

Sepsis ve Septik Şok Patojenezinde Endotelin-1'in Rolü ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar

Demet Sinem Güden, Meryem Temiz, Bahar Tunçtan, Seyhan Şahan Fırat

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Seyhan Şahan Fırat
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: seyhansahan06@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Nisan 2015 / April 15, 2015

ÖZET

Sepsis ve septik şok patojenezinde endotelin-1'in rolü ve tedavide yeni yaklaşımlar

Vücuda giren patojene karşı gelişen sistemik enflamatuvar yanıt olarak adlandırılan sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilmektedir. Sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebilen artmış proenflamatuvar sitokin düzeyleriyle birlikte kemokinler, koagülasyon ve kompleman sistemleri ile vazoaaktif aminler de sepsis patojenezinde yer almaktadır. Endotelin (ET)-1, 1988 yılında vazoaaktif amin olarak damar endotelinden izole edilmiş olup 21 zincirli amino asit zincirine sahip bir peptittir. (ET)-1'in sepsis ve septik şok gelişimindeki rolü deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiş olup, reseptör antagonistleri sepsis tedavisinde denenmiş ve yararlı sonuçlar sağlamıştır. ET-1'in mitojenle etkinleştirilen protein kinaz sinyal ileti yolunu uyarak etkinleştirdiği downstream sinyal molekülleri aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış, enflamasyon gelişimi, endotelial işlevde bozulma, anormal damar gerimi ve damarlarda yeniden modellenme gibi olaylara yol açarak sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Endotelin-1, sepsis, septik şok, enflamasyon

ABSTRACT

The role of endothelin-1 and new therapeutic approaches in sepsis and septic shock

As a systemic inflammatory response to infection, sepsis describes a complex clinical syndrome that results in progressively advance stage, probably evoke septic shock, multiple organ dysfunction syndrome and ultimately cause to death. Sepsis is markedly enhanced by proinflammatory cytokines that can trigger a systemic inflammatory cascade mediated by chemokines, vasoactive amines, complement and coagulation system as well as reactive oxygen species (ROS).

In 1988, endothelin (ET)-1 was identified as a vasoactive amine from endothelium which has a 21 amino acid peptide. It has been demonstrated with the experimental and clinical studies that endothelin acts as an important role in sepsis and septic shock pathogenesis. Moreover, endothelin receptor antagonists have been studied as novel therapeutic target for treatment of sepsis and septic shock and according to these studies beneficial results have been obtained .

Mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway is stimulated by ET-1 which activates a variety of downstream molecules; it is believed that ET-1 could play an important role in the development of sepsis, septic shock, and multiple organ dysfunction syndrome by events that can cause increased reactive oxygen species (ROS) production, inflammation, endothelial dysfunction, abnormal vascular tonus, and vascular remodelling.

Key words: Endothelin-1, sepsis, septic shock, inflammation

GİRİŞ

Sepsis ve septik şok; etiolojisinde bakteriler başta olmak üzere funguslar ve virüsler gibi çok çeşitli patojenlerin yer aldığı ve kanda düzeyi artmış vazopresör katekolaminlere karşı gelişen hiporeaktiviteyle birlikte kan basıncının ileri derecede düştüğü kompleks sistemik enflamatuvar yanıttır. Bununla birlikte, akciğer, karaciğer, böbrek ve beyin gibi yaşamsal önemi olan organlara giden kan akımı azalmakta, sonuç olarak bu organlarda işlev bozukluğu gelişmekte ve ölüme sonuçlanabilmektedir (1-4).

1988 yılında endotel hücrelerinden izole edilen endotelinler yapıca *Atractaspis engadensis* adlı yılan türünden elde edilen peptit yapıda zehirler olan sarafatoksinlere benzerlik göstermektedir. Endotelinler 21 amino asitli peptit zincirinden oluşmakta ve endotelin (ET)-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olan ve en iyi tanımlanmış izoformu ET-1'dir (5).

Bu derlemede, sepsis ve septik şok gibi enflamasyonla belirgin klinik durumlarda bozulmuş olan periferik kan dağılımı ve bunun sonucunda gelişen çoklu organ yetmezliği sendromunda ET-1'in rolü değerlendirilmiştir. Bununla

birlikte sepsis ve septik şok tedavisinde ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanımına yönelik yeni tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

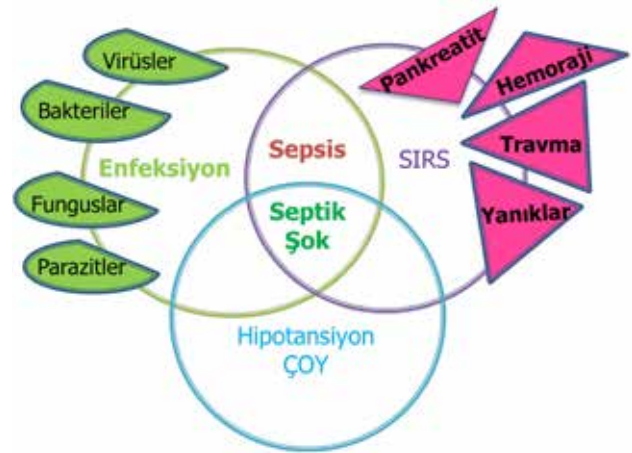
Sepsis ve Septik Şok Fizyopatolojisi

Sepsis koroner olmayan yoğun bakım birimlerindeki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ölüm nedenleri arasında onuncu sırada olup, ülkemizde sepsis görülme sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, yoğun bakım birimlerinde bakteriyel sepsis oranı %2.3-27.3 arasında bulunmuştur (6,7). Dünya genelinde yoğun bakım birimlerindeki en yaygın mortalite ve morbidite nedenlerinden olan sepsis ve septik şokun ülke ekonomisine ve sosyal yaşama verdiği zarar gün geçtikçe artmaktadır (8).

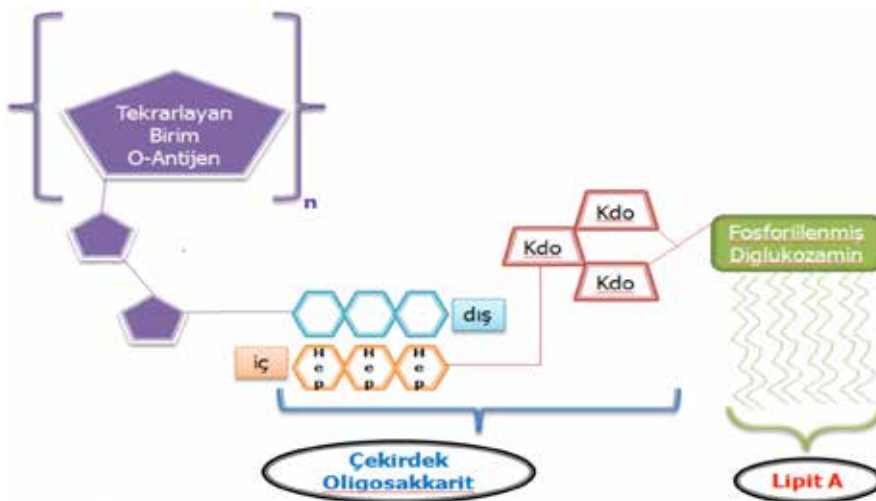
Sepsisli hastalarda en yaygın görülen patojenler Gram-pozitif bakteriler olmakla birlikte, septik şoka neden olan yaygın patojenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, koagülaz-negatif *Staphylococcus* ve *Enterococcus* türleri bulunmaktadır (9). Bunun dışında klinikte sepsisli hastalarda Gram-negatif bakteriler oldukça önemli yer tutmaktadır. *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* sepsisle ilişkili en yaygın görülen Gram-negatif patojenler olarak kabul edilmektedir. Diğer yaygın patojenler arasında *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* ve *Proteus* türleri bulunmaktadır (9-17). Anaerobik bakteriler sepsis gelişiminde yaygın etken olmamakla birlikte genellikle diğer patojenlerle birlikte sepsis etiolojisinde yer almaktadır.

