

Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü

Şefika Pınar Şenol, Bahar Tunçtan

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Bahar Tunçtan
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: btunçtan@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Temmuz 2015 / July 15, 2015

ÖZET

Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptörlerin insülin direnci ve septik şok patojenezindeki rolü

Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptörler ligant ile etkinleştirilen transkripsiyon faktörleridir ve sınıf II nükleer reseptör ailesine aittirler. Günümüze dek peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR) α , PPAR β ve PPAR γ olmak üzere 3 alt tür tanımlanmıştır. PPAR α başlıca lipit metabolizması ve enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PPAR α ve PPAR γ üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya karşın, PPAR β 'nin işlevsel kimliği henüz netlik kazanmamıştır; çünkü neredeyse tüm dokularda eksprese edilmektedir. PPAR γ ise glukoz homeostazi ve adipojenin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. İnsülin direnci kandaki normal ya da yüksek insülin düzeyine rağmen, zayıf biyolojik yanıt oluşmasıdır. İnsülin direncinde başta kas, yağ ve karaciğer olmak üzere tüm dokularda insüline gerekli ve yeterli yanıt oluşmamaktadır. PPAR α lipit metabolizması üzerine etkili genleri düzenleyerek, PPAR γ ise çeşitli mekanizmalar ile glukoz homeostazını sağlayarak insülin direnci ortaya çıkmasını engeller. Sepsis, bilinen veya olası bir enfeksiyona karşı verilen sistemik enflamatuvar yanıt durumu, septik şok ise intravenöz sıvı uygulamasına yanıtız hipotansiyonun eşlik ettiği şiddetli sepsistir. PPAR agonistleri ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda sepsis ve septik şok patojenezinde rol oynayan nükleer faktör κB ve etkinleştirici protein-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi inhibe edilerek proenflamatuvar gen ekspresyonunun engellendiği görülmüştür. Bu derlemede, insülin direnci ve septik şok patojenezinde PPAR'ların rolüne değinilerek, PPAR agonistlerinin olası terapötik yararları üzerinde durulmuştur.

Anahtar sözcükler: PPAR, septik şok, insülin direnci, enflamasyon

ABSTRACT

The role of peroxisome proliferator-activated receptors in the pathogenesis of insulin resistance and septic shock

Peroxisome proliferator-activated receptors are ligand-activated transcription factors and they belong to class II nuclear receptor family. To date, three subspecies have been identified: peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α , PPAR β and PPAR γ . PPAR α is mainly involved in the regulation of lipid metabolism and inflammatory processes. Since PPAR β is expressed in almost all tissues, the functional identity of it is not yet clear. PPAR γ plays a key role in glucose homeostasis and the regulation of adipogenesis. Insulin resistance is attenuated biological response despite circulating normal or high levels of insulin in blood. In insulin resistance, the response caused by insulin isn't sufficient or adequate at all tissues particularly in muscle, fat and liver. Development of insulin resistance is prevented by PPAR α through regulation of genes affecting lipid metabolism and by PPAR γ through provision of glucose homeostasis by different mechanisms. Sepsis is a systemic inflammatory response against a manifest or a potential infection; and septic shock is the severe form of sepsis that is accompanied by hypotension unresponsive to intravenous fluid administration. In preclinical studies proinflammatory gene expression was prevented by the inhibition of activation of transcription factors such as nuclear factor κB and activator protein-1 which are involved in the pathogenesis of sepsis and septic shock by PPAR agonists. This review focuses on the role of PPARs in the pathogenesis of insulin resistance and septic shock and discusses the potential therapeutic benefits of PPAR agonists.

Key words: PPAR, insulin resistance, septic shock, inflammation

GİRİŞ

1990'lı yıllarda Isseman ve Green fibratların ve tiyazolidindionların moleküler hedefleri olan yeni bir steroid hormon süper ailesi tanımlamış ve peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR) olarak adlandırmışlardır. Birkaç yıl sonra Latince adlandırması *Xenopus laevis* olan kurbağadan

PPAR ortoloğu ve ek olarak yeni 2 adet yüksek derecede homolog genler klonlanmıştır. Fare PPAR reseptörleri ve *Xenopus*'tan elde edilen 3 reseptör arasındaki benzerliklerin sonucu adlandırma PPAR α , PPAR β ve PPAR γ olarak kabul edilmiştir. Kısa bir süre sonra Dreyer ve ark. (2) birçok grup ile memeli PPAR β ve PPAR γ arasında ortolog tanımlamıştır. PPAR α ve PPAR γ türler arasında yüksek oranda korunmuş olmasına karşın, PPAR β oldukça farklılık

göstermektedir, adlandırmada yaygın olarak PPAR β/δ kullanılmaktadır (1-6).

PPAR'lar sınıf II nükleer reseptörler grubuna dahildir. Ligant ile etkinleşince liganda özgü reseptör proteinin liganda özgül olmayan retinoit reseptörü (*retinoid X receptor*; RXR) ile birleşerek etkin heterodimer biçimine dönerler (7,8).

PPAR yapısı 5 bölgeden oluşmaktadır (Şekil 1) (9):

1. Özelleşmiş PPAR agonistlerinin bağlandığı ligant bağlayan bölge
2. Mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*; MAPK) ile fosforilasyon yoluyla liganttan bağımsız olarak etkinleşen N ucunda bulunan AF1 bölgesi
3. PPAR ile etkinleştirilen hedef genlerin promotör bölgesinde bulunan PPAR yanıt elementi (*peroxisome proliferator-activated receptor response element*; PPRE) ile etkileşen bölge
4. Ligant bağlanmasına karşılık olarak transkripsiyonel etkinleşme için gerekli olan yapısal değişikliğe

uğrayan C ucunda bulunan AF2 bölgesi

5. İşlevi tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, deoksiribonükleik asit (*deoxyribonucleic acid*; DNA) ile bağlanma için önemli olduğu düşünülen esnek eklem bölgesi

PPAR'lar farklı genler tarafından eksprese edilmektedir ve farklı dokularda farklı işlevsel özellik kazanmışlardır (Tablo 1) (10-12). Ligant tarafından etkinleştirildiğinde gen transkripsiyonunu etkinleştirirler ya da baskırlar. Transaktivasyon PPAR'ların lipid ve glukoz homeostazı üzerindeki etkilerinden sorumlu olan başlıca mekanizmadır. PPRE'lerin asetil koenzim A (*coenzyme A*; CoA) oksidaz, bifonksiyonel peroksimal β -oksidasyon enzimi, sitokrom p450 IVA6 enzimi, fosfoenolpirivat karboksikinas ve lipoprotein lipaz (*lipoprotein lipase*; LPL) gibi lipid metabolizmasında rol oynayan bir dizi genin yapısında olduğu saptanmıştır. Transaktivasyon, liganda bağlı PPAR ile RXR'nin heterodimerizasyonunu içerir. Bu heterodimer hedef genin promotör bölgesinde bulunan özelleşmiş



Şekil 1: PPAR transkripsiyon faktörlerinin genel yapısı. AF, aktivasyon fonksiyonu (*activation function*); DNA, deoksiribonükleik asit (*deoxyribonucleic acid*).

