

Kardiyovasküler Sistemde Salusin- α ve Salusin- β 'nin Fizyolojisi ve Klinik Rolü

Physiology and Clinical Role of Salusin- α and Salusin- β Peptides in the Cardiovascular System: Review

Suna AYDIN,^a
Mehmet Nesimi EREN,^a
Süleyman AYDIN^b

^aKalp Damar Cerrahisi AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

^bTıbbi Biyokimya AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Suna AYDIN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp Damar Cerrahisi AD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
saydin1@hotmail.com

ÖZET Hipertansiyon ve ateroskleroz, dünya genelinde ölüme neden olabilen kardiyovasküler hastalıkların majör sebebidir. Bununla birlikte; bazı peptid hormonlar, ateroskleroz ve kan basıncının regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bu bağlamda salusin α (28 amino asit) ve salusin- β (20 amino asit) kuvvetli hipotansiyona ve bradikardiye sebep olan iki önemli yeni peptiddir. Salusin- β farklı fonksiyonlar gösterse de, her iki peptid de yaygın olarak böbrekler, kan damarları, hipotalamus, hipofiz bezi, makrofaj köpük hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri ve insan koroner arter aterosklerotik plakları gibi birçok yerde yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir. Gerçekte, salusin β , insanlarda köpük hücre formasyonunda rol oynarken, salusin α 'nın böyle bir fonksiyonu bulunmamaktadır. Hem salusin α hem de salusin- β neonatal rat kardiyomyositlerinde kalsiyum, kalsinürin, mikrotübül ilişkili protein kinaz (MAPK)/ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (ERK) ve protein kinaz C (PKC) sinyal yollarını aracılığı ile kalsiyum alımını ve protein sentezini iyileştirmektedir. Yukarıda da anlatıldığı üzere hem salusin- α hem de salusin- β multifonksiyonel biyoaktif peptid hormonlar olup her ikisi ateroskleroz patogenezi ve kan basıncının düzenlenmesinin sürdürülmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Bundan dolayı bu çalışma, aterosklerozun patogenezi ve kan basıncının düzenlenmesinde kardiyovasküler sistemde majör rol oynayan salusin peptidlerine odaklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon; ateroskleroz; salusin- α insan; salusin- β insan

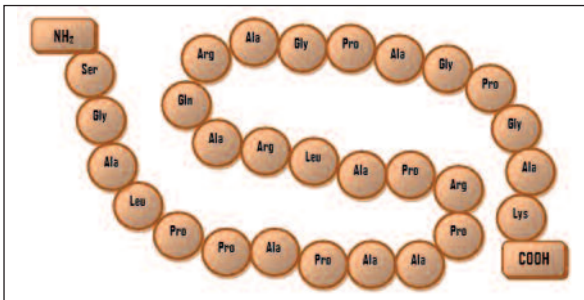
ABSTRACT Hypertension and atherosclerosis are the major cause of cardiovascular diseases and the leading cause of death globally. Some peptide hormones play key roles in the regulation of the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. In this sense, salusin- α (28 amino acids) and β (20 amino acids) are two new important peptides that cause strong hypotension and bradycardia. Both peptides are broadly expressed in kidneys, blood vessels, hypothalamus, pituitary gland, (hypophysis) and human coronary atherosclerotic plaques, with dominance of salusin- β in macrophage foam cells, fibroblasts, and vascular smooth muscle cells (VSMCs), where it exerts different functions. Indeed, salusin- β had a role macrophage foam cell formation in the human, albeit salusin- α had not. Both salusin- α and salusin- β improved calcium uptake and protein synthesis in neonatal rat cardiomyocytes through the calcineurin, calcium, microtubule-associated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) and protein kinase C (PKC) signal pathways. As stated above, both salusin- α and - β were multifunctional bioactive peptide hormones, and both of them play a pivotal role in the maintenance of blood pressure homeostasis and the pathogenesis of atherosclerosis. Therefore this review focuses on role of salusin peptides in the cardiovascular system as they play a major role in regulating blood pressure and the pathogenesis of atherosclerosis.

