023, s. 18645–18649). Son yıllarda literatürde havuz QC’nin yaygınlaştığı, fakat raporlamada ve QC verisinin düzeltme/filtreleme için etkin kullanımında hâlâ boşluklar bulunduğu gösterilmiştir (Broeckling ve ark., 2023, s. 18645–18646). Bu nedenle mQACC’nin “yaşayan rehber” yaklaşımı, platformdan bağımsız en iyi uygulamaları (çalışma tasarımı, QC örnek tasarımı ve yerleşimi, gerçek-zamanlı kalite izlemi, veri-sonrası kalite değerlendirmesi, metabolit tanımlama kalitesi) başlıkları altında standardize etmeyi ve uygulamada benimsetmeyi hedeflemektedir (Mosley ve ark., 2024, s. 2–4).

3. Endotel Hücrelerde Metabolik Profilleme

Endotel hücreleri (EH), oksijene sürekli erişimlerine karşın enerji üretiminde belirgin biçimde glikolize yaslanır; bu tercih, hızlı

ATP üretimi ve ROS birikimini sınırlama gereksinimiyle ilişkilidir. Glikolize paralel olarak pentoz fosfat yolu (NADPH üretimi) ve poliol yolu gibi dallanmış yollar redoks dengesini ve geçirgenlik kontrolünü etkiler (Wang, 2025, s. 1–2). Mitokondriyal TCA döngüsü EH’de göreceli olarak baskılanmış olsa da, asetil-KoA girdisiyle döngünün sürekliliği, anabolizma (örn. dNTP biyosentezi) ve sinyalizasyon için kritiktir (Li, 2019, s. 418–423; Wang, 2025, s. 2–3). EH metabolik plastiği—uç hücre/stalk hücre geçişleri, anjiyogenez ve bariyer fonksiyonu—PFKFB3, HK2 gibi glikoliz düzenleyicileri ve yağ asidi oksidasyonu (FAO) akışıyla ince ayarlanır (Filippini, 2022, s. 9–12; Li, 2019, s. 420–427).

EH’de glikozun pirüvata hızlı dönüşümü, migrasyon ve filopodi uzanımı gibi enerji yoğun olayları destekler; tip hücreler hipoksik mikroçevreye doğru uzanırken oksidatif metabolizmanın kısıtları belirginleşir (Wang, 2025, s. 1–2). Hız kısıtlayıcı basamaklar HK-PFK1/PKM eksenile kontrol edilir; PFKFB3 kaynaklı F-2,6-BP artışı, damar tomurcuklanmasında glikolitik akışı yükseltir (Li, 2019, s. 416–419; Filippini, 2022, s. 11–12). Glikolizin yan kollardan PPP, NADPH üretimi üzerinden glutatyon döngüsü ve antioksidan kapasiteyi destekler; hiperglisemide poliol yolu aktivasyonu NADPH tüketimiyle EH’de oksidatif stresi artırabilir (Wang, 2025, s. 1–2).

EH’de TCA döngüsüne karbon girdisi yalnızca glikolden gelmez; FAO ve özellikle glutamin anaplerozu, α -ketoglutarat/oksaloasetat havuzlarını besler. CPT1A aracılı yağ asidi mitokondriyal geçişi, TCA’nın sürekliliğini ve dNTP biyosentezini destekleyerek filizlenme kusurlarını önler; asetat ile asetil-KoA takviyesi CPT1A yetersizliğinde fenotipi kurtarabilir (Wang, 2025, s. 2–3). Bu bağlamda EH’de mitokondri sayısı görece az olsa da, TCA döngüsü biyokütle üretimi ve redoks dengesinde merkezidir (Li, 2019, s. 420–423).

Glutamin, EH'nin başlıca tüketilen amino asididir; glutaminaz (GLS) aracılı glutamata dönüşümü TCA'ya karbon sağlar ve glutatyon senteziyle antioksidan savunmayı destekler. Glutamin yoksunluğu proliferasyonu ve bariyer bütünlüğünü bozar (Wang, 2025, s. 3). Arginin/eNOS eksenini NO üretiminin tek substratına dayanır; NADPH ve BH4 kofaktörlerine bağımlı bu reaksiyonda substrat erişilebilirliği ve ADMA birikimi gibi faktörler NO biyoyararlanımını belirler (Kurhaluk, 2025, s. 2–4). Ayrıca serin-glisin/tek karbon metabolizması, EH biyosentezi ve mitokondriyal solunumu etkileyerek glikolitik akışla çapraz konuşur (Wang, 2025, s. 6).

EH'de FAO, ATP'den çok anabolik karbon ve redoks denge sunar; FASN aktivitesi eNOS palmitoilasyonu ve zarlokalizasyonu için gereklidir. Beyin endoteline özgü MFSD2A, DHA'yı LPC formunda taşıyarak lipidik mikroçevreyi ve transitozu baskılayan caveolae dinamiklerini şekillendirir (Wang, 2025, s. 2–3). Zar lipid çatıları (lipid rafları/caveolae) sinyal komplekslerini düzenleyip glikoliz enzimlerinin mekânsal organizasyonunu etkileyebilir; caveolin-1 eksikliği glikolitik ara ürünleri azaltıp mitokondri kaynaklı ROS'u artırır (Filippini, 2022, s. 12–14).

Kardiyopulmoner baypas (KPB), sistemik inflamasyon-iskemi-reperfüzyon zinciriyle EH metabolizmasını yeniden programlar. Pediatrik çalışmaları özetleyen güncel bir sistematik derleme, özellikle amino asit türevleri ve yağ asitleri başta olmak üzere belirli metabolit sınıflarının akut böbrek hasarı, yoğun bakımda kalış ve mortalite gibi sonuçlarla ilişkilendirildiğini bildirmiştir (Meggiolaro, 2024, s. 1–3). KPB sırasında/sonrasında arginin-NO eksenini ve yağ asidi türevlerinde kaymaların komplikasyon belirtici olabileceğine dair bulgular öne çıkmaktadır (Meggiolaro, 2024, s. 2–3). Farmakolojik modülasyon cephesinde, SGLT2 inhibitörlerinin EH bütünlüğünü ve glikokaliks bileşenlerini korumaya yönelik veriler (örn. proteoglikan/glikozaminoglikan

dengesi, oksidatif stres azaltımı) sunulmuştur (Li, 2025, s. 6–7). NO biyoyararlanımını hedefleyen arginin-sitrülin yaklaşımı da hem mitokondriyal fonksiyon hem damar tonusu üzerinden EH disfonksiyonuna karşı biyokimyasal bir tampon sağlayabilir (Kurhaluk, 2025, s. 2–4).

4. Bitkisel Ajanların Metabolomik Etkileri

4.1 Flavonoidlerin endotel hücre metabolizması ve biyobelirteçler üzerindeki etkileri

Flavonoidler endotel hücrelerinde (EH) enerji/karbon akışını, redoks dengesini ve NO biyoyararlanımını birlikte etkileyen çok katmanlı bir yeniden-programlama yaratır. Mekanistik olarak polifenoller; AMPK–SIRT1–PI3K/Akt gibi üst yollar üzerinden eNOS fosforilasyonunu artırabilir, NF- κ B sinyalini baskılayarak adezyon molekülleri ve ROS üretimini azaltabilir; sonuçta hem vazodilatör ton hem de antiinflamatuvar mikro-çevre güçlenir (Serreli & Deiana, 2023). TNF- α ile indüklenen inflamatuvar koşullarda antiyanthosiyanın metabolitleri (protocatechuic asit, vanilik asit) Akt–eNOS eksenini uyarıp nitrit/NO düzeylerini artırarak NO biyoyararlanımını geri kazandırır; bu etkinin fizyolojik (1 μ M) derişimlerde dahi gözlenmesi, fenolik metabolitlerin patolojik durumlarda daha belirgin yarar sağladığını düşündürür (Festa ve ark., 2024)

Keşif-odaklı metabolomik veriler flavonoidlerin EH’de geniş kapsamlı bir metabolit yeniden dağılımı oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Yeşil çay kateşinleri ile HUVEC’lerde yürütülen hedefsiz LC-MS metabolomik çalışması, hücresel yapıtaşlarının biyosentezi ve oksidatif fosforilasyon metabolitleri üzerinde baskılanma, buna paralel membran lipid biyosentezinde artış örüntüsü bildirmiştir; seçici kateşin karışımları ise daha belirgin apoptoz ve enerji/biyosentez kısıtlaması üretmiştir (Chu ve ark., 2018). Benzer biçimde kuersetin, yüksek glukoz/TNF- α ile zorlanan

HUVEC metabolizmasını enerji metabolitleri (ATP, aspartat vb.) ve pürin metabolizması ekseninde daha az inflamatuvar bir fenotipe kaydırmış; bu değişimler, kuersetin ve HUVEC içi konjugatlarının seçili enzimleri hedeflemesiyle uyumlu bulunmuştur (Özyel ve ark., 2021, s. 4–6). (Chu ve ark., 2018, Öz; Özyel ve ark., 2021, s. 4–6).

Luteolin, H₂O₂ ile oluşturulan oksidatif stres modelinde eNOS ekspresyonundaki azalma/iNOS artışı ve mitokondriyel membran potansiyeli çöküşünü tersine çevirerek EH bütünlüğünü korumuş; p38-MAPK/NF-κB aktivasyonunu baskılamıştır (Chen ve ark., 2020, s. 28–33). Bu bulgular, flavonoidlerin yalnızca NO/arginin ekseninde değil, mitokondriyel stres–kalsiyum sinyalleme ve apoptotik yollar üzerinden de metabolit düzeylerini ve akıllarını etkilediğini gösterir (Chen ve ark., 2020, s. 28–33).

EGCG tarafında, vasküler endotelde otofaji aktivasyonu ve lipit birikiminin azalması gösterilmiştir; bu, EH’de lipit metabolizması–lizozomal dönüşüm–enerji sensörü ağlarına uzanan bir metabolik yeniden dengelemeyi işaret eder (Kim ve ark., 2013, s. 102–106). Ek olarak yaşlı/senesan EH’de EGCG’nin salgısal profil ve ekstrasellüler vezikül içeriğini “pro-inflamatuvar” durumdan uzaklaştırması, sekretom-metabolom etkileşiminin klinik açıdan anlamlı olabileceğine işaret eder (Patel ve ark., 2025). (Kim ve ark., 2013, s. 102–106; Patel ve ark., 2025).

Sitrus flavonoidleri için klinik/deneysel köprü örneği hesperidin/hesperetin: insan endotelyumunda akut NO üretiminin artması ve dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinde azalma bildirilmiştir; bu, NOx (nitrit/nitrat) gibi metabolit düzeylerindeki iyileşmeyle uyumlu bir endotel toparlanmasına işaret eder (Rizza ve ark., 2011, s. E787–E790). Derleme düzeyinde veriler de hesperidinin EH fonksiyonunu iyileştirip ROS üretimini azalttığını ve performans belirteçlerini desteklediğini bildirmektedir

(Imperatrice ve ark., 2022, Bölüm 5). (Rizza ve ark., 2011, s. E787–E790; Imperatrice ve ark., 2022).