Tablo 1: PPAR alt türleri ve özellikleri (10-12)

Alt tür	Birincil dokular	Ligantlar	İşlev	İlişkili hastalıklar ve patojenezler
PPAR α	Karaciğer, kalp, kas, damar endoteli ve damar düz kas hücresi, monosit/makrofajlar	Yağ asitleri Fibratlar	Yağ asidi oksidasyonu, Antiinflamatuvar	Dislipidemi Diyabet Ateroskleroz Enflamasyon
PPAR β/δ	Yaygın, kas, adipoz	Yağ asitleri Proteinler	Organojeniz (prenatal dönem) PPAR α işlevine sinerjistik etki-lipid metabolizmasının düzenlenmesi	Dislipidemi-obeziye İnfertilite Ateroskleroz
PPAR γ	Adipoz, kas, kalp, damar endoteli ve damar düz kas hücresi, monosit/ makrofajlar	PUFA'lar 15d-PGJ ₂ TZD'ler	Adipojeniz	İnsülin direnci-obeziye Metabolik sendrom Kanser Enflamasyon Hipertansiyon ve retinal hastalıklar

15d-PGJ₂, 15-deoksi-delta-12,14-prostaglandin J₂ (*15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J₂*); PPAR, peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*); PUFA, çoklu doymamış yağ asidi (*polyunsaturated fatty acid*); TZD, tiyazolidindion (*thiazolidinedione*).

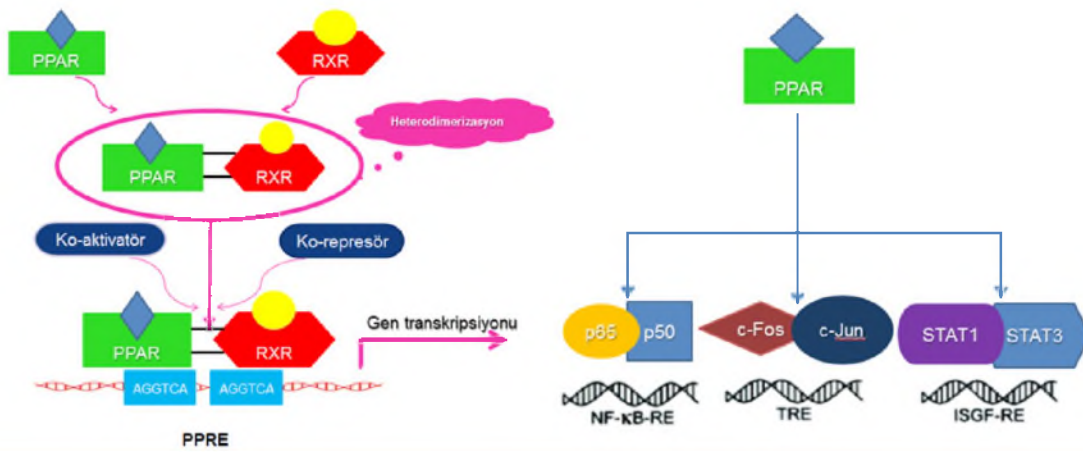
yanıt elementi PPRE'ye bağlanarak gen transkripsiyonunu sağlamaktadır. Ko-aktivatör ve ko-represör proteinlerin liganda bağımlı yapılanmaları, gen transkripsiyonunun kontrolünün güçlenmesine yardımcı olmaktadır. PPAR'ların antienflamatuvar etkilerinden başlıca sorumlu olan transrepresyon mekanizması ise nükleer faktör κB (*nuclear factor κB*; NF-κB) ve etkinleştirici protein (*activator protein*; AP)-1 gibi sinyal ileti yolları ile etkileşimi içermektedir. Bu mekanizmada, PPAR'lar DNA'ya bağlanmaksızın doğrudan proteinler ile etkileşmektedir. NF-κB başta indüklenabilir nitrik oksit (NO) sentaz (iNOS) ve siklooks-

jenaz-2 olmak üzere enflamasyona katkıda bulunan enzimlerin ekspresyonundan, AP-1 ise proenflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumludur (Şekil 2) (13,14).

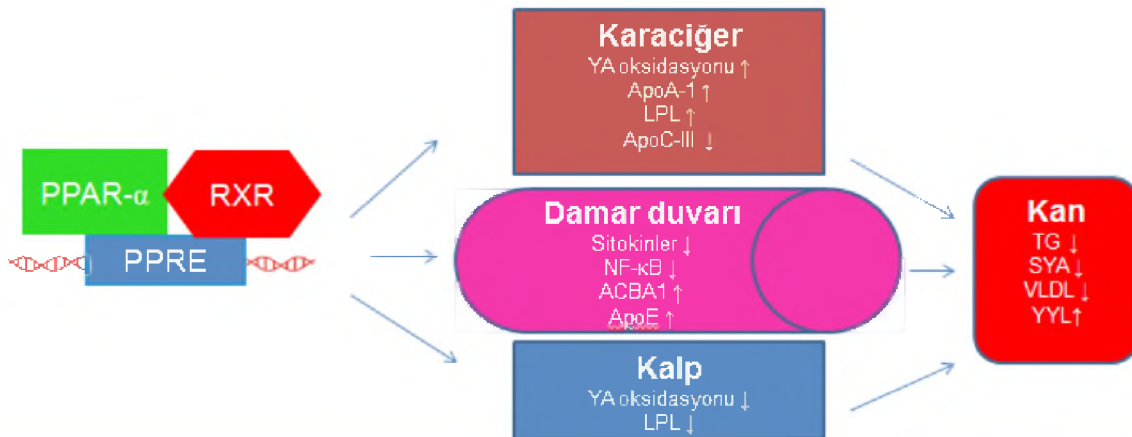
PPAR Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü

PPARα

PPARα, adipoz doku, karaciğer, vasküler endotelial hücreler, damar düz kas hücreleri ve monosit/makrofajlarda yüksek miktarda eksprese edilmektedir (15-18). Başlıca



Şekil 2: PPAR'ların etki mekanizmaları. ISGF, interferon ile uyarılan gen faktörü yanıt elementi (*interferon stimulated gene factor response element*); NF-κB-RE, nükleer faktör κB yanıt elementi (*nuclear factor κB response element*); PPAR, peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*); PPRE, peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör yanıt elementi (*peroxisome proliferator-activated receptor response element*); RXR, retinoit X reseptörü (*retinoid X receptor*); STAT, transkripsiyonun sinyal ileticisi ve etkinleştiricisi (*signal transducer and activator of transcription*); TRE, 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat yanıt elementi (*12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat response element*).



Şekil 3: PPARα'nın fizyolojik etkileri. Apo, apolipoprotein; LPL, lipoprotein lipaz (*lipoprotein lipase*); NF-κB, nükleer faktör κB (*nuclear factor κB*); PPAR, peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*); PPRE, peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör yanıt elementi (*peroxisome proliferator-activated receptor response element*); RXR, retinoit X reseptörü (*retinoid X receptor*); SYA, serbest yağ asidi; TG, trigliserit (*triglyceride*); VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (*very low density lipoprotein*); YA, yağ asidi; YYL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (*high density lipoprotein*).

lipit metabolizması ve enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (1,19). Yağ asitlerinin alınması, taşınması ve saliverilmesini kontrol etmektedir (20,21). PPARα etkinleştğinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL), apolipoprotein (apo) A-I ve apoA-II transkripsiyonunu artırarak YYL düzeyini artırmaktadır (23,24). Aynı zamanda, PPARα LPL'nin ekspresyonunu indüklemekte ve LPL inhibitörü olan apoC-III'ün ekspresyonunu önlemektedir (25). Bunlara ek olarak, PPARα damar hücrelerinde adezyon moleküllerin ve proenflamatuvar mediyatörlerin üretiminden sorumlu olan NF-κB'nin ekspresyonunu sınırlayarak enflamatuvar yanıtı azaltmaktadır (18). Kalpte ise yağ asidi alımı ve oksidasyonundan sorumlu genleri düzenleyerek miyokarda enerji sunumundan sorumludur (Şekil 3) (12,25).