(10). Hastanelerde yatan hastalarda en yaygın fungal sepsis nedeni *Candida* türleri olup, sepsis oluşturan diğer funguslar arasında *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Fusarium* ve *Aspergillus* türleri bulunmaktadır (10).

Vücut dokularına veya boşluklarına yerleşebilen patojenlerin neden olduğu patolojik süreç enfeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Sistemik enflamatuvar yanıt, vücutta herhangi bir enfeksiyon etkeni olmaksızın pankreatit, hemoraji, yanıklar ve travma sonucu gelişebilmektedir. Sepsis; enfeksiyonun geliştiği ve sistemik enflamatuvar yanıtın oluştuğu kompleks klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1) (11). Şiddetli sepsis, organ yetmezliklerinin oluştuğu sepsisin ileri dönemlerinde geliş-



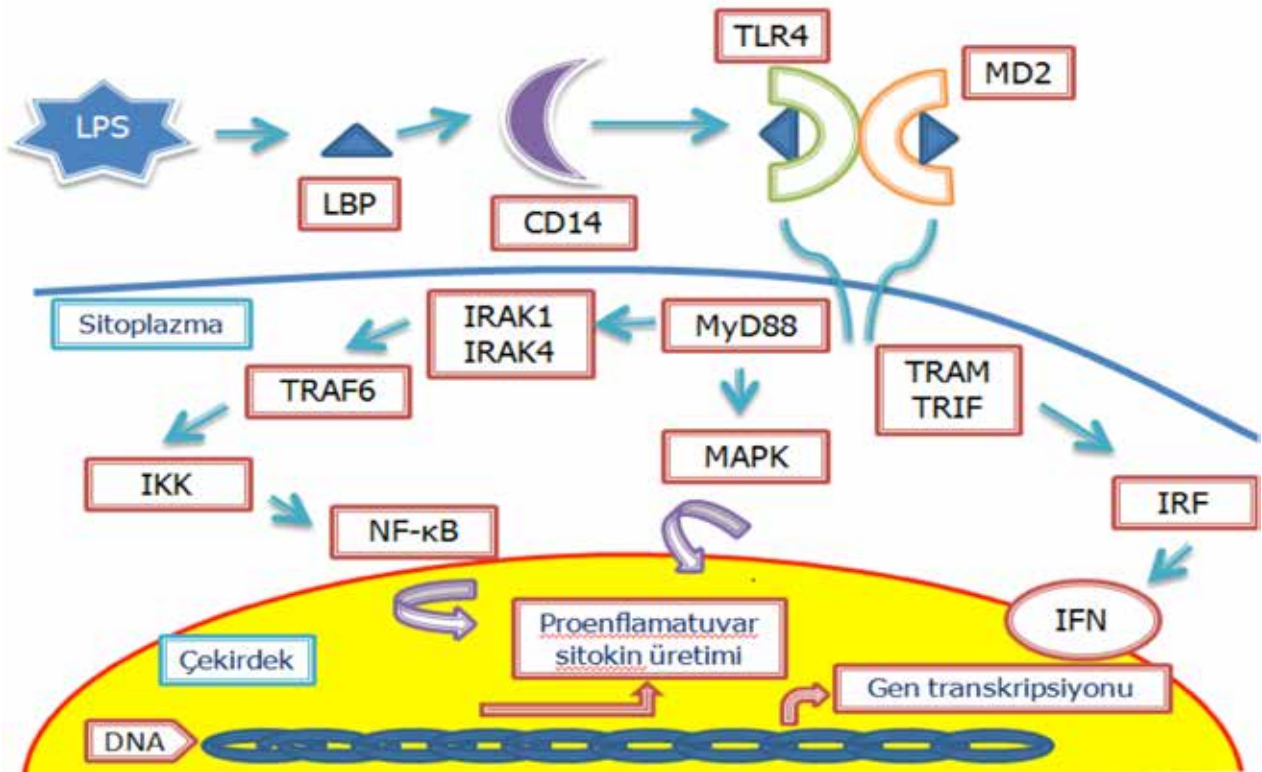
Şekil 1: Sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği arasındaki ilişki. ÇOY, çoklu organ yetmezliği; SIRS, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome).



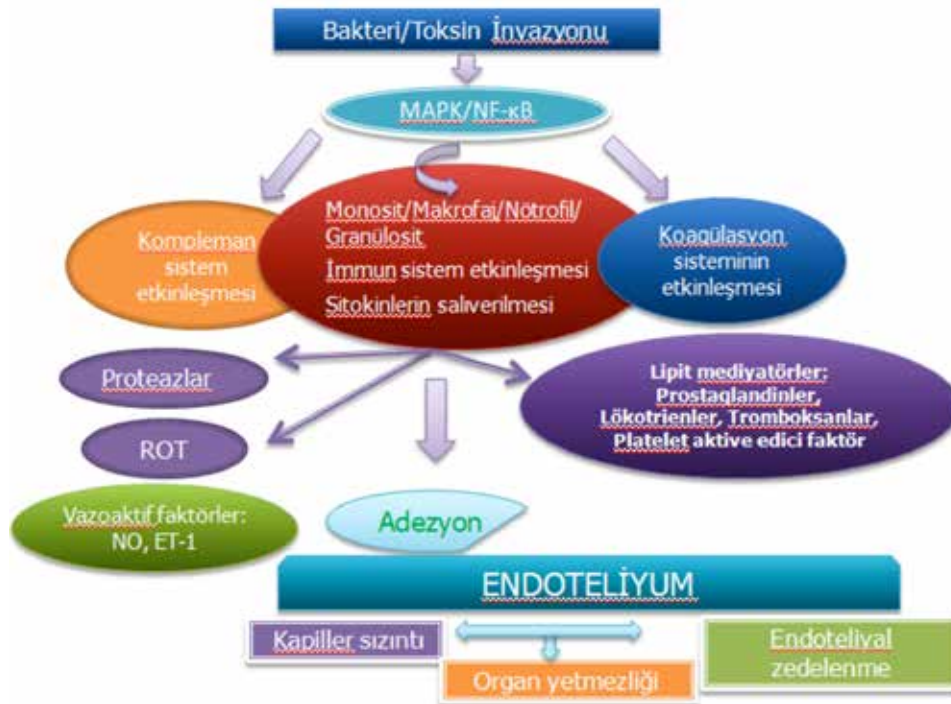
Şekil 2: Lipopolisakkaritin yapısı. Hep, heptoz; Kdo, 3-deoksi-D-manno-okta-2-ulosonik asit

mekte olup, yoğun bakım birimlerindeki en yaygın ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır. Septik şok yeterli sıvı tedavisine karşı dirençli hipotansiyonun eşlik ettiği ve doku perfüzyonunun bozulduğu klinik sendrom olmakla birlikte sepsis ve septik şok patojenezinde proenflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki denge önemli rol oynamaktadır (6,12). Septik şokta enflamatuvar yanıtı artıran nedenlerin başında bakteriyel toksinler yer almaktadır. Gram-negatif bakterinin hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkaritin (LPS) lipit A kısmı "endotoksin" olarak bilinen sepsis ve septik şok patojenezinde yer alan en önemli mikrobiyal etkidir (8). LPS'nin yapısında hidrofobik lipit A bölümü, çekirdek ve oligosakkarit tekrarları içeren O-antijen olmak üzere 3 bölge bulunmakta olup, lipit A bölümü immün sistem tarafından tanınmaktadır (Şekil 2) (13-16). LPS, enfeksiyonun eradikasyonuna yardımcı proenflamatuvar sitokin üretiminde önemli rolü olan ve hücre yüzeyine yerleşmiş *Toll-*