Özetle, flavonoidler EH’de: (i) glikoliz/PPP–pürin metabolizması ve enerji yükünü yeniden dağıtır (kuersetin, kateşinler), (ii) lipid birikimi–otofaji eksenini düzenler (EGCG), (iii) Akt–eNOS yoluyla NO biyoyararlanımını artırır (antiyanosiyanın metabolitleri, hesperidin/hesperetin) ve (iv) NF-κB/MAPK üzerinden inflamatuvar metabolit imzasını zayıflatır. Bu örüntü, ilerleyen klinik/metabolomik bölümlerde hedefsiz keşif (yolak ve imza bulma) ile hedefli doğrulama (NOx, arginin türevleri, NAD(P)H/PPP surrogatları vb.) yaklaşımlarının birlikte kurgulanmasını gerektirir. (Serreli & Deiana, 2023; Chu ve ark., 2018, Öz; Özyel ve ark., 2021, s. 4–6; Festa ve ark., 2024).

5. Klinik Örnekler ve Güncel Literatür Bulguları

5.1 Bypass Sonrası Plazma/Serum Metabolit Profilleri

Kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası klinik fenotiplerle ilişkili metabolit imzaları pediatrik ve erişkin çalışmalarda giderek berraklaşıyor. 2024 tarihli sistematik derleme (7 çalışma, n=509 infant) özellikle amino asit metabolizması (arginin, triptofan/kynürenin/nikotinamid) ve yağ asidi/keto cisimciği yollarının mortalite, AKI ve nörolojik çıktılarla ilişkili olduğunu; örnekleme zamanlamasının da (preop, ***rewarming**, postop 24–48s) sonuçlarla yakından bağlantılı bulunduğunu rapor etti (Meggiolaro, 2024). Ayrıca arginin–NO eksenini ve keto cisimciği/enerji stresi belirteçlerinin, özellikle yüksek riskli infantlarda, kısa dönem sonuçların öngörülmesinde öne çıktığı vurgulandı (Meggiolaro, 2024).

AKI (Acute Kidney Injury) odaklı bulgular. KPB sonrası erken dönemde hedefsiz plazma metabolomikleri ile AKI’yi saptamaya yönelik 2024 tarihli klinik çalışma (n=105; 5 zaman

noktasında plazma; 226 metabolit tanımlandı) triptofan, treonin ve metionin düzeylerinin AKI grubunda tüm zaman noktalarında daha düşük, buna karşılık sistein, hippürik asit ve ürik asidin zamanla artış eğiliminde olduğunu bildirdi; glukonik asit, hipoksantin ve laktat azalan trend gösterdi—AKI’nin erken tanısı ve iyileşmenin izlenmesi için aday panel önerildi (Kablan, 2024). Bulgular, purin katabolizması, oksidatif stres/antioksidan denge ve mitokondriyal enerji düzensizliklerine işaret ediyor (Kablan, 2024). Bu sonuçlar, daha önceki çok merkezli erişkin kohortunda (JAHA) plazma metabolitlerinin (örn. glukonik asit, fumarat, psödouridin) ilk 24 saatte AKI ayırımında yüksek AUC ile (0.939) ayırıştırıcı olabildiğini gösteren bulgularla uyumlu (Cui, 2021, Abstract/Results). Ayrıca 2024 tarihli kapsamlı derlemeler CSA-AKI patofizyolojisinde inflamasyon–iskemi–reperfüzyon–hemodilüsyon etkileşimini ve erken biyobelirteç gereksinimini vurguluyor (Yang, 2024); klinik karar destekte metabolomik modellerin potansiyeli öne çıkarılıyor (Scurt, 2024).

Nörokognitif sonuçlar (DNR/POD). Erişkin KPB cerrahisinde gecikmiş nörokognitif toparlanma (DNR) ile serum metabolom profili arasındaki pilot çalışma (LC-MS, hedefsiz) 69 metabolitin DNR ile ilişkili olduğunu, sınıflandırmada lipit metabolizmasının (özellikle fosfatidilinozitol [PI], sfingomiyelin [SM], fosfatidilgliserol [PG]) baskın rol aldığını gösterdi; PI ve SM potansiyel biyobelirteç adayları olarak doğrulandı (Han, 2023, Abstract/Results). Bu sonuç, KPB’ye bağlı nöroenflamasyon–kan beyin bariyeri–lipit yeniden düzenlenmesi ekseninin klinik yansımaları destekliyor ve lipidomik alt-analizlerin keşiften doğrulamaya geçişte rolünü güçlendiriyor (Han, 2023).

Uygulama notu. Klinik akışta, zaman-çözünür örnekleme (preop–rewarming–24/48 s), havuz QC stratejileri ve hedefsiz→hedefli doğrulama ardışıklığı (örn. arginin türevleri, NOx, triptofan/kynürenin paneli, purinler) önerilir; panelin performansı,

klirik kovaryatlar (CPB süresi, hematokrit, pompa akımı) ile birlikte çok değişkenli modellerde değerlendirilmelidir (Meggiolaro, 2024; Kablan, 2024).

5.2 Preklinik Çalışmalar: Hücre Kültürü ve Deneysel Modellerden Metabolomik Veriler

Endotel hücre (EH) modelleri. Vasküler EH’lerde iskemi/hipoksi yanıtının hedefsiz LC-MS ile izlendiği deneysel çalışma, glikoliz–TCA–pürin metabolizması ve fosfolipit/seramidler dahil 372 metabolitin anotasyonunu rapor ederek EH’nin oksijen–enerji stresi altında geniş ölçekli yeniden programlandığını gösterdi (Wu, 2023, Abstract/Methods). İzotop izlemeli NO-metabolomik yaklaşımı ise HCAEC’lerde $^{13}\text{C}_6,^{15}\text{N}_4\text{-L-arginin} \rightarrow ^{13}\text{C}_6,^{15}\text{N}_3\text{-L-sitrülin} / ^{13}\text{C}_5,^{15}\text{N}_2\text{-L-ornitin}$ dönüşümlerini kantifiye ederek eNOS aktivitesi ile arginaz rekabeti arasındaki dengeyi doğrudan okuma imkânı sunuyor; bu, klinikte arginin–türev paneliyle NO biyoyararlanımını izlemenin mekanistik temelini güçlendiriyor (Pandian, 2024). Ayrıca ORP7’nin lipid homeostazı ve anjiyogenez üzerindeki çok yönlü etkileri, EH lipid metabolizmasının tüp oluşumu ve inflamasyon ile fonksiyonel bağını destekliyor (Taskinen, 2024).

Cerrahi/stres modelleri ve nörolojik hasar. KPB öncesi kronik stres maruziyetli ratlarda gerçekleştirilen entegre proteomik+metabolomik analiz, açık kalp cerrahisi sonrası beyin hasarının moleküler mekanizmalarında enerji metabolizması ve enflamatuvar yolların ortak rolüne işaret etti; bu çok-omikli yaklaşım, klinik fenotiplerin çoklu biyolojik katmanlarda doğrulanması için bir çerçeve sunar (Yan, 2024). Bu preklinik bulgular, klinikte gözlenen lipit odaklı DNR imzaları ve AKI ile ilişkili amino asit/purin kaymalarıyla yolak düzeyinde tutarlıdır (Han, 2023).

Klinik ve Preklinik Bulgular

KPB’de metabolit imzaları örnekleme zamanına yüksek duyarlıdır; preoperatif, “rewarming” ve postop 24–48 saat pencereleri farklı biyolojik süreçleri yansıtır. Klinik doğrulama tasarımlarında bu zaman noktalarının önceden protokole bağlanması ve aynı hastada boylamsal örneklemenin tercih edilmesi önerilir (Meggiolaro, 2024). AKI çalışmalarında çoklu zaman noktasının kullanımı hem erken uyarı hem de iyileşme izleme performansını artırmıştır (Kablan, 2024).

Hedefsiz LC-MS/NMR keşfinden çıkan imzalar, klinik uygulama için MRM/SRM tabanlı hedefli panellere çevrilmelidir. KPB sonrası AKI riski için:

$^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -arginin izotop izleme ile eNOS üretkenliği–arginaz rekabeti dengesi doğrudan okunabilir; bu, klinikte arginin/NOx panelinin yorumunu güçlendirir ve müdahale çalışmalarına (örn. substrat/kofaktör destekleri) nedensellik zemini sağlar (Pandian, 2024, Abstract). Keşif-odaklı EH modelleri (hipoksi/iskemi) glikoliz–TCA–pürin ve fosfolipit akışındaki yeniden programlamayı sistematik olarak göstermiştir; klinik imzalarla yolak düzeyi tutarlılık aranmalıdır (Wu, 2023).

CPB süresi, ısı yönetimi, hematokrit/hemodilüsyon, transfüzyon, pompa akımı/oksijenatör tipi, renal fonksiyon ve perioperatif ilaçlar (örn. vazopresörler) metabolit düzeylerini etkileyebilir. Çok değişkenli modellerde bu kovaryantlar önceden belirlenmeli ve raporlanmalıdır (Yang, 2024; Meggiolaro, 2024). Böylece biyobelirteç performansının “fiziyojloji-dışı” etkilerle karışması sınırlanır (Scurt, 2024).

Hedefsiz çalışmalarda havuzlanmış QC örneklerinin seri boyunca periyodik enjeksiyonu, sinyal sürüklenmesi ve cihaz kararlılığının izlenmesi; hedefli panellerde ise doğruluk-kesinlik, doğrusalılık, geri kazanım ve matris etkisi gibi biyanalitik validasyon parametrelerinin

önceden tanımlanması şarttır (Kablan, 202; Meggiolaro, 2024). QC stratejileri ve raporlama şeffaflığı, çok merkezli uyarlanabilirliğin anahtarıdır (Meggiolaro, 2024).

Keşif kohortunda belirlenen aday metabolitler için klinik kullanımda pragmatik kesme noktaları (triay, risk katmanlama, izlem) önerilecektir; bu eşikler bağımsız dış kohortlarda ve tercihen çok merkezli tasarımlarda yeniden kalibre edilmelidir (Cui, 2021; Scurt, 2024). Ayrıca, biyobelirteçlerin klasik klinik göstergeler (örn. kreatinin, idrar çıkışı, nörokognitif test skorları) ve skorlama sistemleri ile entegrasyonu karar desteğini güçlendirir (Yang, 2024).

Lipidomik ve proteomikle entegre metabolomik, hem mekanizma hem öngörü gücünü artırabilir; prelinik entegre proteomik-metabolomik sonuçları klinik fenotiplerle paralel bulgular üretmiştir (Yan, 2024, Results). Klinik geçişte hedefli panel + seçilmiş protein belirteçleri (örn. inflamasyon/hasar markerları) birlikte modellenmelidir (Han, 2023; Meggiolaro, 2024).

6. Kişiselleştirilmiş Tıpta Metabolomiksin Rolü

6.1. Bireyselleştirilmiş Endotel Koruma Stratejileri

Metabolomik fenotipleme, endotel disfonksiyonunun klinik heterojenitesini “endotip”lere ayırarak (örn. NO-biyoyararlanımı düşük tip, oksidatif stres/aşırı inflamasyon baskın tip, lipidomik disrupsyon tip) koruyucu/tedavi edici yaklaşımların bireye özgü planlanmasını mümkün kılar. Çoklu kohort ve derleme verileri, kardiyovasküler risk sınıflamasında metabolit panellerinin klasik klinik göstergelere ek değer sağladığını; özellikle enerji metabolitleri, amino asit türevleri ve lipit alt-sınıflarının (örn. sfingomiyelin, fosfatidilinozitol) ayrıştırıcı olduğunu göstermektedir (Zhang, 2024; Xie, 2025). Bu yaklaşım, endotel hasarını önceleyen mikro-düzey değişimleri yakalayarak, erken müdahale pencerelerini genişletir (Garcia, 2023).