PPARβ

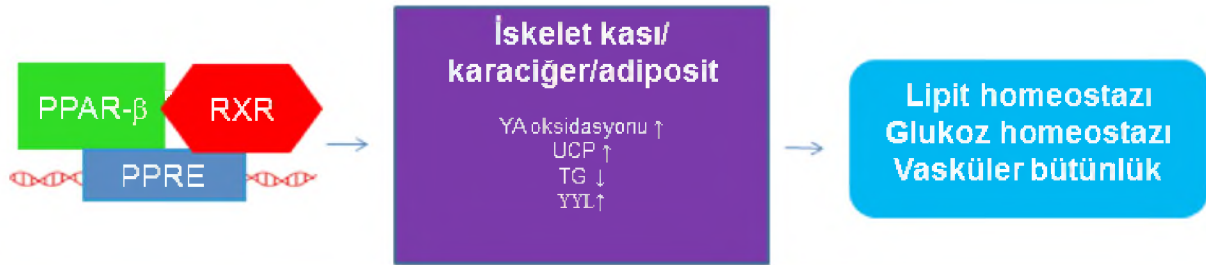
PPARα ve PPARγ üzerine yapılan çok sayıdaki çalışmaya karşın, PPARβ'nin işlevsel kimliği henüz netlik kazanma-

mıştır; çünkü beyin, adipoz doku ve deri başta olmak üzere hemen her yerde eksprese edilmektedir (25,26).

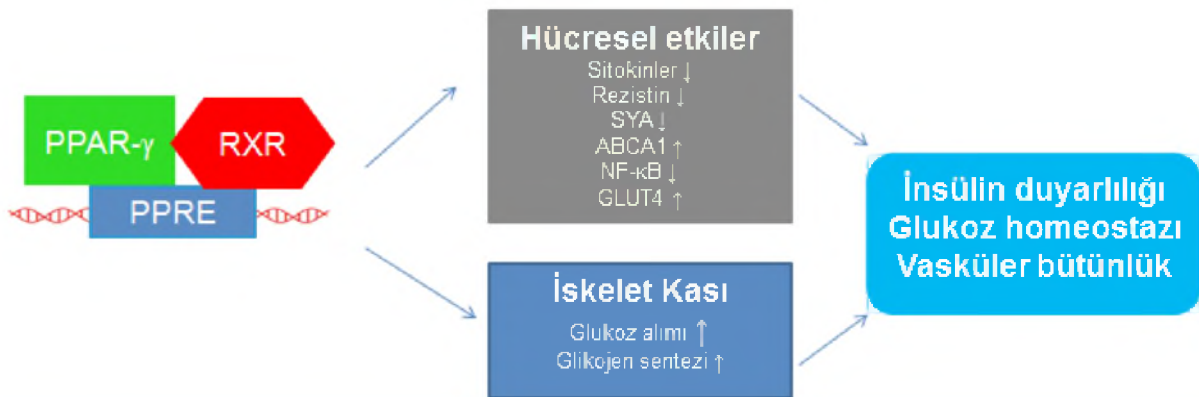
PPARβ, RXR ile etkin heterodimer biçimine dönüşüp hedef genin yanıt elementi ile etkileşince iskelet kası/adipoz doku ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonu, trigliserit azalması ve YYL'nin artışında rol oynar. Ayrıca, mitokondriyel enzim olan *uncoupling protein* ekspresyonunu da artırarak enerji metabolizmasında görev alır. Sonuç olarak, PPARβ lipit ve glukoz homeostazı ile damar bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir transkripsiyon faktörüdür (Şekil 4) (12).

PPARγ

PPARγ adiposit proliferasyonu, glukoz homeostazı, lökotrien yıkımının hızlandırılması, hücre döngüsü kontrolü, karsinogenez, ateroskleroz ve enflamasyonda önemli rolü olan düzenleyici bir proteindir. Başlıca bulunduğu dokular, adipoz doku, meme bezi ve bağırsaktır. Ayrıca



Şekil 4: PPARβ/δ'nin fizyolojik etkileri. PPAR, peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*); PPRE, peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör yanıt elementi (*peroxisome proliferator-activated receptor response element*); RXR, retinoit X reseptörü (*retinoid X receptor*); TG, trigliserit (*triglyceride*); UCP, eşleşmeyi engelleyen protein (*uncoupling protein*); YA, yağ asidi; YYL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (*high density lipoprotein*).



Şekil 5: PPARγ'nin fizyolojik etkileri. GLUT4, glucose transporter type 4; NF-κB, nükleer faktör κB (*nuclear factor κB*); PPAR, peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*); PPRE, peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör yanıt elementi (*peroxisome proliferator-activated receptor response element*); RXR, retinoit X reseptörü (*retinoid X receptor*); SYA, serbest yağ asidi.

damar endoteli, düz kas hücresi, monosit/makrofaj ve köpük hücresinde de eksprese edilmektedir (25).

PPAR γ , RXR ile etkin heterodimer biçimine dönüşüp hedef genin yanıt elementi ile etkileşince endotel ve düz kas hücrelerinde NF- κ B'nin ekspresyonunu inhibe ederek sitokinlerin sentezini azaltmaktadır. Adipoz dokuda insülin direnci ile ilişkili bir proenflamatuvar sitokin olan tümör nekroze edici faktör (*tumor necrosis factor*; TNF)- α 'nın neden olduğu glukoz alımındaki kısıtlanma ve LPL ulak ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*; mRNA) ekspresyonundaki artmaya karşı ters etki gösterir. Ayrıca, PPAR γ tarafından glukoz taşıyıcısı tip 4 (*glucose transporter type 4*; GLUT4) ekspresyonu, hücre içine glukoz alım süreci için esastır. İskelet kasında ise yağ asidi parçalanmasını tetiklemekte ve glukoz alımı ile glikojen sentezini uyarmaktadır (Şekil 5) (12).

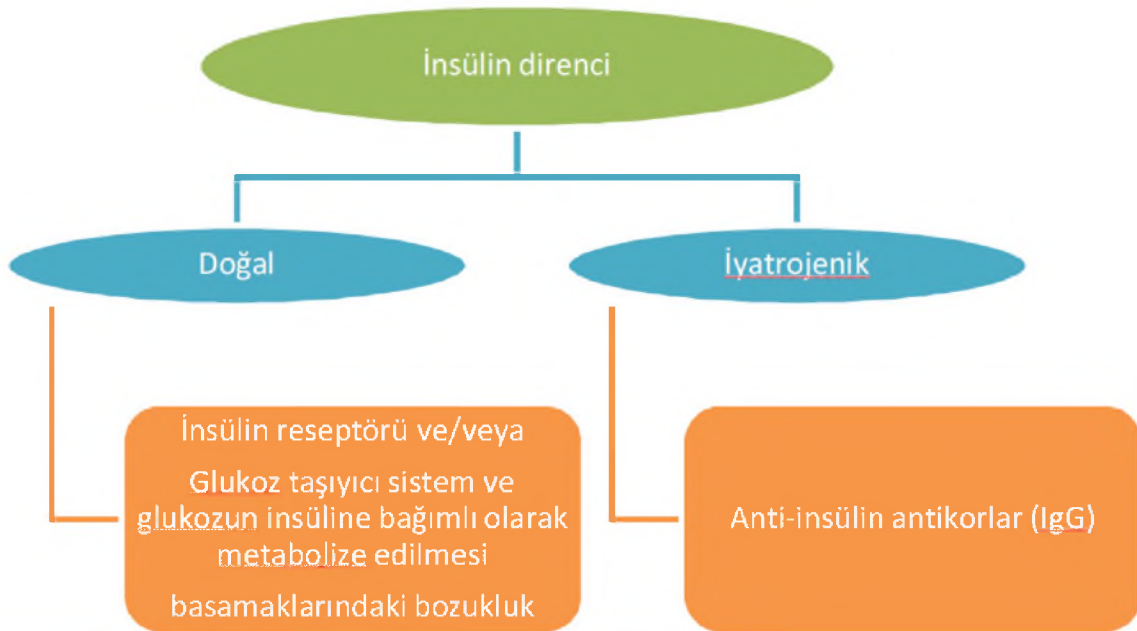
PPAR Alt Türlerinin İnsülin Direnci Patojenezindeki Rolü