like reseptörlerden (*toll-like receptors*; TLRs) TLR4 tarafından tanınmaktadır (17). LPS, bir serum glikoproteini olan LPS bağlayıcı protein (*LPS-binding protein*; LBP) tarafından bağlanıp, LBP, *cluster of differentiation* (CD) 14, miyeloid farklılaşma faktörü (MD2) ve TLR4 gibi çok çeşitli proteinlerle etkileşmekte olup, LPS-MD2-TLR4 kompleksi ikiyeşerli dimer yapısına dönüşerek LPS'nin tanınmasını sağlayan olaylar zincirini başlatmaktadır. LPS'nin tanınmasından sonra etkinleşen TLR4, miyeloid farklılaşmasından öncelikli sorumlu gen (*myeloid differentiation primary response gene*; MyD88) 88'e bağımlı ve MyD88'den bağımsız yolları etkinleştirerek sinyal iletimini sağlamaktadır. MyD88'e bağımlı yol proenflamatuvar sitokin salıverilmesine öncülük eden nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (MAPK)'ın etkinleşmesine neden olurken; MyD88'den bağımsız yol tip 1 interferon (IFN) genlerinin transkripsiyonu sonucunda IFN- α/β üretilmesine öncülük etmektedir (Şekil 3) (18,19).



Şekil 3: LPS sinyal ileti yolu. CD, cluster of differentiation; IFN, interferon; IKK, inhibitor of κ B kinase; IRAK, interleukin-1 receptor-associated kinase 1; IRF, interferon regulatory factor; LBP, LPS-binding protein; LPS, lipopolisakkarit; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MD2, myeloid differentiation factor; MyD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NF κ B, nuclear factor κ B; TLR, toll-like receptor; TRAF, tumor necrosis factor receptor associated factor; TRAM, toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon- β -related adaptor molecule; TRIF, toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon- β .



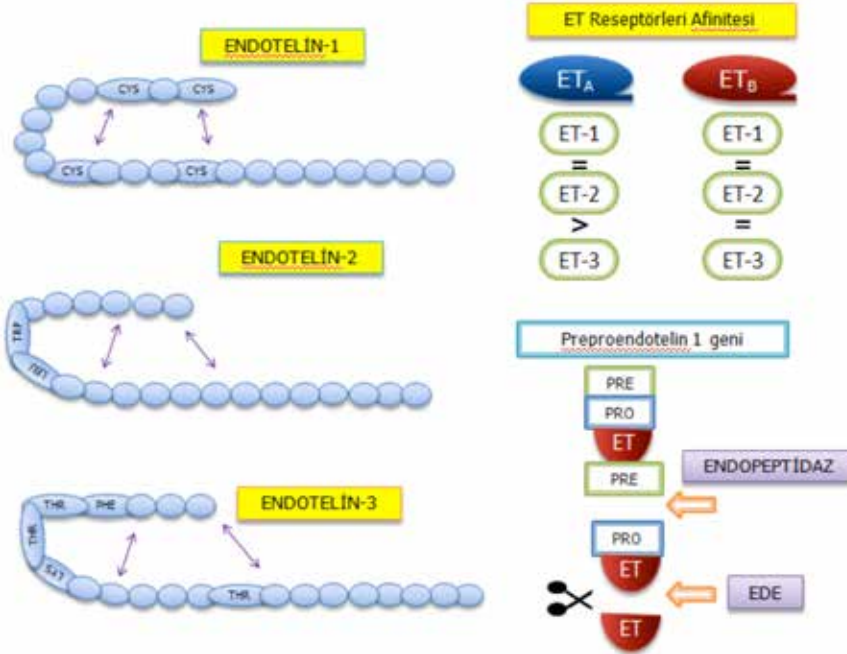
Şekil 4: Sepsis ve septik şok fizyopatolojisi. ET-1, endotelin 1, MAPK, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (mitogen-activated protein kinase); NFκB, nükleer faktör κB; NO, nitrik oksit; ROT, reaktif oksijen türleri.

Sepsis patojenezinde enflamasyon gelişimi, kompleman sistem etkinleşmesi ve koagülasyon gelişmesi ve fibrinlizde bozukluklar yer almakta olup, sitokinler, proteazlar, lipit mediyatörler, gaz yapısındaki maddeler ve vazoaktif peptitler önemli rol oynamaktadır (Şekil 4) (20-24). Toksinler dolaşıma karıştığı zaman makrofajları etkinleştirerek MAPK ve NF-κB aracılıklı interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozlaştırıcı faktör-α (TNF-α) gibi birçok enflamatuvar sitokin salınmasına yol açmaktadır. Ayrıca ekzotoksinler; T-lenfositleri gibi efektör hücreleri etkinleştirerek indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) uyarılmasıyla nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olan IL-2 ve IFN-γ gibi proenflamatuvar mediyatörlerin üretimini artırmaktadır (25-27). Bunun dışında septik şokta platelet aktive edici faktör (*platelet-activating factor*; PAF), tromboksan (Tx) A₂, prostaglandin (PG) E₂, lökotrienler, makrofaj enflamatuvar protein-1, siklo-oksijenaz (COX)-2, haberci ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*; mRNA) ve ET-1 düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (27-29). Sepsis sırasında erken dönemde oluşan oksidatif strese nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri rol almakta ve immün sistemin ilk savunma mekanizması olarak patojene karşı savaşmaktadır. Patojen tarafından etkinleştirilen bu hücreler reaktif oksijen türlerinin (ROT)

üretiminde artışa neden olmaktadır (30-36). Septik şok gibi doku kanlanması azaldığı durumlarda endoteliumdan vazoaktif maddeler salınmaktadır. Deneysel hayvan çalışmaları ve bazı klinik çalışmalarda ET ve NO gibi endotel kaynaklı maddelerin, çoklu organ yetmezliğine dek ilerleyebilen septik şok patojenezinde önemli role sahip oldukları bilinmektedir (37). Sonuç olarak, prokoagülan ve antikoagülan mekanizmalar arasında dengesizlik gelişmekte olup, enflamasyon ve koagülasyon sistemleri arasındaki kompleks etkileşim de sepsis ve septik şok patojenezinde önemli rol oynamaktadır. Homeostazdaki bozukluklar sonucunda da endotelial işlevde bozulmalar ve organ yetmezlikleri gelişebilmektedir (20-22) (Şekil 4).

Endotelin-1'in Özellikleri

Endotelin 1985 yılında Hickey ve ark. tarafından endotel hücre kültürlerinde üretilen vazokonstriktör faktör olarak tanımlanmış olup, 1988 yılında domuz aortik endotel hücrelerinden Yanagisawa ve ark. tarafından izole edilmiştir. Endotelin'ler, *Atractaspis engadensis* adlı yılan türünden elde edilen peptit yapıda zehirler olan sarfatoksinlere yapıca benzemektedir. Yapılan çalışmalar 21 amino asit içeren bu



Şekil 5: ET-1 sentezi ve peptit izoformlarının reseptörlere afinitesi. CYS, sistein (cysteine); TRP, triptofan (tryptophan); LEU, lösin (leucine); LYS, lizin (lysine); PHE, fenilalanin (phenylalanine); ET, endotelin (endothelin); EDE, endotelin dönüştürücü enzim (endothelin converting enzyme); ET_A, endotelin A reseptörü (endothelin A receptor); ET_B, endotelin B reseptörü (endothelin B receptor).

peptidin değişik türlerinin olduğunu ortaya koymuştur (5). 21 amino asitli peptit zincirinden oluşmakta oluşan endotelinlerin; ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır (38) (Şekil 5). Bunlardan vücutta yaygın dağılım gösteren ve en iyi tanımlanmış izoformu ET-1'dir (5). ET-1, başlıca damar endotelinde sentezlenip salıverilmekte ve burada damar geriminin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bunun dışında, mast hücreleri, makrofajlar, mukozal epitelium, kardiyomiyositler, nöronlar, trakea epitelii, renal medulla, hepatik sinüoitler ve *Kupffer* hücrelerinde de sentezlenmektedir (39-44). Vücutta daha az dağılım gösteren ET-2 böbrek ve bağırsaklarda bulunurken; ET-3 ise beyin, akciğer, bağırsak ve adrenal bezde bulunmaktadır (45-46).