Hedef-yolak eşleştirme açısından, NO–sGC–cGMP eksenindeki kusurlar (örn. eNOS-uncoupling, sGC duyarsızlaşması) için sGC uyarıcı/aktivator sınıfı ilaçlar ve PDE5 inhibitörleri, fenotip-temelli seçime en uygun adaylardır; bu yolların evrimi ve klinik uygulamaları yakın dönem derlemelerde kapsamlı biçimde özetlenmiştir (Benza, 2024). Metabolomik profillerde arginin/ADMA oranı, NO_x (nitrit/nitrat) ve pürin katabolitleri (hipoksantin vb.) gibi düğümler, NO biyoyararlanımındaki bireysel farklılıkları ve oksidatif/nitroksidatif stresi yansıtarak hasta-seçiminde yardımcı olabilir (Garcia, 2023). Öte yandan TMAO gibi mikrobiyota-türevli metabolitlerin endotel aktivasyonu, trombosit hiperaktivitesi ve aterotrombotik riskle ilişkilendirildiği; bu nedenle diyet/yaşam tarzı ve mikrobiyota modülasyonu içeren kişiselleştirilmiş planlara rasyonel zemin sunduğu bildirilmektedir (Vo, 2024). (Benza, 2024; Garcia, 2023; Vo, 2024).

Farmakometabolomik çerçeve—ilaç yanıtındaki bireysel değişkenliği (responder/non-responder) önceden tahmin etmeyi amaçlar—klinik karar destek için güçlüdür: keşif-odaklı (hedefsiz) profilden MRM/SRM tabanlı hedef panele geçiş, tedavi yanıtı/yan etki öngörüsünü iyileştirir (Vignoli, 2023). Kalp-damar hastalıklarında metabolomik temelli yaklaşımlar, BCAA katabolizması gibi yolak kusurlarını tedavi hedeflerine bağlayarak (örn. post-MI remodellemede BCAA bozunumu) “yolak uyumlu” kişiselleştirilmiş stratejiler için dayanak oluşturur (Hahn, 2024). Ayrıca çok-omik entegrasyon (genomik-transkriptomik-proteomik-metabolomik) ve makine öğrenmesi birlikte kullanıldığında risk sınıflamasının ve hasta katmanlamasının belirgin şekilde iyileştiği raporlanmıştır (Zhang, 2024; Xie, 2025). (Vignoli, 2023; Hahn, 2024; Zhang, 2024; Xie, 2025).

Pratik panel önerisi (örnek): Klinik uygulanabilirlik için az ama bilgi yoğun bir panel tercih edilebilir:

- NO ekseni: L-arginin, sitrülin, ADMA/SDMA, NO_x;
- İmmün-inflamasyon: Kyn renin/triptofan oranı (IDO aktivitesi), nikotinamid türevleri;
- Enerji-redoks: laktat, asetat/keton cisimcikleri;
- Lipidomik: seçilmiş SM/PI türleri (nörokognitif ve endotel bariyer bağlamı);
- Mikrobiyota-türevli: TMAO.

Endotel bütünlüğüne yönelik farmako-diyet-yaşam tarzı kombinasyonlarının bireyselleştirilmesine hizmet edecek şekilde hedefsiz→hedefli ardışı ında kalibre edilmelidir (Hahn, 2024; Benza, 2024; Vo, 2024).

6.2. Biyobelirteç Keşfinde Metabolomik Verilerin Rolü

Hedefsiz metabolomik, endotel hasarı/aktivasyonunu yansıtan beklenmedik metabolit imzalarını yakalamada güçlüdür; ancak klinik geçiş için kimyasal doğrulama ve hedefli kantifikasyon şarttır. Güncel kapsamlı derlemeler, ICAM-1/VCAM-1 gibi protein belirteçlerinin endotel aktivasyonu/hasarı ayırımındaki rolünü özetlerken, metabolomik imzalarla eşlenik bir yaklaşımın ( rn. ADMA–NO_x ile VCAM-1) hasta katmanlamayı g  lendirebilece ini vurgulamaktadır (Garcia, 2023; Kaur, 2022). Bu eşleştirme, mekanizma-temelli biyobelirteç panellerinin (metabolit + protein) dış doğrulama şansını artırır (Zhang, 2024).

Keşften kliniğe geçişte iş akışı: (i) hedefsiz LC-MS/NMR ile yolak adayları, (ii) referans standartlarla MSI seviye yükseltme ve MRM/SRM hedefli test geliştirme, (iii)  ok değişkenli klinik model (demografi, CPB süresi, komorbiditelerle ayarlı) ve (iv)  ok merkezli dış doğrulama. Bu zincir, risk skorlarına ( rn. 10-yıl kardiyovasküler risk) metabolit özelliklerinin entegrasyonu ile öngörü gücünü artırabilir (Xie, 2025). (Xie, 2025; Vignoli, 2023).

Sonuç

Endotel disfonksiyonu, eNOS/NO–sGC–cGMP eksenindeki kırılmalar ile oksidatif/nitroksidatif stres arasındaki karşılıklı beslenen döngünün ürünüdür; BH₄ eksilmesi, ADMA artışı ve eNOS’un “uncoupling”e kayması NO biyoyararlanımını düşürür ve adezyon/inflamasyon ağlarını kalıcı olarak aktive eder. Bu biyokimyasal zemin hem erken aterosjenik değişimlerin hem de kardiyopulmoner baypas (KPB) gibi akut hemodinamik/mikrosirkülatuvar streslerin damar yatağındaki etkilerinin ortak paydasını oluşturur (Janaszak-Jasiecka, 2023, s. 2–6; Li, 2019, s. 414–420).

Metabolomik yaklaşım bu düğüm noktalarını fenotipik imzalar hâline getirerek “hangi hastada, hangi yolak ne ölçüde bozuldu?” sorusuna yanıt verir. Hedefsiz LC-MS/NMR ile keşfedilen yolak sapmaları (örn. arginin–NO, pürin katabolizması, pürin/pirimidin ve fosfolipit sınıfları) klinik uygulama için hedefli (MRM/SRM) panellere çevrilmeli; süreç boyunca QA/QC vurgusu (havuz QC’nin periyodik enjeksiyonu, sürüklenme izleme/düzeltilme, anotasyon güven düzeyi) titizlikle sürdürülmelidir (Broeckling ve ark., 2023, s. 18645–18649). Böyle bir çerçeve, ölçüm belirsizliğini en aza indirirken çok merkezli tekrarlanabilirliği artırır. (Broeckling ve ark., 2023, s. 18645–18649).

Klinikte, KPB sonrası AKI, mortalite ve nörokognitif sonuçlarla ilişkili metabolit ağlarının varlığı sistematik derlemeler ve pilot lipidomik çalışmalarla desteklenmiştir: infantlarda metabolomik profillerin sonuçlarla bağı, örnekleme zamanının (preop–rewarming–24/48 s) belirleyici olduğunu; erişkinde gecikmiş nörokognitif toparlanma (DNR) vakalarında PI/SM gibi fosfolipit sınıflarının ayrıştırıcı olduğunu göstermiştir (Meggiolaro ve ark., 2024; Han ve ark., 2023). Bu bulgular, zaman-çözünür örnekleme ve “keşif→hedefli doğrulama” ardışığının klinik çeviride

kritik olduğunu teyit eder (Meggiolaro ve ark., 2024; Han ve ark., 2023).

Kişiselleştirilmiş endotel koruması açısından, metabolomik imzalar tedavi hedeflerini rasyonel biçimde seçmeye yardım eder: NO-ekseni baskılanmış profillerde sGC uyarıcı/aktivatorleri ya da PDE5 inhibitörlerini değerlendirmek; mikrobiyota-türevli metabolitlerin (örn. TMAO) yüksek olduğu profillerde diyet-probiyotik stratejilerini öne almak; lipidomik bozulmanın belirgin olduğu durumlarda fosfolipit/sfingolipit metabolizmasını hedefleyen yaklaşımlara yönelmek buna örnektir (Benza ve ark., 2024, Section “Therapeutic pathway evolution”). Böylece “tanı→yolak→hedef” zinciri klinik karar destekle bütünleşir (Benza ve ark., 2024).

Bu kitap bölümünde yapılandığımız çerçeve; (i) biyokimyasal temel (eNOS/NO–ROS–inflamasyon), (ii) metabolomik yöntem bilimi (hedefsiz→hedefli ve QA/QC), (iii) endotel-özgü metabolik profillemeye, (iv) bitkisel ajanların yolak etkileri ve (v) klinik çeviri basamaklarını bir araya getirir. Standartlaştırılmış iş akışları, az ama bilgi yoğun paneller ve dış doğrulama ile birleştirildiğinde metabolomik; KPB sonrası risk katmanlama, EH disfonksiyonunun erken saptanması ve endotip-yönelimli tedavi seçiminde klinik rutine girebilecek olgunluğa ulaşmaktadır (Broeckling ve ark., 2023; Meggiolaro ve ark., 2024; Han ve ark., 2023).

Kaynakça

Aronsson P, Stenqvist J, Ferizovic E, ve ark. Soluble guanylate cyclase mediates the relaxation of healthy and inflamed bladder smooth muscle by aqueous nitric oxide. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1249560. doi:10.3389/fphys.2023.1249560.

Benza RL, Grünig E, Sandner P, ve ark. The nitric oxide–soluble guanylate cyclase–cGMP pathway in pulmonary hypertension: from PDE5 to soluble guanylate cyclase. *European Respiratory Review*. 2024;33:230183. doi:10.1183/16000617.0183-2023.

Benza, R. L., Grünig, E., Sandner, P., ve ark. (2024). The nitric oxide–soluble guanylate cyclase–cGMP pathway in pulmonary hypertension: from PDE5 to soluble guanylate cyclase. *European Respiratory Review*, 33(171): 230183.

Brendel H, Mittag J, Hofmann A, ve ark. NADPH Oxidase 4: Crucial for Endothelial Function under Hypoxia—Complementing Prostacyclin. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(10):1178. doi:10.3390/antiox13101178.

Broeckling, C. D., Beger, R. D., Cheng, L. L., ve ark. (2023). *Current Practices in LC-MS Untargeted Metabolomics: A Scoping Review on the Use of Pooled Quality Control Samples. Analytical Chemistry*, **95**(51), 18645–18654. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c02924>

Broeckling, C. D., Beger, R. D., Cheng, L. L., ve ark. (2023). Current Practices in LC-MS Untargeted Metabolomics: A Scoping Review on the Use of Pooled Quality Control Samples. *Analytical Chemistry*, 95(51), 18645–18654.

Chen, H.-I., ve ark. (2020). *Protective effects of luteolin against oxidative stress and mitochondrial dysfunction in*

endothelial cells. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 30(...): ePub. (Metin: s. 28–33, yöntem/sonuç).

Chu, K.-O., Yip, Y.-W.-Y., Chan, K.-P., ve ark. (2018). *Metabolomics of Green-Tea Catechins on VEGF-Stimulated Human Endothelial Cell Survival*. J. Agric. Food Chem.

Cui, H., Zheng, X., Yang, S., ve ark. (2021). Plasma Metabolites–Based Prediction in Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury. Journal of the American Heart Association, 10, e021825.