İnsülin direnci, kandaki normal ya da yüksek insülin düzeyinin zayıf biyolojik yanıt oluşturmasıdır. İnsülin direncinde başta kas, yağ ve karaciğer olmak üzere tüm dokularda pankreas tarafından üretilen insüline gerekli ve yeterli tepki oluşmamaktadır (27).

İnsülin direnci, tip 2 diyabette olduğu gibi, insülin reseptörü ve/veya glukoz taşıyıcı sistemi ve glukozun insülin etkisi altında hücrede metabolize edilmesi basamaklarındaki bozukluklardan dolayı doğal olarak gelişir ya da hastaların insülin ile tedavi sırasında zamanla artan miktarda kanda dolaşan immünoglobulin G türü anti-insülin antikor oluşturması sonucu iyatrojenik olarak ortaya çıkar. Tiyazolidindion (TZD)'lerin hedef hücrelerin insüline duyarlılıklarını artırdıkları ve insülin direncini kısmen önledikleri bilinmektedir (Şekil 6) (28,31).

Diyabet insülin salgılanmasında veya insülinin etkisinde ya da her ikisindeki kusurlar sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile belirgin heterojen bir grup metabolizma bozukluğunu kapsamaktadır. Tip 2 diyabette öncelikle dokularda insüline karşı direnç gelişmektedir. Hiperglisemi daha sonra ortaya çıkmaktadır. Dokuların insüline duyarlılıkları birbirinden farklıdır. Bu nedenle, insülin direnci başladığında önce kasta glukoz yıkımı azalır ve bu durum postprandiyal hiperglisemiye yol açar. Ardından ciddi bir insülin etkisizliği ortaya çıkar ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır (29).

Tip 2 diyabet patojenezinde, insülin direnci ve yağ dokusunda artış birlikte görülmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma LPL etkinliği azalır, plazmada trigliserit



Şekil 6: İnsülin direncinin mekanizmaları. Ig, immünoglobulin.

düzeyi artarken, bir yandan da karaciğerde LPL etkinliğinin artması nedeniyle YYL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) derişimidir. SYA karaciğerde trigliserit birikmesini uyarır. Ancak, SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içermektedir. SYA'lar hem kas dokusuna glukoz girişini azaltarak hem de karaciğerden glukoz çıkışını artırarak insülin karşıtı etki oluştururlar (30). İnsülinin GLUT4 translokasyonu üzerine etkisini inceleyecek olursak, insülin reseptörü insülin ile etkinleştğinde insülin reseptör substrat (*insulin receptor substrate*; IRS)-1 proteinini tirozin rezidülerinden fosforilemektedir. IRS-1'in tirozin fosforilasyonu fosfoinozitol 3-kinazı etkinleştirmekte ve GLUT4'ün sitoplazmadan hücre zarına translokasyonu gerçekleşmektedir. Hücrede artmış olan SYA metaboliti asetil CoA miktarı, tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin/treonin fosforilasyonunu tetiklenmekte ve GLUT4'ün translokasyonu baskılanmaktadır (28,31).

PPAR α etkinleştğinde karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde LPL sentezi ve yağ asidi oksidasyonu artırmakta, karaciğerde LPL inhibitörü apoC-III üretimi azalmaktadır. Böylece çok düşük yoğunluklu lipoprotein (*very low density lipoprotein*; VLDL)'lerin yıkımı hızlanmakta ve plazma YYL düzeyleri yükselmektedir. Fibrik asit türevleri (fibratlar) YYL düzeylerini artırırken, trigliserit düzeylerini azaltırlar (32-36). Bu etkiler PPAR α aracılı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Fibrik asit türevleri VLDL gibi trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin hidrolizinden sorumlu başlıca enzim olan LPL'nin transkripsiyonunu artırır (37). Ayrıca, LPL inhibitörü apoC-III üretimini azaltırlar. Ek olarak, başlıca YYL apoproteinleri olan apoA-I ve apoA-II ekspresyonunu artırır (38-45).

PPAR γ agonistleri, insülin direnci gelişmiş deney hayvanı modellerinde karaciğer, çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde glukoz taşıyıcı sayısını artırarak glukoz kullanımını artırır, insülin direncini azaltırlar ve insülin duyarlılığını artırır. Yağ depolanmasını artırır ve böylece plazmada serbest yağ asidi düzeyi ile çizgili kasa sunumunu azaltırlar. PPAR γ ligantları glukoz homeostazı üzerinde etkili olan adiposit hücrelerden hormonların salgılanmasını da düzenlemektedirler. TZD'ler diyabet tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış PPAR γ agonistleridir. PPAR γ ligantları adipoz dokuda yağ asitlerinin alınmasını ve depolanmasını, iskelet kası ve karaciğer gibi adipoz olma-

yan dokularda ise harcanmamasını tetiklemektedir (46,47).

PPAR α agonistlerinin lipid profili üzerine olumlu etkileri ile PPAR γ agonistlerinin insülin direnci üzerine olumlu etkileri tip 2 diyabet tedavisinde bir PPAR α/γ agonistinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir (48).

PPAR Alt Türlerinin Sepsis ve Septik Şoktaki Rolü

Sepsis, bilinen veya olası bir enfeksiyona karşı verilen sistemik enflamatuvar yanıt durumudur. Septik şok intravenöz sıvı uygulamasına yanıtız hipotansiyonun eşlik ettiği şiddetli sepsistir. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ise farklı klinik uyarılara karşı konakta gelişen ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile tanımlanan yanıtır (49,33):

- (1) Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- (2) Kalp hızı > 90 atım/dakika
- (3) Solunum hızı ≥ 20 solunum/dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ torr (< 4.3 kPa)
- (4) Lökosit sayısı > 12.000 hücre/ mm^3 veya $> \%10$ olgunlaşmamış hücre (immatür nötrofil)

Gram-pozitif bakteriler (%30-50) (metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) %14-24, metisiline dirençli *S. aureus* %5-11, diğer *Staphylococcus* türleri %1-3, *Streptococcus pneumoniae* %9-12, öbür *Streptococcus* türleri %6-11, *Enterococcus* türleri %3-13, anaerobik mikroorganizmalar %1-2 ve diğer Gram-pozitif bakteriler %1-5), Gram-negatif bakteriler (%25-30) (*Escherichia coli* [*E. Coli*] %9-27, *Pseudomonas aeruginosa* %8-15, *Klebsiella pneumoniae* %2-7, *Enterobacter* türleri %6-16, *Haemophilus influenzae* %2-10, anaerobik mikroorganizmalar %3-7 ve diğer Gram-negatif bakteriler %3-12), mantarlar (*Candida albicans* %1-3 ve diğer *Candida* türleri %1-2), parazitler (%1-3) ve virüsler (%2-4) sepsise neden olabilmektedir. Genellikle Gram-negatif veya Gram-pozitif bir bakterinin bağırsak, akciğer, deri ya da genitoüriner sistem aracılığıyla kan dolaşımına geçmesi sonucunda sepsis ve septik şoka neden olan patofizyolojik olaylar tetiklenmektedir (49,50).