ET-11'in biyolojik etkilerine aracılık eden 2 tür reseptör tanımlanmış ve klonlanmış olup, bunlar endotelin A (*endothelin A receptor*; ET_A) ve endotelin B (*endothelin B receptor*; ET_B) reseptörleri olarak bilinmektedir. Bu reseptörler yapılarında yaklaşık 400 amino asit içeren yedi transmembranal segmentli reseptör ailesinden olup, (47-50) Endotelin izoformları bu reseptörlere farklı afinite göstermektedir. ET_A reseptörleri için peptit afinitesinin büyüklük sırası ET-1 = ET-2 > ET-3 olmasına karşın; ET_B reseptörleri için her üç peptit benzer afiniteye sahiptir (Şekil 5) (47,50).

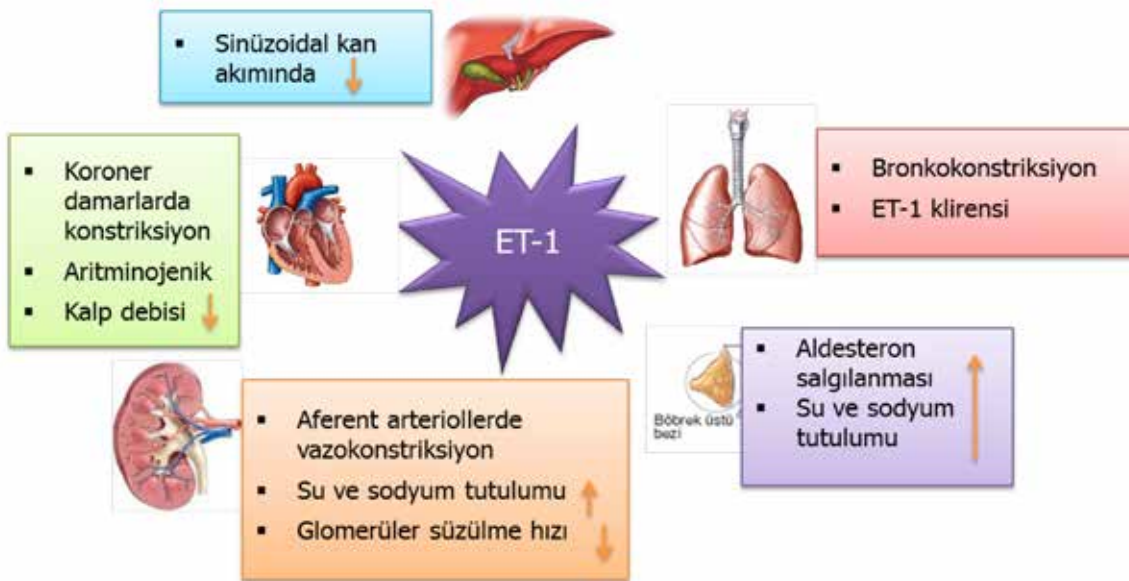
Endotelin-1'in Ekspresyonu ve Etkinliğinin Düzenlenmesi

ET-1'in sentez basamağının ilki öncül peptit preproendotelin 1 oluşumuyla başlamakta ve preproendotelin 1'in endopeptidazlarla parçalanmasıyla büyük endotelin (*big endothelin*) sentezlenmekte olup, büyük endotelinin ET-1'e dönüşümü endotelin dönüştürücü enzim (EDE) (*endothelin converting enzyme*; ECE) adı verilen metalloproteinaz özellikle endopeptidazlar tarafından gerçekleştirilmektedir (Şekil 5). Sentezlenen ET-1 nötral endopeptidazlar tarafından yıkılarak vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Sentezlenen endotelin miktarı fizyolojik koşullar altında düşük miktarlarda olup, fizyopatolojik koşullar altında ET sentezi; endotel hücreler, damar düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve enflamasyondan sorumlu hücreler gibi çok çeşitli hücrelerde gerçekleşmektedir (51). Travma veya enflamasyon sırasında salıverilen vazokonstriktör mediyatörler ET salıverilmesini uyarmaktadır. Endotelin salıverilmesini indükleyen ve önleyen mediyatörler Tablo 1'de belirtilmiştir (52-61).

Endotelin reseptörleri vücutta çok yaygın olmakla birlikte kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi yaşamsal önemi olan organların işlevini etkilemektedir (Şekil 6)

Tablo 1: ET-1 saliverilmesine ve saliverilmesinin önlenmesine neden olan etkenler. *ET, endotelin.*

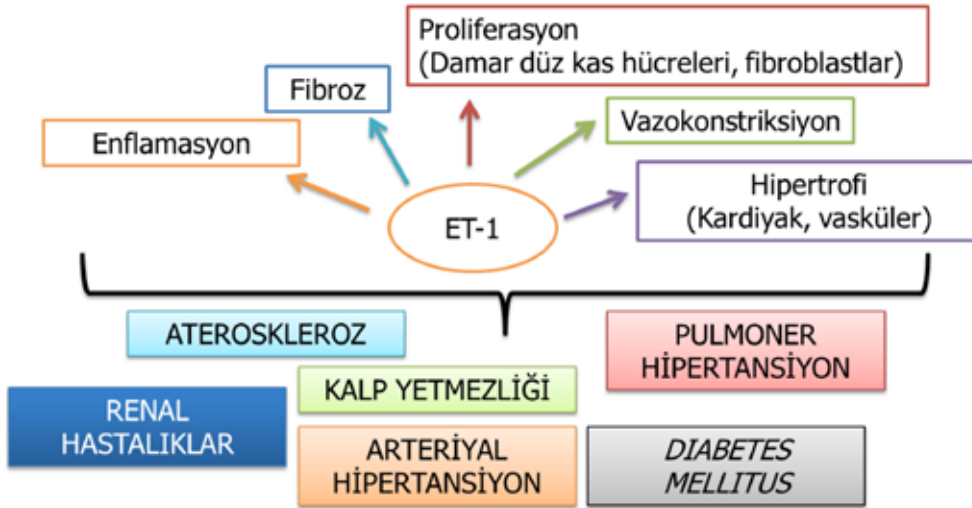
ET-1 SALIVERİLMESİNİ SAĞLAYAN	ET-1 SALIVERİLMESİNİ İNHİBE EDEN
<i>AZALMIŞ SHEAR STRES</i>	<i>ARTMIŞ SHEAR STRES</i>
ADRENALİN TROMBİN ANJİOTENSİN II HİPOKSİ VAZOPRESİN LİPOLİSAKKARİT	NİTRİK OKSİT PROSTASİKLİN
İNERLÖKİN-1 TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-β TÜMÖR NEKROZLAŞTIRICI FAKTÖR-α İNSÜLİN SERBEST RADİKALLER KARDİYOTROPİN-1 HOMOSİSTEİN İNERLÖKİN-6 KALSİYUM İYONLARI	HEPARİN PROSTAGLANDİN ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİT

**Şekil 6:** ET-1'in fizyolojik etkileri. *ET-1, endotelin 1 (endothelin 1).*

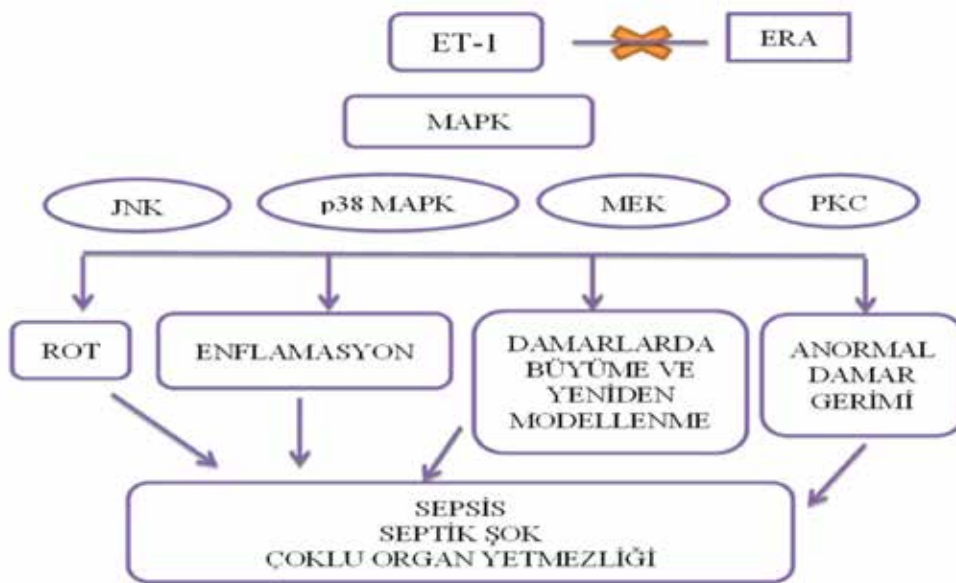
(39,40,56,62-67). ET-1'in astım, pulmoner hipertansiyon, renal hastalıklar, gastrik ülser, subaraknoit hemoraji sonrası gelişen serebral vazospazm, *diabetes mellitus* gibi birçok hastalık patojenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca klinik çalışmaların sonuçlarına göre, ET reseptör antagonistlerinin kalp yetmezliği ve arteriyel hipertansiyon tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olduğu öngörülmektedir (Şekil 7) (68,69).

Endotelin-1'in Sepsis ve Septik Şok Fizyopatolojisindeki Rolü

ET-1, endotel hücrelerinden saliverilen potent vazokonstriktör bir madde olup; vazokonstriksiyon, proliferasyon ve hipertrofi gibi damarda yaptığı etkilerinin dışında enflamasyona da neden olabilmektedir (70). Vazokonstriktör etkisinin yanı sıra damar hücrelerinde fibroza neden



Şekil 7: ET-1'in fizyopatolojik olaylardaki rolü. ET-1, endotelin.



Şekil 8: ET-1 sepsis, septik şok ilişkisi. ERA, endotelin reseptör antagonisti (endothelin receptor antagonist); ET-1, endotelin 1; JNK, c-jun N-terminal kinaz; MAPK, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (mitogen-activated protein kinase); MEK, MAPK kinaz (mitogen-activated protein kinase); PKC, protein kinaz C; ROT, reaktif oksijen türleri.

olmakta ve ROT'un saliverilmesini uyarmaktadır. Ayrıca, ET-1'in süperoksit radikal üretimini ve sitokin saliverilmesini artırarak proenflamatuvar mekanizmaları uyardığı sanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre ET-1'in; NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve TNF- α , IL-1 ile IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun indüklenmesi gibi olaylarda rol aldığı gösterilmiştir (70). Sepsis ve septik şoklu hastalarda plazma ET-1 düzeyleri yükselmiş olup hastaların mortalite ve morbidite

oranı ile plazma ET-1 düzeyleri arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür (71).

Septik şok gibi doku kanlanması azaldığı durumlarda endoteliumdan vazoaktif maddeler saliverilmektedir. Deneysel hayvan çalışmaları ve bazı klinik çalışmalarda ET ve NO gibi endotel kaynaklı maddelerin, çoklu organ yetmezliğine dek ilerleyebilen septik şok patojenezinde önemli role sahip oldukları bilinmektedir (72). Septik şok geliştiğinde, mezenterik dolaşımda görüldüğü gibi, bazı damar

yataklarında kanlanmanın azalması endotoksine yanıt olarak vazokonstriktör mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir (72-75). LPS uygulanması sonucunda makrofajlarda ET-1 gen ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca, sitokinlerin de ET-1 gen ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (76). ET-1'in sepsis ve septik şoktaki rolü üzerine yapılan çalışmalarda, sepsisli hastalarda ET-1 düzeyleri yüksek bulunmuş, septik şoklu sıçanlarda ise plazma ET-1 düzeyi iki katına çıkmış ve septik şoklu hayvanlara ET-1 antiserumu verilmesiyle şokun hayvanlarda yarattığı zedelenme azalmıştır (77,78). Bu tür çalışmalar göstermiştir ki, ET-1'e bağımlı mekanizmalar septik şok patojenezinde önemli rol oynamaktadır. Bunun dışında, sepsis ve septik şok gelişiminde önemli mediyatörlerden olan ROT üretimdeki artışa ET-1'in katkı sağladığı gösterilmiştir. Bununla ilişkili yapılan çalışmalarda, sepsis sırasında dolaşım sisteminde ve sepsisten etkilenen organlarda aşırı miktarda ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT)'nin üretildiği gözlenmiştir (79-81). ET-1'in de ROT üretimini uyardığı bilinmekte olup; ET-1, özellikle süperoksit radikal (O_2^-) üretimini artırmakta ve oksidatif strese yol açmaktadır. Bu peptit intravenöz verildiğinde başlangıçta kan damarlarının dilatasyonuna ardından uzun süren konstrikسیونu yaparak iç organlarda iskemi ve endotel işlevinde bozukluğa neden olmaktadır. Oluşturduğu bu değişikliklerle çok miktarda ROT açığa çıkmasını sağlamaktadır (82-84).

Yapılan çalışmalara göre ET-1'in vazokonstriktif, prooksidatif, proliferatif, profibrotik özellikleriyle sepsis ve septik şok patolojisinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır.

Sepsis ve Septik Şok Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar ve Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

ET-1 bölgesel kan akımının düzenlenmesinde etkili olduğundan, septik şokta ortaya çıkan kan akımındaki bozukluklardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (85). Yapılan deneysel çalışmalara göre endotoksemi ve sepsis sırasında gelişen kardiyak işlev bozukluğuna neden olan mekanizmalar, koroner damarlardaki vazokonstriksiyonun dışında endokardiyal ve miyokardiyal kan akımında azalma olarak gösterilmiştir (86-89). İnsan ve domuzlardan izole edilen damarlarda yapılan çalışmalara göre, ET-1'in koroner damarlardaki vazokonstriktör etki gücünün çok yüksek olduğu ve bu etkiyi her iki reseptörü aracılığıyla gösterebildiği bulunmuştur (90,91). ET-1'in her iki reseptörünü anta-

gonize eden bosentanın; domuzlarda oluşturulmuş endotoksik şok modelinde koroner kan akımını artırdığı bulunmuştur (85). Sıçanlarda endotoksemiye bağlı gelişen koroner vazokonstriksiyonun TNF- α aracılıklı ET-1 saliverilmesi olduğu gösterilmiştir. ET reseptörleri antagonize edilirse sitokinlerin oluşturduğu kardiyodepresan etkilerin önlenilebileceği düşünülmektedir (92). Endotoksemi ve sepsiste kardiyak işlev bozukluğuna neden olabilen bir başka mekanizmanın mikroorganizmaların vücuda girmesiyle etkinleşen lökositlerin oluşturduğu kardiyodepresan etki olduğu düşünülmüştür (93). Domuzlarda hiperdinamik sepsis modelinin oluşturulduğu bir çalışmada, endotoksin enfüzyonunu takiben miyokardiyal lökosit geçişinin yavaşladığı ve buna bağlı olarak koroner mikrosirkülasyonda çok sayıda lökositin tutulduğu gösterilmiştir (94). ET'nin bu etkisi ET antikoları ile önlenmiştir (95).

