

# Mikropartiküller, Vasküler Fonksiyon ve Hipertansiyon

## Microparticles, Vascular Function and Hypertension: Translation

Chantal M. BOULANGER<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>INSERM U970, Paris Cardiovascular Research Center - PARCC and  
<sup>b</sup>Université Paris Descartes, UMR-S970, Paris, France

Yazışma Adresi/Correspondence:

Chantal M. BOULANGER  
Paris-Cardiovascular Research Center, INSERM UMR  
970, 56 rue Leblanc, 75373 Paris cedex 15, France  
Chantal.boulanger@inserm.fr

Curr Opin Nephrol Hypertens 19:177–180

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins 1062-4821

**ÖZET Derlemenin amacı:** Hipertansiyonda ve kardiyovasküler hastalıklarda mikropartiküllerin potansiyel rolünü özetlemektir. Mikropartiküller hücre aktivasyonu veya apoptozise cevap olarak membrandan kaynaklanan submikron veziküllerdir. Sağlıklı bireylerin plazmasında farklı sellüler orijinlere sahip mikropartiküller bulunmuştur ve kardiyovasküler hastalığı olan vakalarda dolaşımdaki mikropartikül seviyesi artmaktadır. **Son bulgular:** Son çalışmalar kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde endotel disfonksiyonundaki artışla birlikte plazma mikropartikül havuzunun küçük bir bölümünü yansıtan ve endotel hücrelerinden köken alan mikropartiküllerin dolaşımdaki seviyesinin de arttığını göstermektedir. Bu nedenle endotelial mikropartiküller endotel disfonksiyonu hakkında diğerlerinin yerine geçen bir gösterge olarak ortaya çıkmaktadır ve kardiyovasküler hastalıkları olanlarda majör istenmeyen etkiler açısından potansiyel prognostik değere sahiptir. Buna ilaveten endotelial ve diğer sellüler orijinli mikropartiküller de inflamasyon, vasküler hasar, anjiyogenez ve tromboz durumunda potansiyel biyolojik etki gösteren faktörlerdir. **Özet:** Özet olarak dolaşımdaki endotelial mikropartiküller sadece arteriyal hasar göstergesi olarak değil, aynı zamanda vasküler tamiri başlatan etken olarak da işlev görebilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Endotelial mikropartiküller, prognostik değer, vasküler disfonksiyon

**ABSTRACT Purpose of review:** To summarize the potential role of microparticles in hypertension and in cardiovascular diseases. Microparticles are submicron vesicles shed from the membrane in response to cell activation or apoptosis. Microparticles of different cellular origins are found in the plasma of healthy individuals and their circulating levels augment in patients with cardiovascular diseases. **Recent findings:** Recent studies demonstrate that circulating levels of microparticles originating from endothelial cells, which represent a small fraction of the overall pool of plasma microparticles, augment with increased endothelial dysfunction in patients with cardiovascular diseases. Therefore, endothelial microparticles constitute an emerging surrogate marker of endothelial dysfunction, with potential prognostic value for major adverse events in patients with cardiovascular diseases. In addition, microparticles of endothelial and other cellular origins are also potential biological effectors in inflammation, vascular injury, angiogenesis and thrombosis. **Summary:** In summary, circulating endothelial microparticles may serve not only as an index of arterial damage but also as a trigger of vascular repair.

**Key Words:** Endothelial microparticles, prognostic value, vascular dysfunction

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2010;5(2):64-8

İlk olarak 40 yıl önce 'hücre tozu' olarak tanımlanan mikropartiküllerin, aktivasyon, yaralanma ve/veya apoptozise cevap olarak birçok hücrenin plazma membranından kaynaklanan 1 mm'den küçük çapı olan veziküller olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> İn vivo ortamda mikropartikül oluşumuna neden olan mekanizmalar bilinmemektedir; hücre çıkıntısı ve mikropartikül salınımı ilk olarak trombosit derivesi mikropartiküllerde tanımlanmıştır, an-

cak yakın tarihli in-vitro çalışmalarda endotelial hücrelerden mikropartikül salınımına neden olan çeşitli yollar saptanmaktadır. Mikropartiküller sağlıklı bireylerin plazmasında dolaşır ve atero-trombotik hastalıklarda bu partiküllerin seviyesi artar. Plazmada bulunan mikropartiküller çoğunlukla trombositler, kırmızı küreler, lökositler ve endotelial hücrelerden köken almaktadır. Her ne kadar endotelial orijinli mikropartiküller insan plazmasında en az rastlanan subpopulasyon olarak görünüyorsa da, birçok çalışma vasküler disfonksiyonda biyomarkır olarak potansiyel kullanımlarına işaret ettiğinden son zamanlarda daha fazla ilgi çekmektedirler. Bu inceleme makalesi endotelial orijinli mikropartiküllerin oluşumu ve biyolojik etkileri hakkında son bulguları da özetlemektedir.