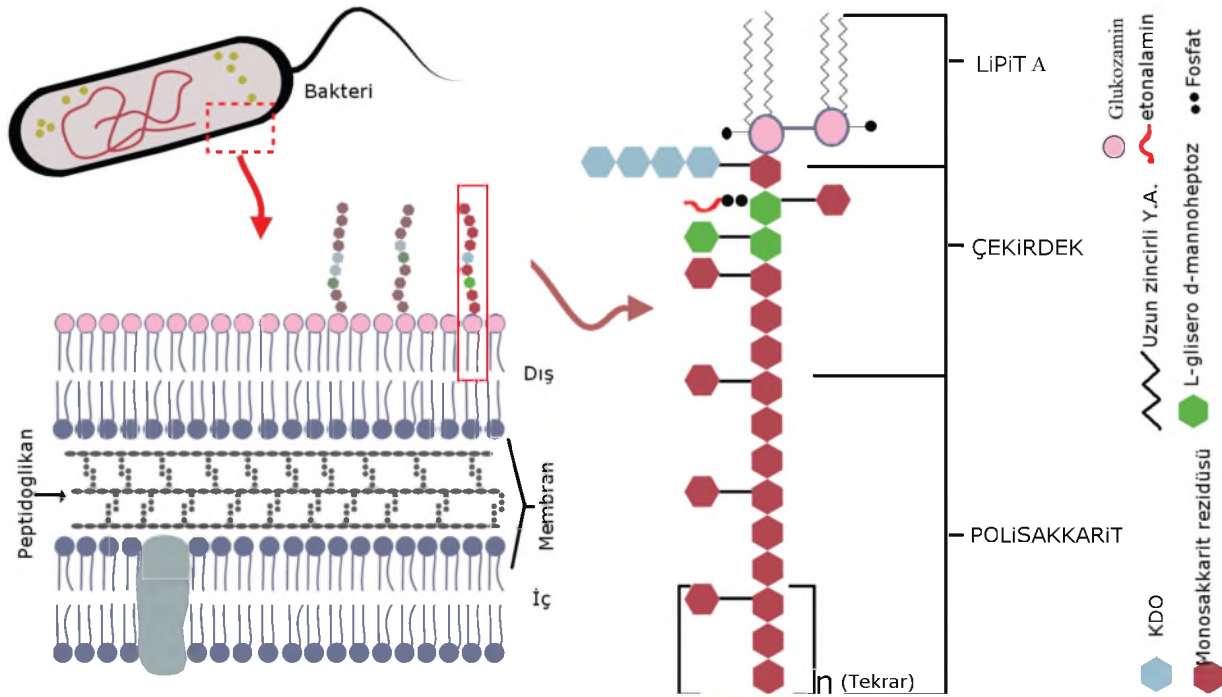
Sepsis ve septik şokta gelişen patofizyolojik olaylarda öncelikle monosit, makrofaj, nötrofil ve endotel hücreleri enfeksiyona karşı yanıtın başlatılması ve sürdürülmesi açısından önemli rol oynamaktadırlar. Sepsis ve septik şok patofizyolojisinde yer alan diğer önemli olaylar ise enfla-

masyon ve pıhtılaşma olaylarının başlamasıdır. Enflamasyon ve pıhtılaşma olayları bir kez başladığında birbirleri ile etkileşerek konağın enfeksiyona karşı olan yanıtını güçlendirirler; örneğin, enflamasyon gelişmesine neden olan mediyatörler, dolaşımda bulunan monositlerin, doku makrofajlarının, nötrofillerin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan doku faktörünün ekspresyonunu indükleyerek pıhtılaşma olayını artırabilmektedirler. Enflamasyonun başlaması ile birlikte sitokinler, adezyon molekülleri, reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi mediyatörlerin aşırı ve kontrolsüz bir biçimde oluşumunun artması sepsis patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Sepsiste oluşumları artan TNF- α , IL-1, IL-8 ve interferon (*interferon*; IFN)- γ gibi enflamasyonun başlamasına aracılık eden sitokinlerin yanı sıra, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinler de oluşmaktadır (49,51-63).

Sepsisli insanlarda sistemik inflamatuvar yanıt, esas olarak normalde insan dokularında bulunmayan mikrobiyal kökenli makromoleküller tarafından başlatılmaktadır. Patojen ile ilişkili moleküler kalıp (*pathogen-associated molecular pattern*) moleküllerinden en potenti bakteriyel lipopolisakkarit (LPS)'dir. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan LPS, moleküle polar ve amfipatik özel-

liklerini kazandıran üç değişik bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgeler; lipit A, çekirdek oligosakkarit ve yineleyen polisakkarit zincirlerinden oluşmaktadır. Dış bölgede bulunan O-antijen yapısının bakteri türlerine bağlı olarak antijenitesi bulunmaktadır. Orta bölgede yer alan çekirdek bölge daha az antijenik değişkenlik göstermektedir. En içteki bölgede ise lipit A yapısı bulunmaktadır. *E. coli* gibi Gram-negatif bakterilerin neden olduğu sepsis ve septik şok patojenezinin en potent mikrobiyal mediyatörü "endotoksin" olarak da adlandırılan LPS'nin "lipit A" bölümüdür (Şekil 7) (36,49,62,64-71).

Hepatositler tarafından sentezlenen bir serum proteini olan lipit bağlayıcı protein (*lipid-binding protein*; LBP)'nin bakteriyel LPS'yi CD14'e transfer etmesinin ardından, LPS molekülleri CD14 tarafından biriktirilmekte ve LPS monomerleri lenfosit antijen 96 (*lymphocyte antigen 96*; MD-2) ve TLR4 reseptör kompleksine sunulmaktadır. TLR4 aracılı enflamasyon ile sonuçlanan yolun etkinliğinin bir göstergesi olarak, LPS ile bağlı olan MD-2/TLR4 kompleksi (LPS-MD-2-TLR4)2 reseptör multimerine dönüştürülmektedir. TLR4 sinyal yolu MyD88'e bağımlı ve *toll*-interlökin 1 reseptör alanı içeren uyarlayıcı-indükleyici interferon- β (*toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter*



Şekil 7: Lipopolisakkarit yapısının şematik gösterimi. KDO, 2-keto-3-deoksi-oktanon; Y.A, yağ asidi.

