

Bölüm 4

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN BİR BELİRTECİ: ENDOKAN

Murat ÇAĞLAYAN¹

GİRİŞ

Endotel, arterlerin iç yüzeyini kaplar ve vasküler hemostazın sağlanması için gereklidir. İnsanda 1000 m²'den fazla alanı kaplar ve yaklaşık 1 kg kadar ağırlığa sahiptir (1). Endotelin önemi vasküler tonus üzerindeki etkisinin saptanmasıyla anlaşılmıştır. Endotel, kan damarlarının yapısal temelini oluşturmasının yanında pıhtılaşma, tromboliz, vazotonus kontrolü, antijen sunumu, bazal membran ve büyüme faktörü sentezi gibi çok sayıda metabolik fonksiyona da katkıda bulunur (2). Kan ve doku arasındaki sınırı oluşturan yapı kanın bileşimindeki değişimlerden ve kan akımından etkilenerek vasküler homeostazı korumak amacıyla oluşan tüm değişikliklere yanıt verir (3). Endotel, vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler, hücre adezyon molekülleri, sitokin ve kemokinler aracılığıyla vasküler tonusu, geçirgenliği, pıhtılaşmayı ve iltihabı düzenleyebilir (4). Endotelin çeşitli nedenlerle bu fonksiyonlarını yerine getirememesiyle ortaya çıkan durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılır. Endotelden salınan damar düz kaslarını gevşeten, trombositlerin adezyonu ve agregasyonunun inhibisyonunu sağlayan Nitroz oksit (NO) salınımının azalması, yıkımının artması, vazokonstriktör faktörlerin artışı sonucu vazodilasyonun bozulması ile gelişir. Endotelden farklı görevleri olan birçok mediyatör salınmaktadır. En bilinen endotel disfonksiyonu (ED) belirteçleri Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), Endotelin-1, Adezyon molekülleri E-selectin, P-selectin, Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1), Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 (VCAM-1), von Willebrand faktör (vWf), doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'dir. Endotel kaynaklı proteoglikan yapıda yeni bir mediyatör olan Endokan 1996 yılında saptanmıştır (5).

¹ Uzm. Dr, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmuratcaglayan@gmail.com

1. Endotel disfonksiyonu ve nedenleri

Endotel disfonksiyonu (ED), damarlarda oluşan aterosklerotik değişikliklerin gelişiminden önce ortaya çıkar. İlk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki endotel hücrelerinin damar düz kasındaki gevşeme için gerekli olduğunu göstermişlerdir (6). Furchgott Asetilkolin aracılığıyla salınan bir faktör olan EDRF (endothelium-derived relaxing factor)'yi keşfetmiş, bugün bu maddenin kesin olarak NO olduğu kabul edilmiştir (7). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda daha önce saptanan endotel disfonksiyonu ve etkileri insanlarda da gösterilmiş, aterosklerozun erken bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (8). Vasküler endotel enflamasyonu biyoaktif mediatörlerin salınımı, trombogenez ve tümör invazyonu yoluyla enflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynar. Koroner arter hastalığı (KAH), miyokart enfarktüsü, felç ve periferik arter hastalığına yol açan birincil neden olarak kabul edilir (4, 9). ED'nin erken saptanması vasküler hastalıkların erken tanınması, kardiyovasküler riskin belirlenmesi, tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve tedavinin şekillendirilmesi açısından önemlidir (10, 11).

Ateroskleroz enflamasyonla beraber endotel disfonksiyonunun birlikte görüldüğü ilerleyici bir hastalıktır (1). Koroner risk faktörleri olan, ancak koroner arter hastalığına ait yapısal bulguları olmayan hastalarda arterlerde mikrovasküler düzeyde dahil olmak üzere endotel disfonksiyonu görülebilir. Bu durum özellikle KAH bulunmayan ve egzersiz gibi oksijen ihtiyacı arttığında görülen miyokart iskemisine neden olmaktadır. Bunun yanında endotel disfonksiyonunun neden olduğu enflamasyon, aterosklerotik yapısal değişiklikleri başlatan mekanizmaların ilk aşamasını oluşturur (12).