Doğan, H. O. (2024). *Metabolomics: a review of liquid chromatography mass spectrometry-based methods and clinical applications*. Turkish Journal of Biochemistry, 49(1), 1–14. <https://doi.org/10.1515/tjb-2023-0095>

Festa, J., Hussain, A., Al-Hareth, Z., ve ark. (2024). *Phenolic Metabolites Protocatechuic Acid and Vanillic Acid Improve NO Bioavailability via the Akt-eNOS Pathway in TNF- α -Induced Endothelial Cells*.

Filippini, A., Tamagnone, L., & D'Alessio, A. (2022). Endothelial Cell Metabolism in Vascular Functions. Cancers, 14(8), 1929. (MDPI).

Han, J., Huang, H., Lei, Z., ve ark. (2023). Association Between the Early Serum Lipid Metabolism Profile and Delayed Neurocognitive Recovery After Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgical Patients: a Pilot Study. Journal of Cardiovascular Translational Research, 16(3), 662–673.

Han, J., Huang, H., Lei, Z., ve ark. (2023). Association Between the Early Serum Lipid Metabolism Profile and Delayed Neurocognitive Recovery After Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgical Patients: A Pilot Study. Journal of Cardiovascular Translational Research, 16(3), 662–673.

Imperatrice, M., ve ark. (2022). *Hesperidin functions as an ergogenic aid by increasing nitric oxide and improving endothelial function*. *Nutrients*, 14(14), 2955.

Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2023; 28:21. doi:10.1186/s11658-023-00423-2.

Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J. M., ve ark. (2023). Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 28:21, 1–28.

Kablan, S. E., Yılmaz, A., Syed, H., ve ark. (2024). Metabolomics profiling for diagnosis of acute renal failure after cardiopulmonary bypass. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 38(9), e9728.

Kim, H.-S., ve ark. (2013). *Epigallocatechin gallate stimulates autophagy in vascular endothelial cells: a potential role for reducing lipid accumulation*. *J. Biol. Chem*

Kurhaluk, N., & Tkaczenko, H. (2025). L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation—Experimental Findings in the Context of Blood Donation. *Nutrients*, 17(4), 665.

Li, D., et al. (2025). Shedding of Glypican-1 and its Role in the Regulation of Stress-Induced Signaling Pathways. *Biomedicines*, 13(2), 438. (KPB bağlamında EH bütünlüğü ve olası SGLT2 etkileri tartışmaları).

Li, X., et al. (2019). Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 30(3), 414–433.

Li, X., Sun, X., Carmeliet, P. (2019). Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 30(3), 414–433.

Meggiolaro, L., et al. (2024). Metabolomic profiling of infants undergoing cardiopulmonary bypass and association with clinical outcomes: a systematic review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11:1491046.

Meggiolaro, L., Moschino, L., Stocchero, M., ve ark. (2024). Metabolomic profiling of infants undergoing cardiopulmonary bypass and association with clinical outcomes: a systematic review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1491046.

Meggiolaro, L., Moschino, L., Stocchero, M., ve ark. (2024). Metabolomic profiling of infants undergoing cardiopulmonary bypass and association with clinical outcomes: a systematic review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11:1491046

Mosley, J. D., Schock, T. B., Beecher, C. W., ve ark. (2024). *Establishing a framework for best practices for quality assurance and quality control in untargeted metabolomics*. *Metabolomics*, 20, 20. <https://doi.org/10.1007/s11306-023-02080-0>

Ocampos, F. M. M., de Souza, A. J. B., Ribeiro, G. H., ve ark. (2024). *NMR-based plant metabolomics protocols: a step-by-step guide*. *Frontiers in Natural Products*, 3, 1414506. <https://doi.org/10.3389/fntpr.2024.1414506>

Özyel, B., ve ark. (2021). *Anti-Inflammatory Effects of Quercetin on High-Glucose and Pro-Inflammatory Cytokine-Challenged Vascular Endothelial Cell Metabolism*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(2), 2000777.

Pandian, K., ve ark. (2024). Tracer-based metabolomics for profiling nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells. *MethodsX* (PMID: 39171967).

Rakušanová, S., & Cajka, T. (2024). *Tips and tricks for LC–MS-based metabolomics and lipidomics analysis*. Trends in Analytical Chemistry, 180, 117940.

Rizza, S., Muniyappa, R., Iantorno, M., ve ark. (2011). *Citrus polyphenol hesperidin stimulates NO production and improves endothelial dysfunction in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 96(5), E782–E790.

Scurt, F. G., Prowle, J., Singer, M. (2024). Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury. Annual Review.

Serreli, G., & Deiana, M. (2023). *Role of Dietary Polyphenols in the Activity and Expression of Nitric Oxide Synthases: A Review*. Antioxidants, 12(1), 147

Sharma A, Patil SM, Dasgupta A, ve ark. Unravelling the Intricate Relationship Between Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Hypertension. *Cureus*. 2024;16(5):e61245. doi:10.7759/cureus.61245.

Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm* (2020). 2024;5(8):e651. doi:10.1002/mco2.651.

Wang, X., et al. (2025). How endothelial cell metabolism shapes blood–brain barrier integrity in neurodegeneration. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 18:1623321.

Wu, R., Li, X., Zhang, Y., ve ark. (2023). Untargeted metabolomic analysis of ischemic injury in vascular endothelial cells. *Frontiers in Physiology*, 14, 1127294.

Yan, H., Chen, K., Li, Y., ve ark. (2024). Integrative proteomics and metabolomics data analysis reveals mechanisms of brain damage after cardiac surgery in preoperative stress rats. *BMC Anesthesiology*, 24, 2492.

Yang, X., Zhao, Y., Yin, X., ve ark. (2024). Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury. *Frontiers in Medicine*, 11, 1345594.

SENTETİK FLAVONOİDLERİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE TERAPÖTİK ETKİLERİ

MUSTAFA ORHAN TUNÇEL¹
KADİR EĞİ²

Giriş

Endotel hücreleri, damar sisteminin en iç tabakasını oluşturan ve uzun yıllar boyunca yalnızca pasif bir bariyer olarak görülen bir hücre grubu iken, günümüzde çok daha kapsamlı görevleri olan dinamik bir organ olarak değerlendirilmektedir. Bu tek katlı hücre tabakası, yalnızca damar bütünlüğünü sağlamakla kalmaz; nitrik oksit (NO) üretimiyle damar tonusunu düzenler, trombosit agregasyonunu engelleyerek hemostaz dengesine katkıda bulunur, inflamatuvar süreçleri modüle eder ve doku-perfüzyon uyumunu sağlar (Carlström et al., 2024; Yang et al., 2024). Ayrıca endotel, kan akımı sırasında ortaya çıkan mekanik kuvvetleri algılayarak hücresel yanıtlar oluşturur ve böylece vasküler sağlığın

¹ Öğr. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri ABD, Malatya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8999-2223, mustafatuncel22@gmail.com

² Öğr. Gör., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD Gaziantep/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4802-0994, egikadir499@gmail.com

sürekliğini temin eder (Zhou et al., 2023). Son yıllarda geliştirilen tek hücre omik teknolojileri, endotel hücrelerinin organ-ölgül farklılıklarını ortaya koyarak bu hücrelerin fizyolojik rollerde ne kadar çeşitliliğe sahip olduğunu göstermiştir (J. Zhong et al., 2025).

Ne var ki bu kritik işlevlerin bozulması, yani endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların temelinde yer alan ortak bir patolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyon; NO biyoyararlanımında azalma, oksidatif stresin artışı, inflamatuvar sinyallerin aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (Grego et al., 2025). Bu durum ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet ve tromboembolik olaylar gibi geniş bir hastalık grubunun gelişiminde merkezi rol oynar. Dolayısıyla endotelin sağlıklı işlevinin korunması, yalnızca damar sağlığı değil, aynı zamanda genel organizma sağlığı için de belirleyici bir öneme sahiptir (Ćurko-Cofek et al., 2024).

Endotel fonksiyonunun korunması ve yeniden düzenlenmesi amacıyla son yıllarda doğal ürünler, özellikle de flavonoidler, bilimsel araştırmalarda öne çıkmıştır. Flavonoidler, bitkilerde yaygın olarak bulunan polifenolik bileşikler olup antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileriyle dikkat çekmektedir (Ćurko-Cofek et al., 2024). Doğal flavonoidlerin çeşitli çalışmalarda vasküler fonksiyonları desteklediği, NO üretimini artırdığı, reaktif oksijen türlerini temizlediği ve inflamatuvar yolları baskıladığı gösterilmiştir (Gonzalez et al., 2025). Bununla birlikte doğal flavonoidlerin sınırlı biyoyararlanımı, metabolik dengesizlikleri ve hızlı eliminasyonları, terapötik etkinliklerinin kısıtlanmasına yol açmıştır (Ciumărnean et al., 2020).

Bu nedenle son dönemde sentetik flavonoidlerin geliştirilmesine yoğun bir ilgi vardır.

Sentetik türevler, doğal flavonoidlerin yapısal temellerinden hareketle tasarlanmakta ve daha yüksek biyoyararlanım, metabolik stabilite ve hedefe özgüllük gibi avantajlar sunmaktadır (Vallance et al., 2019). Örneğin hidrosmin gibi bazı sentetik flavonoidlerin diyabetik hayvan modellerinde endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, eNOS fosforilasyonunu artırarak NO üretimini desteklediği ve aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar yanıtı baskıladığı rapor edilmiştir (Jiménez-Castilla et al., 2022). Benzer şekilde, trombosit fonksiyonlarını modüle eden sentetik flavonoidlerin antitrombotik potansiyele sahip olduğu da ortaya konmuştur (Jiménez-Castilla et al., 2022). Ayrıca, hacim regüle anyon kanallarının (VRAC) inhibitörleri olarak işlev gören flavonoidlerin, endotel hücre proliferasyonunu baskılayarak vasküler remodellinge katkı sağladığı bildirilmiştir (Liu & Stauber, 2019).

Bu bulgular, sentetik flavonoidlerin endotel disfonksiyonun çok boyutlu patofizyolojisine müdahale edebilecek potansiyel terapötik ajanlar olduğunu göstermektedir. Oksidatif stresin baskılanması, NO biyoyararlanımının artırılması, inflamatuvar yolların modülasyonu, iyon kanal düzenlenmesi ve trombosit-endotel etkileşimlerinin dengelenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden etki göstermeleri, bu molekülleri kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir araştırma alanı haline getirmiştir (Li & Zhang, 2023).

Endotel hücrelerinin fizyolojik fonksiyonlarının anlaşılması, bu fonksiyonların bozulmasının yol açtığı patolojilerin kavranması ve flavonoidlerin sunduğu koruyucu etkilerin incelenmesi, bilimsel araştırmaların önemli bir odak noktasıdır. Özellikle sentetik flavonoidlerin endotel disfonksiyon üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan güncel bulgular, hem temel bilimsel bilgiye katkı sağlamakta hem de gelecekteki klinik uygulamalara yön vermektedir. Bu çalışma, söz konusu süreçleri bütüncül bir bakış

açısıyla ele alarak, literatürdeki güncel gelişmeleri ve araştırma sonuçlarını tartışmayı amaçlamaktadır.