inducing interferon-β; TRIF'e bağlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. MyD88'e bağımlı yolda, toll-interlökin 1 reseptör alanı içeren uyarlayıcı protein (*toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein*; TIRAP) aracılığıyla MyD88'e iletilen uyarı interlökin (*interleukin*; IL)-1 reseptörü ile ilişkili kinaz (*IL-1 receptor-associated kinase*; IRAK) 1/4, tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili faktör (*tumor necrosis factor receptor-associated factor*; TRAF) 6, TAK1, IKKα (IKK1), IKKβ (IKK2), IKKγ (IKK3); MAPK'ler gibi sinyalle-yici moleküller (MEK1, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz kinaz [*mitogen-activated protein kinase kinase*; MKK] 3/6 ve MKK4; ERK1/2, p38 MAPK ve *c-jun N-terminal kinase* [JNK] 1/2) aracılığıyla çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin oluşumunu uyararak üzere NF-κB ve AP-1 (*c-fos/c-jun* heterodimeri) transkripsiyon faktörleri etkinleştirilmektedir. MyD88'den bağımsız yolda ise, TIR içeren bir adaptör protein olan TRIF, nükleer faktör κB etkinleştirici kinaz ile ilişkili protein 1, tümör nekrozlaştırıcı faktör reseptörü ile ilişkili faktör aile üyesi ile ilişkili nükleer faktör κB etkinleştiricisini bağlayan kinaz 1, tümör nekrozlaştırıcı faktör reseptörü ile ilişkili faktör ile üyesi nükleer faktör κB etkinleştiricisi, IκB kinaz ε (*IκB kinase ε*; IKKi) ve TRAF3 aracılığıyla IFN-β ve IFN ile indüklenebilen genleri *up*-regüle etmek üzere, interferon düzenleyici faktör 3'ü etkinleştirmekte, ayrıca reseptör ile etkileşen protein 1 aracılığıyla AP-1'i etkinleştirmek üzere MAPK'ler ile NF-κB'nin etkinleşmesini sağlayan IKK'lerin etkinleşmesine neden olmaktadır (48,53,59,72-81).

Deney hayvanlarında endotoksik şok modeli oluşturularak yapılan çalışmalarda farklı PPAR türlerinin ligantları kullanılmıştır. PPARα ligandı fenofibrat kullanılarak yapılan çalışmada fenofibratın monosit hücre yüzeyinde bulunan doku faktörünün ekspresyonunu etkileyerek koagülasyon etkinliğini azalttığı gösterilmiştir. PPARγ ligandı kullanılarak yapılan çalışmalarda rosiglitazon ile karaciğer ve böbrek işlev parametrelerinin artışının baskılandığı ve kalp hızı artışının engellendiği görülmüştür. PPARγ'nin endojen ligandı olan 15-deoksi-delta-12,14-prostaglandin J₂ (*15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J₂*; 15d-PGJ₂) kullanılarak yapılan bir çalışmada ise deney hayvanlarında sağ kalım oranının artırıldığı ve vasküler hücre adezyon molekülü (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM) ve hücre içi adezyon molekülü (*intercellular adhesion molecule*; ICAM) gibi adezyon molekül ekspresyonunun ve dokulara nötrofil infiltrasyonunun azaldığı göste-

rilmiştir. Aynı çalışmada sinyal ileti yolu incelenmiş ve 15d-PGJ₂'nin transkripsiyon faktörü NF-κB ve ısı şok proteini (*heat shock protein*) gibi mediyatörler üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (82-84).

LPS ve ilişkili enflamatuvar yanıtlarda septik sıçanlarda damar zedelenmesinin bir göstergesi olan lökosit migrasyonuna neden olan mediyatörlerden ICAM ve VCAM gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu gerçekleşmektedir. PPARα etkinleşmesinin ICAM-1 ve VCAM-1 gen transkripsiyonunu engellendiği ve böylece lökosit göçü ve buna ilişkin endotelial zedelenmenin önüne geçildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Deplanque ve ark. (89) iskemik beyin zedelenmesi modeli oluşturarak yaptıkları çalışmalarda, fenofibrat ile ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonlarının belirgin ölçüde azaldığını göstermişlerdir. PPARα agonistleri insan endotel hücrelerinde NF-κB yolunu inhibe ederek TNF-α ile indüklenmiş VCAM-1 ekspresyonunu önlemektedir. Bu sinyal yolunun baskılanması, ek olarak vasküler endotelial gevşemeye neden olan enflamatuvar sitokinlerin oluşumunu engellemektedir (85-91).

Vasküler hücrelerde, PPARγ etkinleştiricileri, NOS ekspresyonunu ve NO salıverilmesini artırmakta ve agonist ile indüklenmiş ET-1 üretimini azaltmaktadır (91). PPARγ TZD'ler veya 15d-PGJ₂ ile etkinleştirildiğinde PPARγ-RXR heterodimeri siklik adenosin monofosfat yanıt elemanı-bağlayıcı protein-bağlayıcı proteini (*cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein binding protein*) ve p-300 için yarışmaktadır. Bu transkripsiyonel ko-aktivatörlerin sınırlı miktarda bulunması AP-1, NF-κB, sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon etkinleştiricisi ve etkinleştirilmiş T hücrelerin nükleer faktörü (*nuclear factor of activated T cells*; NFAT) gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesini engellemektedir. Sonuç olarak, proenflamatuvar gen ekspresyonu önlenmektedir. PPARγ-RXR heterodimeri ayrıca NFAT ve NF-κB alt birimleri olan p50 veya p65 ya da JNK üzerinden transrepressiyon yoluyla gen ekspresyonunu baskılayabilmektedir. PPARγ ligandı 15d-PGJ₂, PPARγ'dan bağımsız bir biçimde IκB kinazın sistein rezidüleri ile NF-κB alt birimlerinde doğrudan modifikasyona neden olarak ve ERK1/2'nin inhibisyonu yoluyla doğrudan antienflamatuvar etki gösterebilir (92).

Sıçanlarda oluşturulan deneysel septik şok modelinde, 20-HETE mimetik 5,14-HEDGE'nin renal ve kardiyovasküler sistem ile mortalite üzerindeki yararlı etkilerinin mekaniz-

masının, PPAR α / β / γ , c-jun, importin- α 3 ve RXR α ekspresyonundaki değişikliklerin, MyD88/TAK1/IKK β /I κ B- α /NF- κ B ile MyD88/TAK1/MEK1/ERK1/2 yolları aracılığıyla gelişen olaylar sonucunda vazoaktif ve proenflamatuvar mediyatörlerin oluşumu ile ilişkilendirildiği tarafımızdan yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, daha önce yaptığımız çalışmaların bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, 5,14-HEDGE'nin vasküler hiporeaktivite, hipotansiyon, taşikardi, enflamasyon, doku zedelenmesi, çoklu organ yetmezliği ve mortaliteye karşı koruyucu etkisine (1) transkripsiyon faktörleri ailesinden sitozolik/nükleer PPAR α / β / γ proteinlerinin ekspresyonu ve nükleer translokasyonundaki artma, (2) transkripsiyon faktörlerinden AP-1'in alt birimlerinden biri olan sitozolik/nükleer c-jun/fosforile c-jun proteinlerinin ekspresyonu ile nükleer translokasyonundaki azalma, (3) transkripsiyon faktörlerinin nükleusa taşınmasından sorumlu taşıyıcı bir protein olan sitozolik/nükleer importin- α 3 proteininin ekspresyonu ve nükleer translokasyonundaki azalma ve (4) liganda

bağımlı transkripsiyon faktörü olarak görev yapan nükleer bir reseptör olan nükleer RXR α ekspresyonundaki artmanın katkıda bulunduğunu göstermiştir (93-100).