Diyabet, artan glukoz miktarının endotel fonksiyonlarını bozması ve NO salınımını azaltması ile endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu, diyabetik hastalarda mikroanjyopati ve ateroskleroz gelişimine ve diyabet komplikasyonlarına neden olabilmektedir (1). Hipertansiyonlu hastalarda NO salınımındaki azalma ve damar düz kas dokusunun bu duruma verdiği yanıt nedeniyle vazodilatasyonda bozukluk görülmektedir (1, 13). Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonunun nedenlerindedir. Kolesterol düzeyi yükselmesine bağlı olarak damar endoteli kaynaklı vazodilatasyon yanıtının azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (14). Obezite, sigara kullanımı ve hiperhomosisteinemi gibi nedenler de NO salınımını azaltarak endotel disfonksiyonu oluşturabilir (1).

2. ENDOKAN

2.1. Endokanın yapısı ve fonksiyonları

Endotelden salınan mediyatörlerden biri olan Endokan ilk olarak 1996 yılında Lassalle ve ark. tarafından tanımlanmış bir molekül olup ilk keşfinde endotel hücrelerine özgü molekül-1 (ESM-1) adı verilmiştir (5). Daha sonraki çalışmalarla bu molekül Endokan olarak adlandırılmıştır (5, 15) Endokan çözünebilir dermatan sülfat proteoglikan (50 kDa) yapıda olup proteoglikanlar kovalan bağlarla glikozaminoglikan zincirleri bağlanmış olan proteinlerdir. Hücre proliferasyonu, adezyon ve migrasyon gibi hücresel süreçlerin kritik modülatörleri olarak ortaya çıkmışlardır. Bunun yanında proenflamatuvar sitokin salınımını artırarak lökosit yapışması ve mikrovasküler geçirgenliği artırma gibi etkileri de vardır. Enfeksiyon, enflamasyon, kanser gibi birçok patolojik durum ile ilişkilendirilmiş olup damar hastalıklarında ve endotel ile ilgili hastalıklarda rol oynar (16, 17). İlk araştırmalarda sadece akciğer dokusunda olduğu düşünülmüş, daha sonra immünohistokimyasal boyama ile birçok insan dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Deri, böbrek, beyin, gastrointestinal sistem, akciğerler, epididim, tiroid bezi, lenf nodu ve karaciğerde saptanmış, boyama çalışmaları ile dalak, büyük arterler ve meme dokusunda tespit edilmemiştir (5, 15).

2.2. Endokan ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Erken aterom gelişimi ve plak instabilitesini de içeren aterosklerozisin patogenezinde enflamatuvar hücreler, proteinler ve vasküler hücrelerin yanıtları rol oynar. Endotel, vasküler tonus ve salgıladığı vazoaktif faktörler yoluyla vasküler homeostazisin sağlanmasında çok önemli bir rol oynar. Bunun yanında endotel fonksiyonu sistemik enflamasyondan olumsuz etkilenir (17). Endotel kaynaklı bir mediyatör olan endokan enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar (18). Bu bakımdan endokan, endotel aktivasyonunun bir belirteci olarak değerlendirilebilir (19). Endotelyal yapışma ve endokanın dokulara göçü, aktive edilmiş endotelyal hücrelerde eksprese edilen adezyon molekülleri ve bunların lökositler üzerindeki ligandları olan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), E-selektin ve ICAM-1 ile Lökosit Fonksiyon İlişkili Antijen (LFA-1) çifti (ICAM-1:LFA-1), VCAM-1 ile Very Late Antigen (VLA-4) çifti (VCAM-1: VLA-4) aracılığı ile gerçekleşir (17, 20). Endokanın LFA-1 için ICAM-1 ile rekabet ettiği gösterilmiştir (21). Endokanın LFA-1 ile etkileşimi, lökosit adezyonunda ve aktive edilmiş endotel ile etkileşimde önemli olabilir (20).

Endokan, vasküler geçirgenliği ve endotel hücre bölünmesini sağlayarak anjiyogenezde kritik rol oynayan VEGF'nin reseptörü (VEGFR-2) üzerinde etkili

olarak endotelin geçirgenliğini artırır. (17, 22). Bunun yanında endokan, aktive olmuş vasküler endotele lökositlerin yapışması, alınması, göçü için gerekli substratı sağlayan bileşenlere de etki eder (23). Endokanın bir diğer etkisi de natural killer (NK) hücreleri üzerinedir. NK hücrelerinin yapılan endotelial transmigrasyon analizlerinde migrasyonu doza bağlı olarak engellediği bildirilmiştir (24).