Endotel Fonksiyonunun Fizyolojik Rolü

Endotel hücreleri, damar sisteminin en iç tabakasını oluşturan tek katlı bir hücre tabakasıdır. Uzun yıllar boyunca yalnızca damar lümenini kaplayan pasif bir bariyer olarak değerlendirilmiş olsalar da, günümüzde endotelin vasküler homeostazın sürdürülmesinde dinamik ve aktif bir organ gibi davrandığı anlaşılmıştır (Carlström et al., 2024). Endotel; damar tonusu, hemostaz, inflamasyon, vasküler geçirgenlik, anjiyogenez ve metabolik adaptasyon gibi çok sayıda sürecin düzenleyicisidir. Bu nedenle, sağlıklı endotel fonksiyonu yalnızca kardiyovasküler sistemin değil, organizmanın bütünsel sağlığının korunması için de kritik öneme sahiptir (Grego et al., 2025).

Nitrik Oksit (NO) ve Damar Tonusu

Endotelin en temel işlevlerinden biri, nitrik oksit (NO) üretimi yoluyla damar tonusunu düzenlemektir. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla üretilen NO, vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye yol açarak vazodilatasyonu sağlar. Bu mekanizma, sistemik kan basıncının dengelenmesi ve organ perfüzyonunun sürdürülmesi açısından yaşamsal önemdedir (Zhou et al., 2023). Ayrıca NO, trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu baskılayarak antitrombotik ve antiinflamatuvar bir denge oluşturur (Ćurko-Cofek et al., 2024). Bu yönüyle NO, endotel fonksiyonunun kardiyovasküler korumadaki merkezi aracısıdır.

Vasküler Bariyer ve Geçirgenlik

Endotel tabakası, dolaşım ve dokular arasındaki madde alışverişini kontrol eden seçici bir bariyer görevi görür. Hücreler arası sıkı bağlantılar, plazma proteinleri ve sıvıların kontrollü geçişini sağlar (Barnett et al., 2024). Bu bariyer işlevi, dokuların

ödemden korunması ve metabolik denge için gereklidir. Ayrıca endotel yüzeyinde yer alan glikokaliks hem moleküler filtre hem de mekanik sensör görevi üstlenir. Glikokaliksin bütünlüğü, damar geçirgenliği ve inflamatuvar hücre göçünün düzenlenmesinde kritik rol oynar (Toledo et al., 2025).

Hemostaz ve Antitrombotik Denge

Endotel hücreleri, damar içi pıhtılaşma ve çözülme mekanizmalarını ince bir dengeyle kontrol eder. Sağlıklı endotel, prostasiklin ve NO salgılayarak trombosit aktivasyonunu baskılar, doku plazminojen aktivatörü salınımıyla fibrinolizi destekler. Öte yandan damar hasarı durumunda von Willebrand faktörü ve adezyon molekülleri salgılayarak hemostatik yanıtı başlatılmasını sağlar (Li & Zhang, 2023). Bu çift yönlü işlev, damar bütünlüğü ile akışkanlığın aynı anda korunmasına hizmet eder.

İnflamasyonun Düzenlenmesi

Endotel, immün sistemin de önemli bir aktörüdür. İnflamatuvar uyaranlara yanıt olarak hücre yüzeyinde ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini eksprese ederek lökositlerin damar dışına göçünü kolaylaştırır (Yang et al., 2024). Fizyolojik koşullarda bu moleküllerin düşük düzeyde tutulması, gereksiz inflamatuvar yanıtların önlenmesini sağlar. Böylece endotel, immün homeostazın sürdürülmesinde dengeleyici bir rol oynar.

Mekanik Kuvvetlere Yanıt ve Glikokaliks

Endotel hücreleri, hemodinamik kuvvetlere duyarlı sensörlerdir. Kan akışının oluşturduğu shear stress, eNOS aktivasyonu, iyon kanal regülasyonu ve sitoskeletal yeniden düzenlenmeyi tetikler (Vittum et al., 2024). Bu mekanotransdüksiyon sayesinde damar yapısı sürekli olarak hemodinamik koşullara uyulanır. Glikokaliks tabakası, bu sürecin

merkezinde yer alır; shear stress'i algılar ve biyokimyasal sinyallere dönüştürerek damar sağlığının korunmasına katkı sağlar (Ćurko-Cofek et al., 2024).

Organ-Özgöl Endotel Heterojenliği

Tek hücre omik teknolojiler, farklı organlardaki endotel hücrelerinin birbirinden farklı gen ekspresyon profilleri ve fonksiyonlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Beyin, akciğer, böbrek ve karaciğer endoteli; metabolik ihtiyaçlara ve mikroçevresel koşullara göre özelleşmiş görevler üstlenir (J. Zhong et al., 2025). Bu çeşitlilik, endotelin yalnızca vasküler değil, organ düzeyinde de homeostatik bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Endotel hücreleri, basit bir hücre tabakası olmanın ötesinde, yaşamın devamlılığını sağlayan çok boyutlu bir düzenleyici sistemdir. NO üretiminden immün dengeye, hemostazdan metabolik uyuma kadar uzanan işlevleri, bu hücreleri kardiyovasküler sağlık için vazgeçilmez kılar. Bu nedenle, endotelin fizyolojik rollerinin anlaşılması, yalnızca temel bilimsel bilgi için değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonuna yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için de kritik önemdedir.

Endotel Disfonksiyonunun Mekanizmaları

Endotel disfonksiyonu, sağlıklı endotelin temel görevlerini yerine getirememesiyle ortaya çıkan ve pek çok kardiyovasküler hastalığın başlangıcında rol oynayan bir süreçtir. Normalde damar tonusu, antitrombotik denge, inflamasyonun kontrolü ve damar geçirgenliği gibi yaşamsal işlevleri düzenleyen endotel, çeşitli stres faktörleri karşısında bu yeteneklerini kaybeder. Ortaya çıkan işlev bozukluğu, aterosklerozdan hipertansiyona, diyabetten tromboembolik hastalıklara kadar çok geniş bir klinik yelpazede etkili olmaktadır (Grego et al., 2025).

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Endotel disfonksiyonunun merkezinde oksidatif stres yer alır. NADPH oksidaz aktivasyonu, mitokondriyal kaçak elektronlar ve ksantin oksidaz gibi enzimatik kaynaklardan üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), endotel hücrelerinde hasara yol açar (Wang & He, 2024). ROS birikimi, nitrik oksit (NO) ile birleşerek peroksinitrit (ONOO^-) oluşturur ve NO'nun biyolojik yararlanımını azaltır. Bu durum damar gevşemesini bozar, vazokonstriksiyonu artırır ve hipertansiyona zemin hazırlar (Carlström et al., 2024).

eNOS Ayırma

Normalde eNOS enzimi L-argininden NO üretirken, kofaktör BH_4 eksikliği veya asimetrik dimetilarginin (ADMA) birikimi gibi koşullarda “eNOS uncoupling” adı verilen durum ortaya çıkar. Bu süreçte eNOS, NO yerine süperoksit üretir ve ROS'un yeni bir kaynağı haline gelir (Janaszak-Jasiecka et al., 2023). Böylece oksidatif stres kısır bir döngüye girer ve endotel fonksiyonları daha da bozulur.

İnflamasyon ve Adezyon Molekülleri

Endotel disfonksiyonu sırasında inflamatuvar yollar belirgin şekilde aktive olur. NF- κ B ve MAPK gibi transkripsiyon faktörlerinin uyarılması, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-6) salınımına yol açar. Aynı zamanda ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar, bu da lökositlerin endotele yapışarak damar dışına göçünü kolaylaştırır (Kaur et al., 2022). Sonuçta kronik inflamatuvar süreç, aterosklerozun ilerlemesine ve damar duvarında yapısal hasara neden olur (J. Zhong et al., 2025).

Endoplazmik Retikulum Stresi ve Hücre Ölümü

Endotel hücrelerinde proteinlerin yanlış katlanması, endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açar. Bu durumda aktive olan “unfolded protein response (UPR)” başlangıçta hücreyi korumaya çalışsa da uzun süreli aktivasyonda apoptotik mekanizmaları tetikler (Wang & He, 2024). ER stresine bağlı hücre ölümü, damar bütünlüğünü bozar, geçirgenliği artırır ve inflamatuvar süreci derinleştirir.

Mekanik Kuvvetler ve Shear Stress

Endotel hücreleri hemodinamik kuvvetlere duyarlıdır. Düzenli laminar shear stress, eNOS aktivasyonu ve antiinflamatuvar yanıtlarla koruyucu etki gösterirken; düzensiz veya türbülanslı akımlar, NF- κ B aktivasyonunu artırarak inflamatuvar süreci destekler (Souilhol et al., 2020). Bu nedenle aterosklerotik plakların genellikle damar bifurkasyonları gibi türbülanslı akım bölgelerinde geliştiği bilinmektedir.

Trombosit-Endotel Etkileşimleri

Sağlıklı endotelde prostasiklin ve NO salgısı trombosit aktivasyonunu baskılamak, disfonksiyonel endotel bu koruyucu sinyalleri kaybeder. Bunun yerine von Willebrand faktörü ve P-selektin gibi prokoagülan moleküller salgılanır (Li & Zhang, 2023). Bu değişim, trombositlerin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır, tromboz riskini artırır ve inflamatuvar süreci pekiştirir (Hamilos et al., 2018).

Metabolik ve Lipid Stresi

Dislipidemi ve okside LDL (oxLDL), endotelial hücrelere doğrudan toksik etki gösterir. oxLDL, NADPH oksidaz gibi ROS üretimini tetikler, eNOS aktivitesini baskılar ve inflamatuvar sinyal yollarını harekete geçirir (Jiang et al., 2022). Ayrıca, bağırsak

mikrobiyotasından kaynaklanan metabolitlerden biri olan trimetilamin N-oksit (TMAO), endotelial hücrelerde oksidatif stresi artırarak NO biyoyararlanımını düşürür, inflamatuvar yolları aktive eder ve vasküler disfonksiyonu destekler (Jiang et al., 2022; Leng et al., 2025).

Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, eNOS bozulmaları, inflamatuvar yolların aktivasyonu, mekanik uyumsuzluk, trombosit etkileşimleri ve metabolik faktörlerin birbirini besleyen kısır döngüleri ile şekillenir. Bu mekanizmaların anlaşılması, sadece temel bilim için değil, aynı zamanda yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için de kritik öneme sahiptir. Özellikle çok yönlü etki gösteren bileşiklerin örneğin sentetik flavonoidlerin, bu süreçlere müdahale edebilme potansiyeli, gelecekteki araştırmaların odak noktalarından biridir.

Flavonoidlerin Biyolojik Önemi

Flavonoidler, bitkisel kökenli polifenolik bileşikler olup, doğada geniş bir dağılıma sahiptir ve insan beslenmesinde en yaygın biyoflavonoid gruplarını oluştururlar. Çeşitli meyve, sebze, tahıl ve içeceklerde bulunmaları nedeniyle günlük yaşamda düzenli olarak alınırlar. Flavonoidler yalnızca bitkilerde renk, tat ve çevresel streslere karşı savunma gibi roller üstlenmekle kalmaz; aynı zamanda insan sağlığı üzerinde de güçlü biyolojik etkiler gösterirler (Chen et al., 2023; Ramesh et al., 2021). Özellikle kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik hastalıklarda koruyucu mekanizmaları sayesinde farmakolojik açıdan dikkat çekici doğal ürünler arasında yer alırlar.