SONUÇ

PPAR α agonistleri SYA'ların plazma düzeylerini azaltarak, PPAR γ agonistleri ise buna ek olarak karaciğer, çizgili kas ve yağ dokuda glukoz taşıyıcı sayısını artırarak insülin direncinin gelişmesini baskılar. Sepsis ve septik şok oluşturulmuş deney hayvan modellerinde ise, PPAR agonistlerinin çeşitli mekanizmalar ile proenflamatuvar genlerin ekspresyonunu indükleyen transkripsiyon faktörlerinin etkinliğinin ve/veya ekspresyonlarının azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak, PPAR agonistleri ile yapılan çalışmalarda PPAR agonistlerinin enflamasyon ile ilişkili patojenezlerde yararlı etkileri olduğu görülmüştür ve seçici PPAR agonistleri enflamatuvar hastalıkların tedavisinde umut verici görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990; 347: 645-650.
2. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*. 1992; 68: 879-887.
3. Zhu Y, Alvares K, Huang Q, Rao MS, Reddy JK. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *J Biol Chem*. 1993; 268: 26817-26820.
4. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR γ 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev*. 1994; 8: 1224-1234.
5. Kliewer SA, Forman BA, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci US*. 1994; 91: 7355-7359.
6. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Peroxisome proliferator-activated receptor modulators. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1140.
7. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review. *Nutr J*. 2014; 13: 17.
8. Wright MB, Bortolini M, Tadayyon M, Bopst M. Mini review: challenges and opportunities in development of PPAR agonists. *Mol Endocrinol*. 2014; 28: 1756-1768.
9. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 44-55.
10. Aydoğan HY, Kurt O, Kurnaz O, Teker BA, Kucukhuseyin O. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms in coronary heart disease *Turk J Biochem*. 2013; 38: 372-384.
11. Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Olszanecka A, Bodzioch M, Kawecka-Jaszcz K. The selected pathophysiological aspects of PPARs activation. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56: 149-162.
12. Kota BP, Huang TH, Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res*. 2005; 51: 85-94.
13. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Heyman R, Briggs M, Caayet D, Deeb S, Staels B, Auwerx J. PPAR alpha and PPAR gamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J*. 1996; 15: 5336-5348.
14. Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes: Role of peroxisome proliferator-activated receptor- α and receptor- γ agonists. *Am J Cardiol*. 2007; 19: 27B-40B.
15. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocytic-derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998; 273: 25573-25580.
16. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature*. 1998; 393: 790-793.

17. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res.* 1999; 85: 394-402.
18. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation.* 1999; 99: 3125-3131.
19. Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, Bundell KR, McPheat WL, Green S. The mouse peroxisome proliferator-activated receptor recognizes a response element in the 50 flanking sequence of the rat acyl coA oxidase gene. *EMBO J.* 1992; 11: 433-439.
20. Plutzky J. Macrovascular effects and safety issues of therapies for type 2 diabetes. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 25B-32B.
21. Plutzky J. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. *Circ Res.* 2011; 108: 1002-1016.
22. Oyekan A. PPARs and their effects on the cardiovascular system. *Clin Exp Hypertens.* 2011; 33: 287-293.
23. Schultze AE, Alborn WE, Newton RK, Konrad RJ. Administration of a PPAR α agonist increases serum apolipoprotein A-V levels and the apolipoprotein A-V/apolipoprotein C-III ratio. *J Lipid Res.* 2005; 46: 1591-1595.
24. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1996; 1302: 93-109.
25. Braissant O, Foulfelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology.* 1996; 137: 354-366.
26. Rocchi S, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : a versatile metabolic regulator. *Ann Med.* 1999; 31: 342-351.
27. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Mywood).* 2001; 226: 13-26.
28. Kayaalp SO. Endokrin sistem farmakolojisi. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2. 13. Baskı, Ankara: Pelikan Kitabevi; 2012. s. 1280.
29. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1998; 5: 177-269.
30. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004; 35: 96-99.
31. Savage DV, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension.* 2005; 45: 828-833.
32. Aygün G. Sepsis ve septik şok. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. No: 31. 2002. 131-140.
33. Sutton SS. Sepsis and septic shock. In: Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Rotschafer JC, Dipiro JT, eds. *Pharmacotherapy: Principles & Practice.* ABD: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008. p. 1185-1197.
34. Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with sepsis. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 1-16.
35. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23: 485-501.
36. Silva E, Passos Rda H, Ferri MB, de Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. *Clinics.* 2008; 63: 109-120.
37. Brown J, Wang H, Hajshengallis GN, Martin M. TLR-signaling networks: An integration of adaptor molecules, kinases and cross-talk. *J Dent Res.* 2011; 90: 417-427.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mäkkönen M, Mänttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä EA. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1237-1245.
39. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR, for the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation.* 1997; 96: 2137-2143.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999; 341: 410-418.
41. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000; 102: 21-27.
42. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357: 905-910.
43. Heller F, Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipaeic subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983; 25: 57-63.
44. Malmendier CL, Delcroix C. Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1985; 55: 161-169.
45. Staels B, Auwerx J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis.* 1998; 137: 19-23.
46. Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006; 116: 581-589.
47. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25: 331-336.
48. Plutzky J. PPARs and Cardiovascular Disease Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. [updated 2012 June 29; cited 2013 June 29]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/765568>.
49. Tunçtan 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: 121-150.