### MİKROPARTİKÜL OLUŞUMU

İstirahatteki hücre membranı asimetrik fosfolipid dağılımı ile karakterizedir; fosfatidilkolin ve sfingomiyelin eksternal yüzeyde yer alırken fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin iç bölgede bulunur. İstirahatteki fosfolipid asimetrisi translokaz, floppaz ve skramblazın transmembran enzimatik aktiviteleri ile sağlanır. Hücre aktivasyonu veya apoptozis intrasellüler kalsiyumda hafif artışa neden olur, bu artış transmembranın durağan durumunu etkiler ve fosfatidilserinin eksternalizasyonunu sağlar, ayrıca kalpain gibi sitosolik enzimleri aktive ederek hücre iskeletinin yeniden oluşturulmasına katkıda bulunur. Bu fenomen ekstrasellüler sıvıda membran derivativesi mikropartiküllerin hücre yüzeyinde çıkıntı oluşturması ve dökülmesi ile sonuçlanır.

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), trombin, üremik toksinler, reaktif oksijen türleri veya plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ile in-vitro endotel hücreleri stimülasyonu sonucunda endotelial mikropartikül (EMP) salınımı gözlenmiştir.<sup>2</sup> Endotelial apoptozis EMP salınımı için bir önkoşul değildir. TNF-alfa tarafından indüklenen EMP salınımı p38MAP kinaz yoluyla işlev görmekte iken trombin stimülasyonundan kaynaklanan salınım ROCKII ve TRAIL/TRAIL-R2 yollarının ardarda aktivasyonunu içermektedir.<sup>3-5</sup> İlginç bir şekilde proteomik analiz EMP dökülmesine neden olan stimulusun mikropartiküllerde bulunan proteinlerin

kalitesi ve miktarını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.<sup>6\*</sup> Ayrıca, endotelial nitrik oksid sentaz 'uncoupling'in EMP üretimini artırdığı görülmekte ve EMP ile nitrik okside bağımlı endotelial disfonksiyon arasındaki olası karşılıklı ilişkiyi vurgulamaktadır.<sup>7,8</sup> Her ne kadar endotelial hücrelerde in-vivo mikropartikül oluşumuna neden olan kesin mekanizmalar bilinmese de, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda fizyolojik akım stresinin dolaşımdaki EMP seviyesinin artmasına neden olduğu gözlemlendiğinden<sup>9</sup> endotelin canlılığına yardım eden fizyolojik akım stresi endotelial vezikülasyonu etkileyebileceği bu nedenle EMP salınımını sınırlayabileceği görülmektedir. Bu olası akım stresi etkisi, yüksek akım stresi altında trombositlerde mikropartikül oluşumunun arttığını gösteren eski bilgilerle bir şekilde çelişmektedir.<sup>10</sup>

Kırmızı küreler çekirdeksiz olup mitokondri içermeseler de apoptozise benzeyen hızlı bir kendi kendini yıkma sürecine girebilirler ve mikropartikül salgılayabilirler.<sup>11</sup> Hem plazmada hem de ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda kırmızı küre derivativesi mikropartiküller saptanmıştır.<sup>12,13</sup> Düşük-densiteli agrege lipoprotein alımı, FasL aktivasyonu veya akım şartlarına maruziyet sonrasında düz kas hücrelerinden prokoagülan mikropartikül salınımı gözlenmiştir.<sup>14-16</sup> Eğer mevcutsa dolaşımdaki düz kas orijinli mikropartiküller muhtemelen plazmada saptanan mevcut seviyenin altındadır, fakat ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda tespit edilmişlerdir.<sup>13</sup>