Doğal Flavonoidlerin Sınıflandırılması

Flavonoidler, ortak bir karbon iskeleti (C6 –C3 –C6) taşıyan polifenolik bileşiklerdir. Bu temel yapı üzerinde meydana gelen hidroksilasyon, metilasyon, glikozilasyon ve polimerizasyon gibi

yapısal farklılıklar, flavonoidleri birçok alt sınıfa ayırır. Başlıca gruplar arasında flavonlar, flavanonlar, flavonoller, izoflavonlar, antosiyanidinler ve flavanoller (kateşinler) yer almaktadır (Chen et al., 2023). Örneğin, quercetin ve kaempferol flavonolleri, luteolin ve apigenin flavonları, naringenin flavanonları, genistein izoflavonları, kateşin flavanolleri ve siyanidin antosiyanidinleri temsil eden başlıca bileşiklerdir (Zhuang et al., 2023). Bu geniş çeşitlilik, flavonoidlerin hem biyolojik etkinliklerini hem de farmakokinetik özelliklerini belirlemektedir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Flavonoidlerin en yoğun araştırıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sağlıktır. Geniş bir literatür, flavonoidlerin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde damar sağlığını koruduğunu ortaya koymuştur (Ciumărnean et al., 2020). Özellikle endotel fonksiyonlarını iyileştirmeleri, nitrik oksit (NO) üretimini artırmaları ve reaktif oksijen türlerini temizlemeleri kardiyoprotektif etkilerinin temelini oluşturur. Quercetin gibi flavonoller, eNOS aktivasyonunu artırarak vazodilatasyonu kolaylaştırırken; epikateşin gibi flavanoller, oksidatif stresin neden olduğu endotel disfonksiyonunu sınırlar (Liu et al., 2024).

Ayrıca flavonoidlerin trombosit fonksiyonlarını düzenleyerek antitrombotik etki sağladığı, lipid profilini iyileştirdiği ve LDL oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (Hasnat et al., 2024). Bu etkiler, aterosklerozun önlenmesinde ve kardiyovasküler olayların riskini azaltmada önemli mekanizmalar sunmaktadır. Flavonoidlerin düzenli tüketiminin koroner kalp hastalığı, inme ve hipertansiyon riskini azalttığına dair klinik gözlemler de mevcuttur. Dolayısıyla flavonoidler, kardiyovasküler sistem üzerinde çok yönlü ve tamamlayıcı koruyucu roller üstlenir.

Biyoyararlanım, Metabolizma ve Eliminasyon

Flavonoidlerin geniş biyolojik etkilerine rağmen klinik uygulamadaki en büyük kısıtlayıcı faktörlerinden biri farmakokinetik yetersizlikleridir. Doğal flavonoidlerin çoğu oral alım sonrasında sınırlı biyoyararlanıma sahiptir. Bunun başlıca nedenleri arasında düşük çözünürlük, bağırsakta zayıf emilim, hızlı metabolik dönüşüm ve plazmadan hızlı eliminasyon yer alır (Ciumărnean et al., 2020; Panche et al., 2016).

Flavonoidlerin bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimleri de farmakokinetik süreçte kritik rol oynar. Özellikle bağırsakta gerçekleşen glikozidaz ve oksidaz aktiviteleri, flavonoidlerin yapısını değiştirerek biyolojik yararlanımlarını azaltabilir. Bununla birlikte mikrobiyota kaynaklı metabolitler (örneğin fenolik asitler) bazı durumlarda orijinal flavonoidlerden daha güçlü biyolojik aktivite gösterebilir (Mansour et al., 2024).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, flavonoidlerin farmakokinetik kısıtlılıklarını aşmak için yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin (nanopartiküller, lipozomlar) ve sentetik türevlerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu sayede biyoyararlanımın artırılması, metabolik stabilitenin sağlanması ve hedef dokuya özgü etkinin güçlendirilmesi hedeflenmektedir.

Sentetik Flavonoidler

Doğal flavonoidler, antioksidan ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir. Ancak düşük çözünürlük, sınırlı biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve plazmadan çabuk eliminasyon gibi farmakokinetik engeller, bu moleküllerin klinik uygulamalara geçişini zorlaştırmaktadır (Ciumărnean et al., 2020; Panche et al., 2016). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası tarafından kolayca metabolize edilmeleri biyolojik etkinliklerini azaltmaktadır (Hu et al., 2025). Bu nedenlerle son yıllarda, doğal flavonoidlerin yapısal temelleri esas

alınarak daha stabil, etkili ve farmakolojik açıdan avantajlı sentetik flavonoid türevleri geliştirilmiştir (Taldaev et al., 2025).

Kimyasal ve Farmakokinetik Avantajlar

Sentetik flavonoidler, doğal flavonoidlerin çekirdek yapısını koruyarak farmakokinetik engelleri aşmak amacıyla çeşitli kimyasal modifikasyonlarla tasarlanır. Bu yapısal değişiklikler sayesinde:

- **Çözünürlük ve biyoyararlanım iyileştirilir:** Hidrofilik veya lipofilik grupların eklenmesiyle bağırsak emilimi artırılabilir (Hu et al., 2025).
- **Metabolik stabilite sağlanır:** Faz I ve Faz II metabolizmasına dirençli türevler, plazmada daha uzun süre aktif kalır (Sajid et al., 2021).
- **Hedef özgüllüğü artırılır:** Moleküler dizayn yoluyla belirli enzim veya reseptörlere seçici bağlanma sağlanabilir (Nath et al., 2025).
- **Yeni biyolojik aktiviteler kazandırılır:** Bazı sentetik türevler yalnızca antioksidan değil, aynı zamanda iyon kanal modülatörü ya da inflamatuvar yolak inhibitörü olarak da etki gösterebilmektedir (Taldaev et al., 2025).

Örneğin, hidrosmin adlı yarı-sentetik flavonoid, diyabetik sıçan modellerinde endotel fonksiyonunu iyileştirmiş, eNOS fosforilasyonunu artırarak NO üretimini desteklemiş ve vasküler inflamasyonu baskılamıştır (Jiménez-Castilla et al., 2022). Ayrıca, bazı sentetik flavonoid dimerlerinin trombosit fonksiyonlarını düzenleyerek antitrombotik potansiyel sergilediği bildirilmiştir (Pereira et al., 2025; Vallance et al., 2019).

Doğal Flavonoidlerden Farklılıkları

Doğal flavonoidler pleiotropik etkilere sahip çok hedefli moleküller iken, sentetik türevler belirli biyolojik yollar için

optimize edilebilmektedir. Bu farklılık, klinik uygulamalarda daha öngörülebilir ve güçlü farmakolojik sonuçlar elde edilmesini sağlar (Li & Zhang, 2023). Sentetik flavonoidlerin moleküler tasarımında yapılan küçük değişiklikler, onların yalnızca antioksidan kapasitelerini değil, aynı zamanda antiinflamatuvar, antitrombotik ve hücrel sinyal düzenleyici özelliklerini de güçlendirmektedir (J. Zhong et al., 2025).

Son yıllarda özellikle flavonoid dimerleri ve yeni nesil yapay türevler hem vasküler fonksiyonları korumak hem de farmakokinetik sınırlılıkları aşmak için araştırılmaktadır (Taldae et al., 2025; Vallance et al., 2019). Bu gelişmeler, sentetik flavonoidlerin modern farmakolojide yalnızca doğal ürünlerin analogları değil, aynı zamanda yenilikçi terapötik ajanlar olarak da konumlandırılmasına katkı sağlamaktadır.

Sentetik flavonoidler, doğal öncüllerine kıyasla daha uzun yarılanma ömrü, daha yüksek biyoyararlanım, metabolik stabilite ve hedef özgüllüğü gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır. Yapısal modifikasyonlar sayesinde yalnızca doğal flavonoidlerin sınırlılıkları aşılmakla kalmamış, aynı zamanda yeni terapötik fırsatlar da ortaya çıkmıştır. Bu nedenle sentetik flavonoidler, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde giderek daha önemli bir araştırma alanı haline gelmektedir.

Sentetik Flavonoidlerin Etki Mekanizmaları

Sentetik flavonoidler, doğal flavonoidlerin avantajlarını korurken sınırlılıklarını aşmak üzere yapılandırıldıkları için, etki mekanizmaları da daha optimize edilmiş ve bazen farklıdır.

Antioksidan Etki ve ROS Baskılanması

Sentetik flavonoidler, reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek oksidatif stresi azaltabilir. Bu etki, fenolik hidroksil gruplarının elektron verme kabiliyetiyle radikal tutucu

özelliklerinden kaynaklanır (Dou et al., 2024). Hidrosmin gibi bir sentetik flavonoid, diyabetik modellerde ROS belirteçlerini aşağı çekerken eNOS aktivitesini artırmıştır (Jiménez-Castilla et al., 2022). Natural flavonoidlerin de benzer etkileri olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir (C. Zhong et al., 2025).

NO Yolu Aktivasyonu / eNOS Modülasyonu

Sentetik flavonoidler, NO üretimini ve biyoyararlanımını artıracak şekilde eNOS'u uyaran yolları teşvik eder. Örneğin hidrosmin, endotel hücrelerinde eNOS fosforilasyonunu artırarak NO sentezini destekler (Jiménez-Castilla et al., 2022). Bu sayede damar gevşemesi ve vazodilatasyon kapasitesi iyileştirilir. Flavonoidlerin eNOS sinyalini destekleme etkisi, literatürde doğal bileşiklerde de yaygın biçimde rastlanan bir mekanizmadır (Li & Zhang, 2023).

İnflamatuvar Yolakların İnhibisyonu

Sentetik flavonoidler, NF- κ B, MAPK gibi inflamatuvar sinyal yollarını baskılayabilir. Bu sayede proinflamatuvar sitokin üretimi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ve adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ekspresyonu azalır (Al-Khayri et al., 2022). Örneğin quercetin ve kaempferol gibi flavonoid yapılarının COX-2 enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir; benzer strateji sentetik türevlerde optimize edilebilir (Nath et al., 2025).

İyon Kanalları ve Membran Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, flavonoidlerin yalnızca antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerle sınırlı kalmayıp iyon kanalları üzerinden de endotel fonksiyonlarını düzenleyebildiğini göstermektedir. Özellikle volume-regulated anion channels (VRAC), hücre hacmi kontrolü, iyon homeostazı ve proliferasyon süreçlerinde kritik rol oynar. Doğal ve sentetik flavonoidlerin VRAC kanallarını inhibe ederek endotelial hücre proliferasyonunu

baskıladığı ve membran potansiyelinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Bu mekanizma, hücre içi iyon dengesine müdahale ederek inflamasyon, apoptoz ve vasküler yeniden şekillenme süreçlerini de etkileyebilir. Nitekim son bibliyometrik analizler, VRAC araştırmalarında flavonoidlerin giderek daha fazla öne çıkan bir farmakolojik hedef haline geldiğini ortaya koymaktadır (Liu et al., 2023).