50. Sutton SS. Sepsis and septic shock. In: Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Rotschafer JC, Dipiro JT, eds. *Pharmacotherapy: Principles & Practice, ABD: The McGraw-Hill Companies Inc, 2008. p. 1185-1197.*
51. Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with sepsis. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 1-16.
52. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23: 485-501.
53. Brown J, Wang H, Hajishengallis GN, Martin M. TLR-signaling networks: An integration of adaptor molecules, kinases and cross-talk. *J Dent Res.* 2011; 90: 417-427.
54. Gao H, Evans TW, Finney S. Bench-to-bedside review: sepsis, severe sepsis and septic shock - does the nature of the infecting organism matter? *J Crit Care.* 2008; 12: 213.
55. Gustot, T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17: 153-159.
56. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC, for the GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1655-1663.
57. Latta C. An overview of sepsis. *Dimens Crit Care Nurs.* 2008; 2: 195-200.
58. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, Perez P, Meziani F. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 2019-2029.
59. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42: 145-151.
60. Martins PS, Brunialti MK, da Luz Fernandes M, Martos LS, Gomes NE, Rigato O, Salomao R. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006; 6: 1831-1891.
61. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011; 23: 41-66.
62. Opal SM. Endotoxins and other sepsis triggers. *Contrib Nephrol.* 2010; 167: 14-24.
63. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138: 629-634.
64. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen, D. Cytokine cascade in sepsis. *J Infect Dis.* 2003; 35: 535-544.
65. Appelmek BJ, Lynn WA. The cause of sepsis: bacterial cell components that trigger the cytokine cascade. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, eds. *Septic shock, 1st ed. Chinese: W.B Saunders Co; 2000. p. 21-26.*
66. Draing C, Sigel S, Deininger S, Traub S, Munke R, Mayer C, Hareng L, Hartung T, von Aulock S, Hermann C. Cytokine induction by Gram-positive bacteria. *Immunobiology.* 2008; 213: 285-296.
67. Inagawa H, Kohchi C, Soma G. Oral administration of lipopolysaccharides for the prevention of various diseases: benefit and usefulness. *Anticancer Res.* 2011; 31: 2431-2436.
68. Majcherczyk PA, Langen H, Heumann D, Fountoulakis M, Glauser MP, Moreillon P. Digestion of streptococcus pneumoniae cell walls with its major peptidoglycan hydrolase releases branched stem peptides carrying proinflammatory activity. *Biol Chem.* 1999; 274: 12537-12543.
69. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, Ulmer AJ, Zahringer U, Seydel U, Di Padova F, Schreier M, Brade H. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.* 1994; 8: 217-225.
70. Seydel U, Oikawa M, Fukase K, Kusumoto S, Brandenburg K. Intrinsic conformation of lipid A is responsible for agonistic and antagonistic activity. *Eur J Biochem.* 2000; 267: 3032-3039.
71. Inagawa H, Kohchi C, Soma G. Oral administration of lipopolysaccharides for the prevention of various diseases: benefit and usefulness. *Anticancer Res.* 2011; 31: 2431-2436.
72. Gantke T, Sriskantharajah S, Ley SC. Regulation and function of TPL-2, an I κ B kinase-regulated MAP kinase kinase kinase. *Cell Res.* 2011; 21: 131-145.
73. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB. Inhibiting NF- κ B activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1799: 775-787.
74. Landstrom M. The TAK1-TRAF6 signalling pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42: 58558-58559.
75. Li X, Jiang S, Tapping RI. Toll-like receptor signaling in cell proliferation and survival. *Cytokine.* 2010; 49: 1-9.
76. Liu S, Chen ZJ. Expanding role of ubiquitination in NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011; 21: 6-21.
77. Liu SF, Malik AB. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol.* 2006; 290: 622-645.
78. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1: a000034.
79. Nijland R, Hofland T, van Strijp JAG. Recognition of LPS by TLR4: Potential for anti-inflammatory therapies. *Mar Drugs.* 2014; 12: 4260-4273.
80. Wertz IE, Dixit VM. Signaling to NF- κ B: regulation by ubiquitination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2: a003350.
81. Wittebole X, Castanares-Zapatero D, Laterre PF. Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 568396.
82. Wiel E, Lebuffe G, Robin E, Gasan G, Corseaux D, Tavernier B, Jude B, Bordet R, Vallet B. Pretreatment with peroxysome proliferator-activated receptor α agonist fenofibrate protects endothelium in rabbit *Escherichia coli* endotoxin-induced shock. *Intens Care Med.* 2005; 31: 1269-1279.
83. Wu WT, Lee CC, Lee CJ, Subeq YM, Lee RP, Hsu BG. Rosiglitazone ameliorates endotoxin-induced organ damage in conscious rats. *Biol Res Nursing.* 2011; 13: 38-43.
84. Kaplan JM, Cook JA, Hake PW, O'Connor M, Burroughs TJ, Zingarelli B. 15-Deoxy-[Delta]^{12,14}-prostaglandin J₂ (15D-PGJ₂), a peroxisome proliferator activated receptor γ ligand, reduces tissue leukosequestration and mortality in endotoxic shock. *Shock.* 2005; 24: 59-65.

85. Wu R, Xu Y, Song X, Meng X. Gene expression of adhesion molecules in pulmonary and hepatic microvascular endothelial cells during sepsis. *Chin J Traumatol.* 2002; 5: 146-150.
86. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of IκBα expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxysome proliferator-activated receptor-α activators. *J Biol Chem.* 2000; 47: 36703-36707.
87. Van Oosten M, van de Bilt E, de Vries HE, van Berkel TJ, Kuiper J. Vascular adhesion molecule-1 and intercellular molecule expression on rat liver cells after lipopolysaccharide administration in vivo. *Hepatology.* 1997; 25: 1538-1546.
88. Deplanque D, Gele P, Petraut O, Six I, Furman C, Bouly M, Nion S, Dupuis B, Leys D, Fruchart JC, Cecchelli R, Staels B, Duriez P, Bordet R. Peroxysome proliferator-activated receptor-α activation: mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci.* 2003; 23: 6264-6267.
89. Lefer AM, Tsao PS, Ma XL. Shock- and ischemia-induced mechanisms of impairment of endothelium mediated vasodilation. *Chest.* 1991; 100: 160-163.
90. Aoki N, Siegfried M, Lefer AM. Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated, perfused cat carotid arteries. *Am J Physiol.* 1989; 256: H1509-1512.
91. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology.* 2006; 45: 19-28
92. Zingarelli B, Cook JA. Peroxisome-activated receptor-γ is a new therapeutic target in sepsis and inflammation. *Shock.* 2005; 23: 393-399.
93. Şenol ŞP. Endotoksemik sıçanların renal ve kardiyovasküler dokularında 20-HETE mimetik 5,14-HEDGE'nin PPARα/β/γ, c-jun, importin-α3 ve RXRα ekspresyonu üzerindeki etkisinin araştırılması [tez]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2014.
94. Cuez T, Korkmaz B, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Falck J, Malik KU, Tunctan B. A synthetic analog of 20-HETE, 5,14-HEDGE, reverses endotoxin-induced hypotension via increased 20-HETE levels associated with decreased iNOS protein expression and vasodilator prostanoid production in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010; 106: 378-388.
95. Cüz T. 20-HETE agonisti N-[20-hidroksieikosa-5(Z),14(Z)-dienoil] glisinin endotoksin ile oluşan hipotansiyonu önleyici etkisinin mekanizmasının araştırılması [tez]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2010.
96. Tunctan B, Korkmaz B, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Anjaiah S, Falck J, Roman RJ, Malik KU. A 20-HETE agonist, N-[20-hydroxyeicosa-5(Z),14(Z)-dienoil]glycine, opposes the fall in blood pressure and vascular reactivity in endotoxin-treated rats. *Shock.* 2008; 30: 329-335.
97. Tunctan B, Korkmaz B, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Anjaiah S, Falck JR, Yildirim H, Tamer L, Roman RJ, Malik KU. 20-HETE agonist, N-[20-hydroxyeicosa-5(Z),14(Z)-dienoil]glycine, opposes the endotoxin-induced fall in blood pressure and the decrease in vascular reactivity and lipid peroxidation and increased catalase activity via inhibition of NO production in rats. *FASEB J.* 2008; 22: 1128.1.
98. Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, Kacan M, Unsal D, Serin MS, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Cuez T, Schunck WH, Manthati VL, Falck JR, Malik KU. Contribution of iNOS/sGC/PKG pathway, COX-2, CYP4A1, and gp91phox to the protective effect of 5,14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, against vasodilation, hypotension, tachycardia, and inflammation in a rat model of septic shock. *Nitric Oxide.* 2013; 33: 18-41.
99. Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, Kacan M, Unsal D, Serin MS, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Cuez T, Schunck WH, Falck JR, Malik KU. 5,14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, reverses hypotension and improves survival in a rodent model of septic shock: contribution of soluble epoxide hydrolase, CYP2C23, MEK1/ERK1/2/IKKβ/IκB-α/NF-κB pathway, and proinflammatory cytokine formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013; 102-103: 31-41.
100. Sari AN, Korkmaz B, Serin MS, Kacan M, Unsal D, Buharalioglu CK, Sahan-Firat S, Manthati VL, Falck JR, Malik KU, Tunctan B. Effects of 5,14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, on lipopolysaccharide-induced changes in MyD88/TAK1/IKKβ/IκB-α/NF-κB pathway and circulating miR-150, miR-223, and miR-297 levels in a rat model of septic shock. *Inflam Res.* 2014; 63: 741-756.