Endokan özellikle enflamasyonlu endotelden salgılanarak aterosklerozda rol oynayabilecek enflamatuvar ve vasküloprotektif etkilere neden olabilir. Serum endokan düzeyleri, sistemik enflamasyon ve KAH dahil olmak üzere farklı durumlar için belirteç olarak rapor edilmiştir (15, 17, 18).

2.3. Endokan ve Hipertansiyon

Hipertansiyon yetişkin popülasyonun %20 ila %50'sinde görülür. Toplumun %10-30'unda ise dirençli hipertansiyon görülür. Arteriyel hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyel olup enflamasyon ve endotel disfonksiyonu deneysel modellerde primer hipertansiyon patogenezinde önemli faktörler olarak öne sürülmüştür (25).

Hipertansiyon ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki mevcut olup, bu durumun oksidatif stres ve yaştan bağımsız olarak bozulmuş vasküler fonksiyon kaynaklı olduğu ve enflamatuvar belirteçler ile de ilişki olduğu gösterilmiştir (26, 27).

Hipertansiyonun patofizyolojisinde vasküler enflamasyon önemli bir rol oynar ve endokan seviyelerinin yüksekliği bunun bir göstergesi olabilir. Esansiyel hipertansiyon hastalarında serum endokan düzeylerinin, karotis intima media kalınlığı ve yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (17, 26). Başka bir çalışmada da sağlıklı gönüllülere kıyasla tedavi görmekte olan primer hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek plazma endokan konsantrasyonu bildirilmiştir (25).

2.4. Endokan ve Böbrek Hastalıkları

2.4.1. Akut Böbrek Hasarı

Akut Böbrek Hasarı (ABH) böbrek fonksiyonunda hızlı bir azalma, azotlu son ürünlerin birikimi, azalmış idrar miktarı ile karakterize, geri dönüşlü bir tablodur (28-30). ABH patogenezinde enflamasyon ve endotel disfonksiyonu yer aldığından, endokanın bu hasta grubunda böbrek fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği düşünülmüş ve renal yetmezlikle endokan düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (17). Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) tanısı alan bir grup yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastasında endokanın akut böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ile ilgili öngörü değeri değerlendirilmiş, plazma endokan ve kreatinin seviyeleri RRT gerektirenlerde (%17), RRT'ye ihtiyaç duymayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (31).

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) üç ayı aşkın süreyle, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük oluşu veya görüntüleme çalışmaları ya da böbrek biyopsisiyle böbrek hasarının tespit edilmesi olarak tanımlanır (30). Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olan endotel disfonksiyonu ve enflamasyon nedeniyle endokanın KBH'de prognostik bir faktör olabileceği düşünülmüş ve bu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (32). 2014 yılında 251 hasta ve 60 kontrol ile yapılan bir çalışmada evre 1-5 KBH olan hastalar ile endokan düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiş, plazma endokan seviyeleri böbrek hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KBH'li hastaların endokan konsantrasyonlarının KBH evresi ile pozitif, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca endokan seviyelerinin hsCRP, pentraksin 3 (PTX3) ve karotis intima media kalınlığı gibi enflamatuvar belirteçlerle de pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (33). Diabetes mellitus'a bağlı KBH'de endokan ve başka bir glikoprotein olan endoglinin rolünü araştıran başka bir çalışmaya diyabetik nefropatisi (DN) olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontroller dahil edilmiş, diabetes mellitus hastalarında hem endokan, hem de endoglin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (34).

2.5. Endokan ve Enflamatuvar Hastalıklar

Genel olarak enflamatuvar hastalıklar yüksek ölüm oranına sahiptir. Behçet hastalığı, sedef hastalığı, romatoid artrit, sistemik skleroz gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda endotel disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir (9). Endokan düzeyi, bu hastalarda endotel disfonksiyonu, endotelial enflamasyon ve kardiyovasküler riskin yanı sıra hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren yeni bir belirteci olabilir (35). Psöriazisli hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada endokan düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Endokan düzeyleri bu hastalarda endotelial enflamasyon, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler risk ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren yeni bir belirteci temsil edebilir (35). Sarkoidoz diğer bir sistemik enflamatuvar hastalıktır. Sarkoidozluların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, bir diğer sistemik enflamatuvar durum olan aterosklerozlu hastalar dışlanarak doğrudan sarkoidozun etkisi araştırılmış, sarkoidozlu hastalarda endokan seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (36).