### MİKROPARTİKÜLÜN VASKÜLER HÜCRE ÜZERİNDEKİ BİYOLOJİK ETKİLERİ

Mikropartikülün biyolojik etkileri mikropartikülün lipid ve protein fraksiyonları tarafından yürütülebilir. Trombosit mikropartiküllerinde bulunan biyoaktif lipidler araşidonik asit salınımı sonrasında trombosit hücreleri veya endotelial hücrelerin transsellüler aktivasyonuna katkıda bulunabilir.<sup>17</sup> Mikropartiküller, endotel hücrelerine yönelik adezyon molekülleri kemokinlerin transferi yoluyla monosit makrofaj adezyonunda artışa neden olarak hedef hücre cevabına müdahale etme yeteneğine de sahiptirler.<sup>18</sup> Buna ilaveten trombosit mikropartikülleri, mikropartikül endositozunu

takiben monosit aktivasyonunu uzak tutma kabiliyetine sahip fonksiyonel transkripsiyon faktörlerine ev sahipliği yapmaktadır.<sup>19</sup> Trombosit mikropartikülleri Flt-1 gibi membran reseptörlerini de barındırmaktadır.<sup>20</sup> Trombosit mikropartikülleri anjiyogenezi stimule etmektedir,<sup>21</sup> fakat preeklampitik kadınlarda gözlenen yüksek plazma seviyelerine sahip Flt-1+ platelet mikropartiküllerinin in-vivo anjiyogenezisi etkileyip etkilemediği henüz saptanmamıştır. Ayrıca trombosit mikropartikülleri endotelial araşidonik asidi tromboksan A2'ye metabolize ederek vasküler tonusta artışa neden olduğundan metabolik olarak aktiftir.<sup>22</sup> Buna ilaveten kardiyovasküler hastalıkları olan hastalardan izolen edilen dolaşımdaki mikropartiküller izole arterlerde endotele bağlı relaksasyonu bozmaktadır.<sup>12,23-25</sup> Dolaşımdaki EMPler muhtemelen oksijen serbest radikal formasyonunun aktivasyonunu takiben,<sup>12</sup> bir dereceye kadar endotel disfonksiyonuna neden olabilir.<sup>26</sup> Bununla birlikte daha önce trombosit derivesi mikropartiküllerde gözlemlendiği gibi EMPler tamir mekanizmalarını da stimule edebilirler.<sup>27\*</sup> Endotelial progenitör hücre diferansiyasyonunun oksijen serbest radikal oluşumunu içeren mekanizma aracılığıyla iskemik doku içinde lokal olarak oluşan EMPlerin yararlı etkisine aracılık ettiği görülmektedir.

## KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE HİPERTANSİYONDA MİKROPARTİKÜLLER

Kardiyovasküler ve aterotrombotik hastalıklarda dolaşımdaki mikropartikül seviyeleri artmaktadır.<sup>28</sup> Tedavi edilmemiş şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda plazma EMP ve trombosit mikropartikül seviyeleri hem sistolik hem de diastolik kan basınçları ile koreledir.<sup>29</sup> Spesifik sellüler orijinli mikropartiküllerin plazma seviyelerindeki farklılıkların vasküler değişiklik göstergesi olarak kullanılabilmesine işaret eden kanıtların sayısı giderek artmaktadır.

Birçok çalışma kardiyovasküler hastalıkları olan olgularda olası endotelial disfonksiyon biyomarkını olarak endotelial orijinli mikropartiküller üzerine odaklanmıştır. Örneğin, son dönem böbrek hastalığı olan hasta popülasyonunda dolaşım-

daki EMP seviyesi yaş ve kan basıncından bağımsız olarak arteriyel sertlik ve akım aracılı dilatasyon bozukluğuyla korele iken trombosit derivesi veya anneksin V+ mikropartiküllerde bu tür bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>12</sup> Diyabet hastaları<sup>30</sup> ve obez kadınlarda da<sup>31</sup> benzer sonuçlar elde edilmiştir. Akut koroner sendrom hastalarında dolaşımdaki EMP seviyeleri artmaktadır ve endotelial disfonksiyonun büyüklüğüyle korelasyon göstermektedir.<sup>32-34</sup> Klasik endotelial aktivasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında, EMP seviyelerinin diyabetli hastalardaki miyokard infarktüsünün varlığı konusunda daha sağlam bir öngörü unsuru olduğu anlaşılmaktadır.<sup>33</sup> Buna ilaveten dolaşımdaki EMPler koroner sendrom hastalarında anjiyografi sırasında koroner stenozun genişliği ve şiddeti ile pozitif bir korelasyona sahiptir.<sup>35</sup> Plazma EMP seviyeleri pulmoner hipertansiyon hastalarında da artış göstermekte ve bu hastalarda hastalığın şiddetini öngörmekte kullanılmaktadırlar.<sup>36</sup> Bu veriler birlikte ele alındığında EMPlerin kardiyovasküler hastalıklarda kronik endotelial disfonksiyon belirteci olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Ancak sağlıklı asemptomatik kişilerde bu tür bir ilişkinin olup olmadığı henüz saptanmamıştır. İlginç bir şekilde pasif sigara içicisi olan sağlıklı bireylerde EMP plazma seviyeleri akut endotelial hasarı takiben gelişen endotelial disfonksiyonla eş zamanlı olarak artmakta ve in-vivo EMP salınımının hasar anında ortaya çıkan hızlı, dinamik ve reversibl bir süreç olduğuna işaret etmektedir.<sup>37\*</sup>