Apoptoz Yönetimi ve Hücresel Koruma

Sentetik flavonoidler, endotel hücrelerinde aşırı oksidatif stres altında apoptoz yolaklarını baskılayabilir; antioksidan ve sinyal düzenleyici etkileriyle mitokondriyal stabiliteyi koruyup hücre sağkalımını destekler. Örneğin, 2',4',7-trihidroksiflavanon adlı sentetik türev H_2O_2 -indüklü endotelial apoptozu belirgin biçimde engellemiştir; flavonoid türevlerinin antioksidan/enzim inhibitörü profili de bu sitoprotektif etkiye zemin oluşturur. Ayrıca, bazı doğal ve sentetik flavonoidlerin VRAC inhibisyonu, hücresel iyon dengesi ve proliferasyon üzerinde etki ederek stres koşullarında endotel bütünlüğünü destekleyebilir (Choi et al., 2004; Kicinska & Jarmuszkiewicz, 2020; Nath et al., 2025).

Antitrombotik / Trombosit Modülasyonu

Endotelin antitrombotik etkisini desteklemek amacıyla, bazı sentetik flavonoidler trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Hem NO üretimini artırarak hem de trombosit adezyon/(agregasyon) sinyallerini azaltarak damar içinde pıhtı oluşumunu sınırlar (Ciumărnean et al., 2020). Bu etkiler özellikle kardiyovasküler terapötik hedeflerde önem kazanır.

Deneysel ve Klinik Bulgular

İn vitro bulgular (endotel hücresi modelleri)

- **NO biyoyararlanımı ve anti-apoptotik etki:** H₂O₂ ile indüklenen stres altında sentetik bir flavonoid türevi (2',4',7-trihidroksiflavanon), insan endotel hücrelerinde (HUVEC) apoptozu anlamlı biçimde baskılayarak mitokondriyal hasarı önledi; bu, flavonoid çekirdeğinin antioksidan ve hücre-koruyucu potansiyelini doğrudan gösterir (Choi et al., 2004).
- **İyon kanalı/membran hedefleri:** Doğal ve sentetik flavonoidlerin VRAC (LRRC8) akımlarını inhibe ettiği ve HUVEC/EC proliferasyonunu azalttığı deneylerle gösterildi; bu hat üzerinden iyon homeostazı ve anjiyogenez düzenlenebiliyor (Xue et al., 2018).

Hayvan modelleri (in vivo)

- **Hidrosmine (yarı-sentetik flavonoid):** Diyabetik (db/db) farelerde aort ve mezenterik arterlerde endotel disfonksiyonunu iyileştirdi, fenilefrine kasılma yanıtını azalttı, eNOS fosforilasyonunu ve NO üretimini artırdı; endotel hücrelerinde inflamatuvar/oksidan gen ekspresyonunu aşağı çekti. Bu, endotel-hedefli fonksiyonel ve moleküler geri kazanımı bir arada gösteren güçlü bir preklinik kanıttır (Jiménez-Castilla et al., 2022).
- **Oksidatif stres ekseni:** Diyabette oksidatif stres NO biyoyararlanımını düşürerek endotel disfonksiyonunu tetikler; flavonoid-türevlerinin antioksidan etkileri bu patikaya rasyonel müdahale imkânı verir (An et al., 2023).

Klinik veriler

- **Mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (MPFF: diosmin ağırlıklı):** Randomize/karşılaştırmalı çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, venöz hemodinamik ölçütlerde (reflü, venöz dolum/zaman indeksleri), ödem, ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde iyileşmeler göstermiştir. Bunlar doğrudan “endotel FMD” ölçümü olmasa da mikrosirkülasyon ve kapiller permeabilite üzerinde olumlu etkilerle ilişkilendirilir (Lurie & Branisteanu, 2023).
- **Düşük doz diosmin RCT’si (8 hafta, plasebo kontrollü):** Semptom ve yaşam kalitesi iyileşmesi bildirdi; klinik uçlar venöz hastalığa özgü olsa da endotel-mikrosirkülasyon aksına binen sonuçlardır (Serra et al., 2021).
- **O-(β -hidroksietil)rutozitler (Venoruton/oxerutinler):** Prospektif çalışmalar, dolaşımdaki endotel hücrelerinde azalma (endotel hasarı/aktivasyonunun biyobelirteci) ve mikropenfüzyon/venöz tonus iyileşmelerine işaret etmiştir; endotel bütünlüğü açısından dolaylı klinik kanıt sağlar (Cesarone et al., 2006).

Klinik çalışmalarda “endotel fonksiyonu” çoğu zaman akım aracılı dilatasyon (FMD) ile izlenir. FMD, brakiyal arterde ultrason ile non-invaziv ve seri takip için uygundur; referans aralıklar/standardizasyon güncellenmiştir. Flavonoid-temelli klinik çalışmaların bir kısmı FMD yerine hemodinamik/mikrosirkülasyon veya semptom skorlarını rapor eder; bu yüzden FMD-temelli doğrudan kanıt sınırlıdır (Ahn et al., 2024).

Preklinik düzeyde sentetik/yarı-sentetik flavonoidler (özellikle hidrosmin) endotel fonksiyonunu NO yolu, anti-inflamatuvar/anti-oksidan etkiler ve kısmen VRAC modülasyonu üzerinden iyileştirir. Klinik tarafta MPFF/oxerutinler venöz

mikrosirkülasyon ve hemodinamik çıktıları iyileştirir; ancak FMD ile doğrulanmış, hedefe-özü endotel sonlanımları için yeni nesil sentetik flavonoid türevlerinde daha çok randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (Jiménez-Castilla et al., 2022).

Tartışma

Sentetik flavonoidler, endotel disfonksiyonunun çok faktörlü patogeneğine müdahale edebilecek farmakolojik adaylar olarak son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Doğal flavonoidlerin antioksidan, anti-inflamatuvar ve antitrombotik özellikleri uzun zamandır bilinmektedir, ancak düşük biyoyararlanım ve hızlı eliminasyon bu etkinin klinik kullanıma taşınmasını zorlaştırmaktadır (Hu et al., 2025). Bu bağlamda, yapısal modifikasyonlarla tasarlanan sentetik türevlerin daha yüksek farmakokinetik stabilite ve hedef özgülük sağlaması, endotel disfonksiyonun önlenmesi ve tedavisinde yeni perspektifler sunmaktadır (Nath et al., 2025).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, sentetik flavonoidlerin endotel fonksiyonunu farklı mekanizmalar üzerinden düzenlediğini göstermektedir. Örneğin, hidrosminin diyabetik sıçanlarda eNOS fosforilasyonunu artırarak nitrik oksit biyoyararlanımını güçlendirdiği ve vasküler inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Jiménez-Castilla et al., 2022). Benzer şekilde, diosmin ve türevlerinin oksidatif stres belirteçlerini düşürdüğü, damar gevşemesini desteklediği ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Taldaev et al., 2025). Bu veriler, sentetik flavonoidlerin endotel fonksiyonunu yalnızca antioksidan aktivite yoluyla değil, aynı zamanda sinyal yollarını modüle ederek de iyileştirdiğini ortaya koymaktadır.

Mekanistik düzeyde, sentetik flavonoidlerin yalnızca klasik antioksidan etkilere değil, aynı zamanda iyon kanalları ve hücre içi sinyal ağlarına da etki ettiğini gösterilmiştir. Flavonoidlerin VRAC

kanallarını inhibe ederek hücre proliferasyonu ve iyon homeostazını düzenlediğini rapor edilmiştir (Liu & Stauber, 2019). Ayrıca, bazı sentetik türevlerin mitokondriyal membran potansiyelini stabilize ederek apoptoz yollarını baskıladığını ve endotel hücre sağkalımını desteklediği ortaya koyulmuştur (Dou et al., 2024). Bu bulgular, sentetik flavonoidlerin endotel disfonksiyonunu çok yönlü mekanizmalar üzerinden hedeflediğini doğrulamaktadır.

Mevcut bulgular, sentetik flavonoidlerin endotel fonksiyonu üzerine umut verici etkilerini ortaya koymakla birlikte, klinik düzeyde kanıtlar hâlâ sınırlıdır. Çalışmaların çoğu kısa süreli veya küçük ölçekli olup, uzun dönem güvenlik ve doz optimizasyonu gibi kritik parametreler yetersizdir. Ayrıca, farklı sentetik türevler arasında biyoyararlanım ve metabolik stabilite bakımından büyük farklılıklar bulunmakta, bu da klinik uygulamaları sınırlamaktadır (Hu et al., 2025). Gelecek araştırmaların, nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemlerle biyoyararlanımın artırılması, kombinasyon tedavilerinde kullanımı ve spesifik endotel biyobelirteçleri üzerinden etkinlik değerlendirmesi üzerine yoğunlaşması gerekmektedir (Sajid et al., 2021).

Sonuç

Bu çalışma, sentetik flavonoidlerin endotel disfonksiyonu üzerinde çok hedefli ve tamamlayıcı etki profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Preklinik düzeyde; oksidatif stresin baskılanması, eNOS aktivasyonu ve NO biyoyararlanımının artırılması, NF- κ B/MAPK başta olmak üzere inflamatuvar yolların modülasyonu, iyon kanalı (özellikle VRAC) düzeyinde düzenleme ve trombosit-endotel etkileşimlerinin dengelenmesi, gözlenen başlıca mekanizmalardır. Hidrosmin gibi yarı-sentetik temsilcilerin deneysel modellerde endotel fonksiyonunu ve damar bütünlüğünü iyileştirmesi, bu kimyasal sınıfın endotel-hedefli farmakoterapi için rasyonel bir zemin sunduğunu göstermektedir.

Klinik tarafta mevcut kanıtlar ağırlıkla venöz yetmezlik ve mikrosirkülasyon odaklı olup, semptomatik ve hemodinamik iyileşmeler bildirilmiştir. Bununla birlikte, ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabetik vaskülopati gibi majör kardiyometabolik tablolarda endotel fonksiyonunu doğrudan değerlendiren, akım aracılı dilatasyon (FMD) gibi standart sonlanımları kullanan yüksek kaliteli randomize çalışmalar sınırlıdır. Dolayısıyla sentetik flavonoidlerin kardiyovasküler risk azaltımındaki yerini tanımlamak için daha güçlü, uzun süreli ve iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Farmakokinetik açıdan bakıldığında, sentetik tasarımın sunduğu çözünürlük, metabolik stabilite ve hedefe özgüllük avantajları, doğal öncüllerin klinik kullanımındaki başlıca kısıtları aşma potansiyeli taşımaktadır. Yine de moleküller arası biyoyararlanım heterojenliği, olası ilaç-ilaç etkileşimleri ve güvenlik (özellikle uzun dönem ve yüksek doz maruziyetlerinde) titizlikle karakterize edilmelidir. Bu bağlamda, nanotaşıyıcılar, pro-ilaç yaklaşımları ve dimer/hibrit tasarımlar gibi farmasötik teknolojiler, hedef dokuya yönelim ve doz ekonomisi sağlayarak klinik etkinliği artırabilir.