2.6. Endokan ve Sepsis

Endotel, sepsis patogeneğinde önemli bir rol oynar. Endotel aktivasyonunun diğer biyobelirteçlerinin yanında endokan gibi spesifik endotel aktivasyon biyobelirteçleri de dikkat çekmektedir. Proenflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β gibi moleküller endokan sentezini ve salınımını destekler (37). Deneysel endotoksemi sonucu oluşan sistemik enflamasyon endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunun iyi bir tanısal ve prognostik belirteci olan endokan günlük klinik pratikte kullanılmamakla beraber sepsiste de endotel aktivasyonunun spesifik biyobelirteci olarak kabul edilir (37, 38).

2.7. Endokan ve Malignansiler

Bazı araştırmalar, endokanın kanserin erken teşhisinin yanında, güvenilir ve ilgi çekici bir prognostik moleküler belirteç olabileceğini göstermiştir (15, 39).

Tümör progresyonu sırasında, hızla büyüyen bir tümör, sonunda hipoksik hale gelir. Tümörün oksijen gereksinimlerini sağlamak için tümör hücreleri ve tümörle ilişkili stromal hücrelerden pro-anjiogenik faktörlerden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanır. VEGF'nin vasküler büyümeyi artıran etkisine endokan aracılık eder. Akciğer, karaciğer, beyin, böbrek, hipofiz ve kolon kanseri gibi artmış damarlanma bulunan kanserlerde tümöre ait damarların endokan ekspresyonunda belirgin artış olduğu bildirilmiştir (15). Endokan ekspresyonunun belirgin olduğu tümörler genel olarak yüksek oranda vaskülarize, hızlı büyüyen, agresif ve kötü prognoza sahip tümörler olup, bunlara liposarkom ve glioblastoma örnek olarak verilebilir. Gliomlar ise glioblastomun aksine daha az invazif ve daha az vaskülarize olup endokan eksprese etmez (40).

Bir diğer çalışmada bir fare modelinde endokan salınımını baskılayan farklı ilaçların tümör oluşumunu önemli ölçüde önleyebildiği ve hayatta kalma oranını artırdığı saptanmıştır. Buradan hareketle endokan, tümör hedefli tedavilerde potansiyel bir hedef haline gelebilir (9, 41).

2.8. Endokanın Geleceği

Endokan klinik uygulamada yeni bir belirteç olup, klinik olarak henüz rutin kullanılan bir test değildir. Endokanın diğer enflamatuvar belirteçler ile olan ilişkileri üzerine daha çok araştırmaya gerek vardır (9). Serum endokanı prognostik açıdan kanserler, enflamasyon, sepsis, ve akut akciğer rahatsızlıklarında önemli bir biyobelirteç rolü üstlenebilir (15).

KAYNAKÇA

1. Gürel E. The Functions of the Endothelium and its Relationship with Diseases: Review. *T Klinik Card Sci*. 2009;21: 423-33.
2. Augustin H, Kozian D, Johnson R. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays*. 1994;16(12): 901-6. doi:10.1002/bies.950161208
3. Günel T, Göksever Çelik H, Küçükaya R, et al. İnsan Hastalıklarında Endotel Fonksiyon ve Disfonksiyonunun Moleküler Mekanizmaları. *İst Kan Sult Süleym Tıp D*. 2020;12(3): 201-216. doi:10.5222/iksstd.2020.61587
4. Cho JG, Lee A, Chang W, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Front Immunol*. 2018;9: 294. doi:10.3389/fimmu.2018.00294
5. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech & Histochem*. 2012;87(3): 172-8. doi:10.3109/10520295.2011.577754
6. Furchgott R, Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789): 373-6. doi:10.1038/288373a0
7. Francis S, Busch J, Corbin J, et al. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3): 525-63. doi:10.1124/pr.110.002907
8. Félétou M, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3): H985-1002. doi:10.1152/ajpheart.00292.2006
9. Balta S, Balta I, Mikhailidis D. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(4): 462-8. doi:10.1097/hco.0000000000000867
10. Leite A, Borges-Canha M, Cardoso R, et al. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiol*. 2020;71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423): 801-9. doi:10.1038/362801a0
12. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circul*. 2004;109(23 Suppl 1): iii27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f
13. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J of the Am Coll of Card*. 1994;23(7): 1610-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90664-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90664-5)
14. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atheroscler*. 2002;161(2): 375-80. doi:10.1016/s0021-9150(01)00671-2
15. Kali A, Shetty K. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Ind J Pharmacol*. 2014;46(6): 579-83. doi:10.4103/0253-7613.144891
16. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C, et al. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol*. 2013;2013: 705027. doi:10.1155/2013/705027
17. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atheroscler*. 2015;243(1): 339-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030
18. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1765(1): 25-37. doi:10.1016/j.bbcan.2005.08.004
19. Çimen T, Efe T, Akyel A, et al. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. *Angiol*. 2016;67(9): 846-53. doi:10.1177/0003319715625827
20. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, et al. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hy-

- pertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kid Blo Press Res.* 2013;37(2-3): 103-15. doi:10.1159/000350064
21. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol.* 2001;167(6): 3099-106. doi:10.4049/jimmunol.167.6.3099
 22. Lee H, Choi H, Bae J. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kid Int.* 2014;86(6): 1079-81. doi:10.1038/ki.2014.292
 23. Balta S, Demirkol S, Celik T, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiol.* 2013;64(8): 627-32. doi:10.1177/0003319713480424
 24. Sarrazin S, Maurage C, Delmas D, et al. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Canc Sci Ther.* 2010;2(2): 47-52.
 25. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan Concentration in Patients With Primary Hypertension. *Angiol.* 2018;69(6): 483-9. doi:10.1177/0003319717736158
 26. Karaman M, Balta S, Seyit Ahmet A, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(7): 516-22. doi:10.3109/10641963.2012.758734
 27. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan and atherosclerosis. *Angiol.* 2015;66(5): 490. doi:10.1177/0003319715568973
 28. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *Kid Int Supp.* 2012;2(1): 1. doi:10.1038/kisup.2012.1
 29. Kellum J, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1): 204. doi:10.1186/cc11454
 30. Nalewajska M, Gurazda K, Marchelek-Myśliwiec M, et al. The Role of Endocan in Selected Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17). doi:10.3390/ijms21176119
 31. Rahmanian L, Cortés DO, Irazabal M, et al. Elevated endocan levels are associated with development of renal failure in ARDS patients. *J Int Care Med Exp.* 2015;3(1): 1-2.
 32. Su YH, Shu KH, Hu CP, et al. Serum Endocan correlated with stage of chronic kidney disease and deterioration in renal transplant recipients. *Transp Proc.* 2014;46(2): 323-7. doi:10.1016/j.transproceed.2013.10.057
 33. Yilmaz MI, Sırıopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kid Int.* 2014;86(6): 1213-20. doi:10.1038/ki.2014.227
 34. Ekiz-Bilir B, Bilir B, Aydın M, et al. Evaluation of endocan and endoglin levels in chronic kidney disease due to diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2019;15(1): 86-91. doi:10.5114/aoms.2018.79488
 35. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(5): 1066-70. doi:10.1111/bjd
 36. Aciksari G, Kavas M, Atici A, et al. Endocan Levels and Endothelial Dysfunction in Patients With Sarcoidosis. *Angiol.* 2018;69(10): 878-83. doi:10.1177/0003319718775283
 37. Mihajlovic D, Brkic S, Lendak D, et al. Endothelial biomarkers in the light of new sepsis definition. *Bio Med.* 2019;13(5): 341-51. doi:10.2217/bmm-2018-0282
 38. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014;93: 92-7. doi:10.1016/j.mvr.2014.04.004
 39. Huang X, Chen C, Wang X, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *Onco Targ Ther.* 2016;9: 6297-304. doi:10.2147/ott.S110295
 40. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(6): 633-41. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a52a7f
 41. Li C, Geng H, Ji L, Ma X, et al. ESM-1: A Novel Tumor Biomaker and its Research Advances. *Anticancer Ag Med Chem.* 2019;19(14): 1687-94. doi:10.2174/1871520619666190705151542