Dolaşımdaki lökosit derivesi mikropartikül seviyesi potansiyel vasküler disfonksiyon biyomarkırları olarak kullanılabilir. Örneğin CD11a+ lökosit derivesi mikropartiküllerin plazma seviyesi asemptomatik hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri ve sublinik ateroskleroz varlığında artış gösterir<sup>38</sup> ve diffüz ateroskleroz riskiyle ilişkili Framingham risk skorunun değerine yararlı bir öngörü değeri katar.

## DOLAŞIMDAKİ MİKROPARTİKÜLLERİN PROGNOZİK DEĞERİ

Dolaşımdaki mikropartikül seviyeleri kardiyovasküler hastalığı olan vakalarda kardiyovasküler istenmeyen ve ölümcül olayların değerlendiril-

mesinde prognostik öneme sahip olabilir. Aslında pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda CD62E+ EMP seviyesi artışı olumsuz klinik olayların varlığına işaret etmektedir.<sup>39</sup> Dolaşımdaki EMPLerin ölçümü kronik kalp hastalığı açısından yüksek risk altında olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayları önceden haber verebilir.<sup>40</sup> Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen son veriler plazmadaki yüksek EMP seviyelerinin tüm sebeplere bağlı ve kardiyovasküler mortalite açısından bağımsız ve sağlam bir öngörü unsuru olduğunu ve Framingham risk skoru gibi diğer klasik risk faktörlerinden daha güçlü olduğunu göstermektedir.<sup>41</sup> Diğer hücre tiplerindeki mikropartiküllerin bu tip bir potansiyele sahip oldukları gösterilememiş ve gelecekteki çalışmalarda plazma mikropartiküllerinin spesifik hücresel orijinlerinin değerlendirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

## SONUÇ

Özet olarak endotelial orijinli mikropartiküller kardiyovasküler hastalıklarda diğer belirteçlerin yerine geçen yeni bir biyomarkır olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte dolaşımdaki EMP seviyelerinin ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olan sağlıklı bireylerde endotelial disfonksiyon varlığının öngörülmesini sağlayıp sağlayamayacağı henüz saptanamamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda dolaşımdaki EMP seviyelerinin genel popülasyonda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde prognostik değere sahip olup olmadığı ve bu seviyelerin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı olup olmadığı incelenecektir. İn-vitro proteomik çalışmalar EMPLerin farklı fenotipler gösterdiğine işaret ettiğinden, yeni spesifik endotelial belirteçler, EMPLerin gelecekte kardiyovasküler hastalıklarda prognostik biyomarkır olarak kullanımının gelişimine yardımcı olabilirler.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Bu derlemenin yıllık periyodunda yayınlanan ve özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar şu şekilde vurgulanmıştır:

- özel ilgi uyandıran
- \*\* önemli ve ilgi uyandıran

Bu konuyla ilgili ek referanslar bu sayının Current World Literatür bölümünde bulunabilir (s.217).

1. Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20:22–27.
2. Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res* 2009; 335:143–151.
3. Curtis AM, Wilkinson PF, Gui M, et al. p38 mitogen-activated protein kinase targets the production of proinflammatory endothelial microparticles. *J Thromb Haemost* 2009; 7:701–709.
4. Sapet C, Simoncini S, Loriod B, et al. Thrombin-induced endothelial microparticle generation: identification of a novel pathway involving ROCK-II activation by caspase-2. *Blood* 2006; 108:1868–1876.
5. Simoncini S, Njock MS, Robert S, et al. TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin in vitro: a potential mechanism linking inflammation and coagulation. *Circ Res* 2009; 104:943–951.
6. Peterson DB, Sander T, Kaul S, et al. Comparative proteomic analysis of PAI-1 and TNF-alpha-derived endothelial microparticles. *Proteomics* 2008;8:2430–2446.
- Başlangıç stimulusuna bağlı olarak farklı EMP fenotiplerinin salınımını gösteren ilk rapor.
7. Wang JM, Wang Y, Huang JY, et al. Reactive protein-induced endothelial microparticle generation in HUVECs is related to BH4-dependent NO formation. *J Vasc Res* 2007; 44:241–248.
8. Nolan S, Dixon R, Norman K, et al. Nitric oxide regulates neutrophil migration through microparticle formation. *Am J Pathol* 2008; 172:265–273.
9. Boulanger C, Amabile N, Guerin AP, et al. In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. *Hypertension* 2007; 49:1–7.
10. Nomura S, Nakamura T, Cone J, et al. Cytometric analysis of high shear-induced platelet microparticles and effect of cytokines on microparticle generation. *Cytometry* 2000; 40:173–181.
11. Kuypers FA, de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004; 50:147–158.
12. Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3381–3388.
13. Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:772–777.
14. Llorente-Cortes V, Otero-Vinas M, Camino-Lopez S, et al. Aggregated low-density lipoprotein uptake induces membrane tissue factor procoagulant activity and microparticle release in human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110:452–459.
15. Essayagh S, Brisset AC, Terrisse AD, et al. Microparticles from apoptotic vascular smooth muscle cells induce endothelial dysfunction, a phenomenon prevented by beta3-integrin antagonists. *Thromb Haemost* 2005; 94:853–858.
16. Stampfuss JJ, Censarek P, Fischer JW, et al. Rapid release of active tissue factor from human arterial smooth muscle cells under flow conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:e34–e37.
17. Barry OP, FitzGerald GA. Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost* 1999; 82:794–800.

18. Mause SF, von Hundelshausen P, Zernecke A, et al. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1512–1518.
19. Ray DM, Spinelli SL, Pollock SJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor transcription factors are released from activated human platelets and shed in microparticles. *Thromb Haemost* 2008; 99:86–95.
20. Lok CA, Van Der Post JA, Sargent IL, et al. Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27:344–360.
21. Brill A, Dashevsky O, Rivo J, et al. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate postischemic revascularization. *Cardiovasc Res* 2005; 67:30–38.
22. Pfister SL. Role of platelet microparticles in the production of thromboxane by rabbit pulmonary artery. *Hypertension* 2004; 43:428–433.
23. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104:2649–2652.
24. Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, et al. Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome. *Am J Pathol* 2008; 173:1210–1219.
25. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest* 2004; 34:392–401.
26. Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H1910–H1915.
27. Leroyer AS, Ebrahimian TG, Cochain C, et al. Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis. *Circulation* 2009; 119:2808–2817.
- Bu makale iskemik kaslarda endojen EMP oluşumunu ve EMP'nin endotelial progenitor hücre diferansiyasyonunu artırarak postnatal vaskülogenezisin ilerlemesindeki rolünü göstermektedir.
28. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006; 48:180–186.
29. Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension* 2003; 41:211–217.
30. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Endothelial microparticles correlate with erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2007; 19:161–166.
31. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3676–3679.
32. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101:841–843.
33. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1622–1630.
34. Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Circulating CD31p/annexin Vp apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:112.
35. Bernal-Mizrachi L, Ly W, Jimenez JJ, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 145:962–970.
36. Amabile N, Heiss C, Real WM, et al. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1268–1275.
37. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief second hand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1760–1771.
- Bu çalışma sağlıklı bireylerdeki akut endotelial hasarın sirkülasyonda ani EMP salınımı ile ilişkili olduğunu gösteren ilk rapordur.
38. Chironi G, Simon A, Hugel B, et al. Circulating leukocyte-derived microparticles predict subclinical atherosclerosis burden in asymptomatic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2775–2780.
39. Amabile N, Heiss C, Chang V, et al. Increased CD62e(p) endothelial microparticle levels predict poor outcome in pulmonary hypertension patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1081–1086.
40. Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:601–608.
41. Amabile NA, Boulanger CM, Guerin A, et al. Circulating endothelial microparticles: a new biomarker for prediction of subsequent death and cardiovascular events in end stage renal disease. *Circulation* 2009. American Heart Association Meeting in Orlando, Florida, 14–18 November 2009. [abstract 13384].