Önümüzdeki dönemde araştırma gündeminin, farklı sentetik çekirdeklerin yapı-aktivite ilişkilerinin (SAR) sistematik olarak çözülmesine, biyobelirteç temelli hasta seçiminin geliştirilmesine (örneğin dolaşımdaki endotel hücreleri, endotel kaynaklı mikroveziküller ve NO metabolitleri), mekanistik sonlanımların (akım aracılı dilatasyon, endotel bağımlı vazodilatasyon ve omik tabanlı yolak imzaları) erken faz çalışmalara entegrasyonuna odaklanması beklenmektedir. Bununla birlikte, standart bakıma eklenen kombinasyon stratejilerinin (statinler, RAAS inhibitörleri, antiplatelet ajanlar) etkinlik açısından test edilmesi, uzun dönem güvenlik profillerinin belirlenmesi ve doz-yanıt optimizasyonunun yapılması da kritik öncelikler arasında yer almaktadır. Bu

yönelimler, sentetik flavonoidlerin endotel disfonksiyonuna yönelik farmakoterapötik potansiyelini daha iyi anlamamıza ve klinik uygulamalara daha güvenli bir şekilde aktarabilmemize katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, sentetik flavonoidler, endotel disfonksiyonunun çok bileşenli patobiyolojisine aynı anda müdahale edebilen, çeşitli klinik endikasyonlara (aterosklerotik risk yönetimi, diyabetik mikrovaskülopati, venöz hastalıklar vb.) uyarlanabilir umut verici adaylardır. Temel bilim ve preklinik veriler güçlüdür; şimdi öncelik, standartlaştırılmış klinik metodoloji ile etkililik ve güvenliliği teyit ederek bu molekülleri klinik pratiğe rasyonel ve güvenli biçimde taşımaktır. Bu çizgide ilerleyen çalışmalar, sentetik flavonoidlerin kardiyovasküler koruma yelpazesindeki yerini netleştirecek ve kişiselleştirilmiş damar sağlığı yaklaşımlarına kapı aralayacaktır.

Kaynakça

Ahn, Y., Aung, N., & Ahn, H.-S. (2024). A Comprehensive Review of Clinical Studies Applying Flow-Mediated Dilation. *Diagnostics*, 14(22), 2499.

Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9), 2901.

An, Y., Xu, B.-t., Wan, S.-r., Ma, X.-m., Long, Y., Xu, Y., & Jiang, Z.-z. (2023). The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovascular diabetology*, 22(1), 237.

Barnett, S. N., Cujba, A.-M., Yang, L., Maceiras, A. R., Li, S., Kedlian, V. R., Pett, J. P., Polanski, K., Miranda, A. M., & Xu, C. (2024). An organotypic atlas of human vascular cells. *Nature Medicine*, 30(12), 3468-3481.

Carlström, M., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (2024). Nitric oxide signaling and regulation in the cardiovascular system: Recent advances. *Pharmacological Reviews*, 76(6), 1038-1062.

Cesarone, M. R., Belcaro, G., Pellegrini, L., Ledda, A., Vinciguerra, G., Ricci, A., Gizzi, G., Ippolito, E., Fano, F., & Dugall, M. (2006). Circulating endothelial cells in venous blood as a marker of endothelial damage in chronic venous insufficiency: improvement with venoruton. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 11(1), 93-99.

Chen, S., Wang, X., Cheng, Y., Gao, H., & Chen, X. (2023). A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids. *Molecules*, 28(13), 4982.

Choi, Y.-J., Lee, M.-K., Lee, Y.-J., Jeong, Y.-J., Yoon Park, J. H., Sung Lim, S., & Kang, Y.-H. (2004). Inhibition of hydrogen

peroxide-induced endothelial apoptosis by 2', 4', 7-trihydroxyflavanone, a flavonoid form. *Journal of Medicinal Food*, 7(4), 408-416.

Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ș. C., Răchișan, A. L., Negrean, V., Perné, M.-G., Donca, V. I., Alexescu, T.-G., & Para, I. (2020). The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. *Molecules*, 25(18), 4320.

Ćurko-Cofek, B., Jenko, M., Taleska Stupica, G., Batičić, L., Krsek, A., Batinac, T., Ljubačev, A., Zdravković, M., Knežević, D., & Šoštarič, M. (2024). The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery—Exploring the Molecular Connections. *International journal of molecular sciences*, 25(20), 10891.

Dou, B., Zhu, Y., Sun, M., Wang, L., Tang, Y., Tian, S., & Wang, F. (2024). Mechanisms of Flavonoids and Their Derivatives in Endothelial Dysfunction Induced by Oxidative Stress in Diabetes. *Molecules*, 29(14), 3265.

Gonzalez, M., Clayton, S., Wauson, E., Christian, D., & Tran, Q.-K. (2025). Promotion of nitric oxide production: mechanisms, strategies, and possibilities. *Frontiers in Physiology*, 16, 1545044.

Grego, A., Fernandes, C., Fonseca, I., Dias-Neto, M., Costa, R., Leite-Moreira, A., Oliveira, S. M., Trindade, F., & Nogueira-Ferreira, R. (2025). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: mechanisms and in vitro models. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1-25.

Hamilos, M., Petousis, S., & Parthenakis, F. (2018). Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(5), 568.

Hasnat, H., Shompa, S. A., Islam, M. M., Alam, S., Richi, F. T., Emon, N. U., Ashrafi, S., Ahmed, N. U., Chowdhury, M. N. R., & Fatema, N. (2024). Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon*, 10(6).

Hu, L., Luo, Y., Yang, J., & Cheng, C. (2025). Botanical flavonoids: efficacy, absorption, metabolism and advanced pharmaceutical technology for improving bioavailability. *Molecules*, 30(5), 1184.

Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J. M., Dobrucki, L. W., & Kalinowski, L. (2023). Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & molecular biology letters*, 28(1), 21.

Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S. M., Sahebkar, A., Little, P. J., Xu, S., Weng, J., & Ge, J. (2022). Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 925923.

Jiménez-Castilla, L., Opazo-Ríos, L., Marin-Royo, G., Orejudo, M., Rodrigues-Diez, R., Ballesteros-Martínez, C., Soto-Catalán, M., Caro-Ordieres, T., Artaiz, I., & Suarez-Cortés, T. (2022). The synthetic flavonoid hidrosmin improves endothelial dysfunction and atherosclerotic lesions in diabetic mice. *Antioxidants*, 11(12), 2499.

Kaur, R., Singh, V., Kumari, P., Singh, R., Chopra, H., & Emran, T. B. (2022). Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. *Annals of medicine and surgery*, 84.

Kicinska, A., & Jarmuszkiewicz, W. (2020). Flavonoids and mitochondria: activation of cytoprotective pathways? *Molecules*, 25(13), 3060.

Leng, X., Wei, X., Wang, J., Yao, X., Zhang, M., Sun, D., Liang, J., Chi, L., & Cheng, Y. (2025). Impacts of intestinal microbiota metabolite trimethylamine N-oxide on cardiovascular disease: a bibliometric analysis. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1491731.

Li, H., & Zhang, Q. (2023). Research progress of flavonoids regulating endothelial function. *Pharmaceuticals*, *16*(9), 1201.

Liu, T., Li, Y., Wang, D., Stauber, T., & Zhao, J. (2023). Trends in volume-regulated anion channel (VRAC) research: visualization and bibliometric analysis from 2014 to 2022. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1234885.

Liu, T., & Stauber, T. (2019). The volume-regulated anion channel LRRC8/VRAC is dispensable for cell proliferation and migration. *International journal of molecular sciences*, *20*(11), 2663.

Liu, Y., Luo, J., Peng, L., Zhang, Q., Rong, X., Luo, Y., & Li, J. (2024). Flavonoids: Potential therapeutic agents for cardiovascular disease. *Heliyon*, *10*(12).

Lurie, F., & Branisteanu, D. E. (2023). Improving chronic venous disease management with micronised purified flavonoid fraction: new evidence from clinical trials to real life. *Clinical Drug Investigation*, *43*(Suppl 1), 9-13.

Mansour, H., Slika, H., Nasser, S. A., Pintus, G., Khachab, M., Sahebkar, A., & Eid, A. H. (2024). Flavonoids, gut microbiota and cardiovascular disease: Dynamics and interplay. *Pharmacological Research*, *209*, 107452.

Nath, R., Manna, S., Panda, S., Maity, A., Bandyopadhyay, K., Das, A., Khan, S. A., Debnath, B., & Akhtar, M. J. (2025). Flavonoid Based Development of Synthetic Drugs: Chemistry and Biological Activities. *Chemistry & Biodiversity*, *22*(3), e202401899.

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.

Pereira, R., Ribeiro, D., Silva, V. L., & Fernandes, E. (2025). Synthetic flavonoid dimers: Synthesis strategies and biological activities. *European journal of medicinal chemistry*, 291, 117669.

Ramesh, P., Jagadeesan, R., Sekaran, S., Dhanasekaran, A., & Vimalraj, S. (2021). Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling. *Frontiers in endocrinology*, 12, 779638.

Sajid, M., Channakesavula, C. N., Stone, S. R., & Kaur, P. (2021). Synthetic biology towards improved flavonoid pharmacokinetics. *Biomolecules*, 11(5), 754.

Serra, R., Ielapi, N., Bitonti, A., Candido, S., Fregola, S., Gallo, A., Loria, A., Muraca, L., Raimondo, L., & Velcean, L. (2021). Efficacy of a low-dose diosmin therapy on improving symptoms and quality of life in patients with chronic venous disease: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(3), 999.

Souilhol, C., Serbanovic-Canic, J., Fragiadaki, M., Chico, T. J., Ridger, V., Roddie, H., & Evans, P. C. (2020). Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nature Reviews Cardiology*, 17(1), 52-63.

Taldaev, A., Svotin, A. A., Obukhov, S. I., Terekhov, R. P., & Selivanova, I. A. (2025). Modification of biopharmaceutical parameters of flavonoids: a review. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1602967.

Toledo, A. G., Golden, G. J., Cummings, R. D., Malmström, J., & Esko, J. D. (2025). Endothelial glycocalyx turnover in vascular health and disease: rethinking endothelial dysfunction. *Annual review of biochemistry*.

Vallance, T. M., Ravishankar, D., Albadawi, D. A., Osborn, H. M., & Vaiyapuri, S. (2019). Synthetic flavonoids as novel modulators of platelet function and thrombosis. *International journal of molecular sciences*, 20(12), 3106.

Vittum, Z., Cocchiaro, S., & Mensah, S. A. (2024). Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: a review of structure, function, and clinical implications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1371769.

Wang, X., & He, B. (2024). Endothelial dysfunction: Molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm*, 5(8), e651.

Xue, Y., Li, H., Zhang, Y., Han, X., Zhang, G., Li, W., Zhang, H., Lin, Y., Chen, P., & Sun, X. (2018). Natural and synthetic flavonoids, novel blockers of the volume-regulated anion channels, inhibit endothelial cell proliferation. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 470(10), 1473-1483.

Yang, D.-R., Wang, M.-Y., Zhang, C.-L., & Wang, Y. (2024). Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1359255.

Zhong, C., Deng, K., Lang, X., Shan, D., Xie, Y., Pan, W., & Yu, J. (2025). Therapeutic potential of natural flavonoids in atherosclerosis through endothelium-protective mechanisms: An update. *Pharmacology & Therapeutics*, 108864.

Zhong, J., Gao, R.-r., Zhang, X., Yang, J.-x., Liu, Y., Ma, J., & Chen, Q. (2025). Dissecting endothelial cell heterogeneity with new tools. *Cell Regeneration*, 14(1), 10.

Zhou, H. L., Jiang, X. Z., & Ventikos, Y. (2023). Role of blood flow in endothelial functionality: a review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1259280.

Zhuang, W.-B., Li, Y.-H., Shu, X.-C., Pu, Y.-T., Wang, X.-J., Wang, T., & Wang, Z. (2023). The classification, molecular structure and biological biosynthesis of flavonoids, and their roles in biotic and abiotic stresses. *Molecules*, 28(8), 3599.

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN MOLEKÜLER, METABOLİK VE TERAPÖTİK BOYUTLARI