Sepsis sırasında gelişen pulmoner işlevde bozukluk; pulmoner hipertansiyon, hipoksemi ve akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olabilmektedir (96). Pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde pulmoner damar direnci ve pulmoner arteriyel basınç artışının yanı sıra, adezyon molekülleri ve lökositleri etkinleştiren sitokinler ve bir de damar tıkanıklığı, vazokonstriksiyon ve endotelial ödem gelişimiyle sonuçlanan endotelial zedelenme rol oynamaktadır (96). Endotoksinin neden olduğu pulmoner hipertansiyonun erken döneminde COX yolunun etkinleştiği; geç döneminde ise ET sisteminin etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda pulmoner hipertansiyonun geç dönem etkilerinin her iki reseptör veya seçici ET_A reseptör blokajıyla tersine çevrildiği gözlenmiştir (97-100). Ayrıca, ET-1 akciğerlerde ödeme neden olmaktadır (101). ET-1; alveollere lökosit göçünü başlatabilmekte ve adezyon moleküllerinin ekspresyonlarında artışa yol açabilmektedir. Her iki ET reseptörü antagonize edildiğinde endotoksemi sırasında alınan bronşiyolo-alveolar lavaj sıvısı içeriğindeki protein ve lökosit miktarı düşük bulunmuştur (102,103).

Sepsis ve sistemik enflamasyon durumlarında intestinal perfüzyonun bozulması yaygın görülmektedir (104). Yerel uygulanan ET-1 mukozada ülserasyonlara yol açmaktadır (105-107). Hidroklorik asit, indometazin, iskemi/reperfüzyon ve hemorajik şokun neden olduğu mukozal ülserasyonlara karşı endotelin reseptör antagonizmasının koruyucu olduğu bulunmuştur (107-109). Sepsis ve endotoksemi durumunda plazmadaki ve intestinal mukozadaki ET-1 düzeylerinde büyük ölçüde artış olduğu bulunmuş, ayrıca

ET antagonizmasının endotoksinin uyardığı intestinal vazokonstriksiyon artışını tersine çevirdiği kanıtlanmıştır. Septik şoklu sıçanların ET antiserumuyla tedavi edilmesi sonucunda eritrositlerin mukozaya göç hızının artması intestinal kan akımının ve dolaşımın düzelmesini sağlamıştır (110,111).

Endotoksemi sırasında karaciğer kan akımının düzenlenmesi büyük oranda ET reseptör etkinliğine bağlı bulunmuş olup, portal vene ET infüzyonu sonucu doza bağımlı olarak sinüzoidal kan akımında azalma gerçekleşmektedir (112). Iwai ve ark. (113) sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada ET-1 infüzyonu sonucu perfüze sıçan karaciğerinde hepatoselüler zedelenme ve kan akımında bozukluklar oluştuğunu gözlemlemiştir; hem ET_A hem de ET_B reseptör antagonisti kullanarak her iki parametrede düzelleme sağlamışlardır.

ET-1 infüzyonunun domuzlarda akut renal zedelenmeye yol açtığı ve artmış olan plazma ET-1 düzeyleri ile renal yetmezlik arasında bağlantı olduğu bulunmuştur (114). Renal kan akımının azalması ve renal işlevde bozukluk deneysel septik şok belirtilerinden olup, endotoksemi modelinde renal kan akımı, kreatinin klirensi ve idrar hacminde artma seçici olmayan ET antagonisti ve ET antiserumu kullanılarak önlenilebilmiştir (115).

Damar duvarında gelişen enflamasyon olaylarıyla ET-1 ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Enflamatuvar yanıtta rol oynayan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile ET-1 arasında ilişki olduğu bulunmuştur (116).

Sepsis ve septik şok tedavisinde antibiyotikler, elektrolit sıvılar, vazopresörler dışında yeni tedavi seçeneği olan yüksek doz kortikosteroidler ve antisitokinler gibi antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmasına karşı yoğun bakım birimlerindeki ölüm oranı gün geçtikçe artmaya devam etmektedir (61). ET-1'in MAPK sinyal ileti yolunu uyararak etkinleştirdiği çeşitli downstream sinyal molekülleri aracılığıyla ROT üretiminde artışın, enflamasyon gelişimi, endotelial işlevde bozulmayla birlikte gerçekleşen anormal damar gerimi ve damarlarda yeniden modellenme gibi olaylara yol açarak sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişiminde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (Şekil 8). Ayrıca sepsiste gelişen endotelial işlev bozukluğunda biyobelirteç olarak ET-1 peptit düzeylerinin kullanılabilirliğine ilişkin yayınlar da mevcuttur (117). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ET'lerin sepsis gelişimindeki rolü gösterilmiş olduğundan; tek başına ET_A ve ET_B reseptör antagonistleri veya her iki reseptör antagonistlerinin kardiyovasküler, renal, pulmoner ve hepatik sistemler üzerine olan etkileri denemekle birlikte klinik çalışmalar henüz yapılmamıştır. Dünya ilaç pazarında bosentan, amrisentan ve macitentan pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ET reseptörlerine seçici olmayan bosentan ve tezosentan dışında reseptör seçiciliğine sahip BQ123 ve BQ788; sepsis konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalarda dikkati çeken reseptör antagonistleridir (61).

KAYNAKLAR

- Carré JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777:763-771.
- Fernandes D, Assrey J. Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis. *Shock*. 2008;30:10-13.
- Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit*. 2005;11:76-85.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):644-655.
- Kayaalp O. Otakoidler. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. s. 130-135.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
- Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri nozokomial infeksiyonları surveyansı: Epidemioloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001;1:122-30.
- Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, Kacan M, Unsal D, Serin MS, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Schunck WH, Falck JR, Malik KU. A novel treatment strategy for sepsis and septic shock based on the interactions between prostanoids, nitric oxide, and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(2):121-150.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353.
- Dipiro JT, Talbert LR, Yee GC, Matzke GR, Wells GB, Posey ML. Sepsis and septic shock. *Pharmacotherapy*. 7th Ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2008. p.1943-55.
- Ünsal D. Sıçanlarda Zimosan ile Oluşan Hipotansiyona Dalak Tirozin Kinazının Katkısının Araştırılması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.

12. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63-78.
13. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:635-700.
14. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:505-518.
15. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:36-46.
16. Bryant CE, Spring DR, Gangloff M, Gay NJ. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:8-14.
17. Agnieszka P, Aneta HJ, Kinga B, Ktarzynka K. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(3):557-581.
18. Reindert N, Tom H, Jos AG. Recognition of LPS by TLR4: Potential for anti-inflammatory therapies. *Drugs*. 2014;12(7):4260-4273.
19. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-218.
20. Carvalho AC, Freeman NJ. How coagulation defects alter outcome in sepsis. *J Crit Illn*. 1994;9:51-75.
21. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock*. 1996;5:223-228.
22. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:33-44.
23. Aziz M1, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2013;93(3):329-342.
24. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115:457-469.
25. Zhang Y, Zhao C, He W, Wang Z, Fang Q, Xiao B, Liu Z, Liang G, Yang S. Discovery and evaluation of asymmetrical monocarbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:373-382.
26. Sagy M, Al-Qaqaa Y, Kim P. Definitions and pathophysiology of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013;43:260-263.
27. Roth J, De Souza GE. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:301-314.
28. Jesmin S, Shimojo N, Yamaguchi N Mowa CN, Oki M, Zaedi S, Sultana SN, Rahman A, Islam M, Sawamura A, Gando S, Kawano S, Miyachi T, Mizutani T. Effects of protease activated receptor (PAR)2 blocking peptide on endothelin-1 levels in kidney tissues in endotoxemic rat mode. *Life Sci*. 2014;102:127-133.
29. Keller S, Karaa A, Paxian M Clemens MG, Zhang JX. Inhibition of endothelin-1-mediated up-regulation of iNOS by bosentan ameliorates endotoxin-induced liver injury in cirrhosis. *Shock*. 2006;25:306-313.
30. Halliwell B, Gutteridge JMC: *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
31. Andrades ME, Ritter C, Dal-Pizzol F: The role of free radicals in sepsis development. *Front Biosci*. 2009;1:277-287.
32. Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35:584-590.
33. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, Pignalosa O, Vietri MT, Molinari AM, Sica V, Della Corte F, Napoli C. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2004;99:857-863.
34. Michael ÉA, Arian M, Snežana S, Ivan S. Bench-to bedside review: Sepsis - from the redox point of view. *Crit Care*. 2011;15:230.
35. Víctor VM, Espulgues JV, Hernández-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9(4):376-389.
36. Ritter C, Andrades ME, Frota Junior ML, Bonatto F, Pinho RA, Polydoro M, Klamt F, Pinheiro CT, Menna-Barreto SS, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med*. 2003;29:1782-1789.
37. Iskit AB, Guc MO. Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia and survival in experimental models of septic shock. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24:953-957.
38. Henriques GMOM. New therapeutic targets for the control of inflammatory arthritis: a pivotal role for endothelins. 2013. ISBN 978-953-51-0916-7. doi: 10.5772/53738.
39. Ehrenreich H, Burd PR, Rottem M Hültner L, Hylton JB, Garfield M, Coligan JE, Metcalfe DD, Fauci AS. Endothelins belong to the assortment of mast cell-derived and mast cell-bound cytokines. *New Biol*. 1992;4:147-156.
40. Endo T, Uchida Y, Matsumoto H Suzuki N, Nomura A, Hirata F, Hasegawa S. Regulation of endothelin-1 synthesis in cultured guinea pig airway epithelial cells by various cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;186:1594-1599.
41. Giaid A, Gibson SJ, Ibrahim BN, Legon S, Bloom SR, Yanagisawa M, Masaki T, Varndell IM, Polak JM. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86:7634-7638.
42. Ehrenreich H. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties are produced by human macrophages. *J Exp Med*. 1990;172:1741-1748.
43. Takahashi K, Jones PM, Kanse SM, Lam HC, Spokes RA, Ghatei MA, Bloom SR. Endothelin in the gastrointestinal tract. Presence of endothelin-like immunoreactivity, endothelin-1 messenger RNA, endothelin receptors, and pharmacological effect. *Gastroenterol*. 1990;99:1660-1667.
44. Suzuki T, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin-1 is produced and secreted by neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;191:823-830.
45. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Control of vascular smooth muscle tone. Rang&Dale's Pharmacology. 7th Ed USA: Elsevier, 2012. p. 268-271.

46. Masaki T. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocr Rev.* 1993;14(3):256-268.
47. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990;348:730-732.
48. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86:485-498.
49. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:639-650.
50. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptidase-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature.* 1990;348:732-735.
51. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007;5(1):45-52.
52. Duan J, Xu H, Dai S, Wang X, Wu Y, Zhang Y, Sun R, Ren J. Phytoestrogen alpha-zearalanol inhibits homocysteine-induced endothelin-1 expression and oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2008;197:549-555.
53. Hukovic N, Hadziselimovic R. Endothelin 1 action on isolated rat stomach and the role of calcium ions in ET 1 induced depolarization of smooth muscle cells BC3H1. *Biochem Mol Biol Int.* 1998;46:877-886.
54. Maemura K, Kurihara H, Morita T, Oh-hashii Y, Yazaki Y. Production of endothelin-1 in vascular endothelial cells is regulated by factors associated with vascular injury. *Gerontology.* 1992;38:29-35.
55. Sugiura M, Inagami T, Kon V. Endotoxin stimulates endothelin-release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:1220-1227.
56. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411-415.
57. Yamashita J, Ogawa M, Nomura K, Matsuo S, Inada K, Yamashita S, Nakashima Y, Saishoji T, Takano S, Fujita S. Interleukin 6 stimulates the production of immunoreactive endothelin 1 in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1993;53:464-466.
58. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:859-864.
59. Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther.* 2006;110:386-414.
60. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension-recent patents and discoveries. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2006;1:95-108.
61. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonist in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2013; doi 10.1007/s00005-014-0310-1.
62. Lima VV, Giachini FR, Hardy DM, Webb RC, Tostes RC. O-GlcNAcylation: a novel pathway contributing to the effects of endothelin in the vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300:236-250.
63. Khalil RA. Modulators of the vascular endothelin receptor in blood pressure regulation and hypertension. *Curr Mol Pharmacol.* 2011;4:176-186.
64. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci.* 2012;119:302-313.
65. Liu B, Zhou J, Chen H, Wang D, Hu D, Wen Y, Xiao N. Expression and cellular location of endothelin-1 mRNA in rat liver following endotoxemia. *Chin Med J.* 1997;110:932-935.
66. Rodriguez MR, Soria LR, Ventimiglia MS, Najenson AC, Di Maria A, Dabas P, Fellet A, Marinelli RA, Vatta MS, Bianciotti LG. Endothelin-1 and -3 induce choleresis in the rat through ETB receptors coupled to nitric oxide and vagovagal reflexes. *Clin Sci.* 2013;125:521-532.
67. Abassi Z, Khateeb E, Ramadan R. The endothelin and pulmonary hypertension. *Israeli Bililingual J Hypertens.* 2010;16.
68. Beghetti M, Black SM, Fineman JR. Endothelin-1 in congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2005;57:16-20.
69. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86:485-498.
70. Richard V. Endothelin: From discovery to pharmacotherapeutic innovations. *Presse Med.* 2014;43(7-8):742-755.
71. Weitzberg E, Lundberg JM, Rudehill A. Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. *Circ Shock.* 1991;33:222-227.
72. Iskit AB, Guc MO. Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia and survival in experimental models of septic shock. *Acta Pharmacol Sin.* 2003;24:953-957.
73. Iskit AB, Sungur A, Gedikoglu G, Guc MO. The effects of bosentan, aminoguanidine and L-canavanine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice. *Eur J Pharmacol.* 1999;379:73-80.
74. Kavuklu B, Iskit AB, Guc MO, Ilhan M, Sayek I. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced mesenteric vascular hyporeactivity. *Br J Surg.* 2000;87:448-453.
75. Baykal A, Iskit AB, Hamaloglu E, Guc MO, Hascelik G, Sayek I. Melatonin modulates mesenteric blood flow and TNF alpha concentrations after lipopolysaccharide challenge. *Eur J Surg.* 2000;166:722-727.
76. Battistini B, M Forget DL. Potential roles for endothelins in systemic inflammatory response syndrome with a particular relationship to cytokines. *Shock.* 1996;5:167-183.
77. Myhre U, HT Petterson C, Risoe KE, Giercksky: Endothelin-1 and endotoxemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22:291-294.
78. Lin-Wang, C., C. Ying-Zi, T. Li-Jia, T. Jian, S. Jing-Yi T. Chao-Shu. Role of regulatory peptide in the pathogenesis of shock. *Science in China.* 1994;37:162-168.
79. Andrades ME, Ritter C, Dal-Pizzol F: The role of free radicals in sepsis development. *Front Biosci.* 2009;1:277-287.
80. Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35:584-590.

81. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, Pignalosa O, Vietri MT, Molinari AM, Sica V, Della Corte F, Napoli C. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2004;99:857-863.
82. Dong F, Zhang X, Wold LE, Ren Q, Zhang Z, Ren J. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ETB receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. *Br J Pharmacol*. 2005;145:323-333.
83. Loomis ED, Sullivan JC, Osmond DA, Pollock DM, Pollock JS. Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:1058-1064.
84. Lo'pez-Sepu'lveda R, Go'mez-Guzma'n M, Zarzuelo MJ, Romero M, Sánchez M, Quintela AM, Galindo P, O'Valle F, Tamargo J, Pérez-Vizcaino F, Duarte J, Jiménez R. Red wine polyphenols prevent endothelial dysfunction induced by endothelin-1 in rat aorta: role of NADPH oxidase. *Clin Sci*. 2011;120:321-333.
85. Michael Wanecek, Eddie Weitzberg, Anders Rudehill, Anders Oldner. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol*. 2000;407:1-15.
86. Peyton MD, Hinshaw LB, Greenfield LJ, Elkins RC. The effects of coronary vasodilation on cardiac performance during endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1976;143:533-538.
87. Dhainaut JF., Huygebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villermant, D, Carli A, Raichvarg D. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation*. 1987;75:533-541.
88. Cunnion RE, Parillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 1989;5(1):99-118.
89. Goldfarb R, Nightingale L, Kish P, Loegering D. Left ventricular function during lethal and sub lethal endotoxemia in swine. *Am J Physiol*. 1986;251:364-373.
90. Bonggwan S, Oemar BS, Siebenmann R, von Segesser L, Luscher T.F. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation*. 1994;89:1203-1208.
91. Awane Igata Y, Ikeda S, Watanabe T. Inhibitory effects of TAK-044 on endothelin induced vasoconstriction in various canine arteries and porcine coronary arteries: a comparison with selective ETA and ETB receptor antagonists. *Br J Pharmacol*. 1997;120:516-522.
92. Hohlfed T, Klemm P, Thiemermann C, Warner TD, Schror K, Vane JR. The contribution of tumour necrosis factor-alpha and endothelin-1 to the increase of coronary resistance in hearts from rats treated with endotoxin. *Br J Pharmacol*. 1995;116:3309-3315.
93. Granton JT, Goddard CM, Allard MF, van Eeden S, Walley KR. Leukocytes and decreased left-ventricular contractility during endotoxemia in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1977-1983.
94. Lopez Farre A, Riesco A, Espinosa G, Digiuni E, Cernadas MR, Alvarez V, Montón M, Rivas F, Gallego MJ, Egido J. Effect of endothelin-1 on neutrophil adhesion to endothelial cells and perfused heart. *Circulation*. 1993;88:1166-1171.
95. Goddard CM, Allard MF, Hogg JC, Herbertson MJ, Walley KR. Prolonged leukocyte transit time in coronary microcirculation of endotoxemic pigs. *Am J Physiol*. 1995;269:1389-1397.
96. Bigatello L, Zapol M. New approaches to acute lung injury. *Br J Anaesth*. 1996;7:99-109.
97. Cassin S, Kristova V, Davis T, Kadowitz P, Gause G. Tone-dependent responses to endothelin in the isolated perfused fetal sheep pulmonary circulation in situ. *J Appl Physiol*. 1991;70:1228-1234.
98. Goldie RG, Knott PG, Carr MJ, Hay DW, Henry PJ. The endothelins in the pulmonary system. *Pulm Pharmacol*. 1996;9:69-93.
99. Svartholm E, Bregqvist D, Hedner U, Ljungberg J, Haglund U. Thromboxane A2-receptor blockade and prostacyclin in porcine Escherichia coli shock. *Arch Surg*. 1989;124:669-672.
100. Curzen NP, Mitchell JA., Jourdan KB, Griffiths MJ, Evans TW. Endothelin-1-induced contraction of pulmonary arteries from endotoxemic rat is attenuated by the endothelin-A receptor antagonist, BQ123. *Crit Care Med*. 1996;24:2007-2013.
101. Helset E, Ytrehus K, Tveita T, Kjeve J, Jorgensen L. Et-1 causes accumulation of leukocytes in the pulmonary circulation. *Circ Shock*. 1994;44:201-209.
102. Ishizuka T, Takamizawa M, Matsumoto M, Suzuki K, Kurita A. Endothelin-1 enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in tumor necrosis factor alpha-stimulated vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 1999;369:237-245.
103. McCarron RM, Weang L, Stanimirovic DB, Spatz M. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett*. 1993;156:31-34.
104. Humer MF, Phang PT, Friesen BP, Allard MF, Goddard CM, Walley KR. Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol*. 1996;81:895-904.
105. Lazaratos S, Kashimura H, Nakahara A, Fukutomi H, Osuga T, Urushidani T, Miyauchi T, Goto K. Gastric ulcer induced by submucosal injection of ET-1: role of potent vasoconstriction and intraluminal acid. *Am J Physiol*. 1993;265:491-498.
106. Whittle BJ, Lopez-Belmonte J. Actions and interactions of endothelins, prostacyclin and nitric oxide in the gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol*. 1993;44:91-107.
107. Michida T, Kawano S, Masuda E, Kobayashi I, Nishimura Y, Tsujii M, Hayashi N, Takei Y, Tsuji S, Nagano K. Role of endothelin-1 in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in rats. *Gastroenterol*. 1994;106:988-993.
108. Matsumaru K, Kashimura H, Hassan M, Nakahara A, Hayashi T, Iwata R, Goto K, Muto H, Tanaka N, Fukutomi H. Bosentan, a novel synthetic mixed-type endothelin receptor antagonist, attenuates acute gastric mucosal lesions induced by indomethacin and HCl in the rat: role of endogenous endothelin-1. *J Gastroenterol*. 1997;32:164-170.
109. Kitajima T, Tani K, Yamaguchi T, Kubota Y, Okuhira M, Mizuno T, Inoue K. Role of endogenous endothelin in gastric mucosal injury induced by hemorrhagic shock in rats. *Digestion*. 1995;56:111-116.
110. Wilson MA, Steeb GD, Garrison RN. Endothelins mediate intestinal hypoperfusion during bacteremia. *J Surg Res*. 1993;55(2):168-175.

111. Pittet J, Morel D, Hemsén A, Gunning K, Lacroix JS, Suter P, Lundberg J. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg.* 1991;213:261-264.
112. Bauer M, Zhang JX, Bauer I, Clemens MG. Endothelin-1 as a regulator of hepatic microcirculation: sublobular distribution of effects and impact on hepatocellular secretory function. *Shock.* 1994;1:457-465.
113. Iwai M, Yamauchi T, Shimazu T. Endothelin 1 aggravates acute liver injury in perfused livers of rats after treatment with D-galactosamine. *Hepatology.* 1998;28:503-509.
114. Schulz E, Ruschitzka F, Lueders S, Heydenbluth R, Schrader J, Müller GA. Effects of endothelin on hemodynamics, prostaglandins, blood coagulation and renal function. *Kidney Int.* 1995;47:795-801.
115. Mitaka C, Hirata Y, Yokoyama K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K. Improvement of renal dysfunction in dogs with endotoxemia by a nonselective endothelin receptor antagonist. *Crit Care Med.* 1999;27:146-153.
116. Yeager ME, Belchenko DD, Nguyen CM, Colvin KL, Ivy DD, Stenmark KR. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46:14-22.
117. Paulus P, Jennewein C, Zacharowsky K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis. *Biomarkers.* 2011;16:11-21.