Key Words: Hypertension; atherosclerosis; salusin- α human; salusin- β human

Dünya Sağlık Örgütü, yaşadığımız bu yüzyılda hipertansiyon ve buna bağlı hastalıklar (ateroskleroz) nedeni ile ölümlerin hızla arttığını bildirmektedir.¹ Dünyada ve ülkemizde hipertansiyon ve ateroskleroz sadece yaşlılığa bağlı bir hastalık olmayıp, gençlerde ve çocuklarda da giderek daha sık görülmektedir.² Dolayısıyla hipertansiyon ve ateroskleroz ve bunlara bağlı gelişen kalp yetersizliği, kalp krizi, inme ve böbrek yetersizliği önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır.³ Bu hastalıkların fizyopatolojisinde gerek aminoasit türevi hormonlar, gerekse peptid yapıdaki hormonlar birtakım roller üstlenmişlerdir.⁴ Sekiz yıl önce hipertansiyon ve aterosklerozun fizyopatolojisinde rolü olan salusin- α ve salusin- β olmak üzere iki peptid yapıdaki hormon keşfedilmiştir.⁵ Bu çalışmada, her iki peptidin de hipertansiyon ve aterosklerozdaki rollerinin tartışılması amaçlanmıştır.

SALUSİNLER

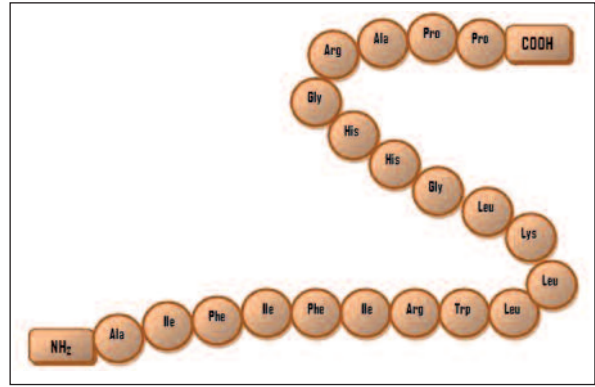
Kardiyovasküler sistem üzerine birtakım biyoaktif peptidler etki göstermektedir. Salusin de böyle bir biyoaktif peptid olup, Shichiri ve ark. tarafından 2003 yılında keşfedilmiştir.⁵ Çok fonksiyonlu olan bu biyoaktif peptid kanda, idrarda ve dokularda salusin- α (28 aminoasit) ve salusin- β (20 aminoasit) olmak üzere iki formda bulunmaktadır (Şekil 1, 2).⁶⁻⁹ Her iki molekül de preprosalusinden türemektedir.⁵ Salusinlerin ratlarda birçok organda (mide, ince barsak, karaciğer, böbrekler, adrenal medulla, timus, lenf nodu, kemik iliği, dalak dâhil) çok iyi eksprese edildiği gösterilmiştir.¹⁰⁻¹² Ratların tükürük bezi, akciğer, adrenal korteks, iskelet kası,



ŞEKİL 1: Salusin- α 'nın aminoasit dizilimi.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/cardiovascular-sciences/1306-7656/>)



ŞEKİL 2: Salusin- β 'nin aminoasit dizilimi.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/cardiovascular-sciences/1306-7656/>)

testis, kalp ve aortunda ise çok az miktarda sentezlendiği immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.¹⁰ Salusin- α ve salusin- β 'nin immünohistokimyasal olarak bazı insan dokularında da varlığı gösterilmiştir.⁹ Kalp dâhil insan dokularında preprosalusin mRNA'sı da mevcuttur.¹³ Ülkemizde Aydın ve ark.nın yaptıkları tez çalışmasında, insan aortu, "left internal mammarian arter (LIMA)" ve safenin, salusin- α ve salusin- β peptidlerini sentezlediği gösterilmiştir. Çalışmalarında; lokal olarak damarlardaki salusin- α ve salusin- β üretimi, aortta mediada fibroblast hücrelerinde, LIMA ve safende ise medialarının düz kas hücreleri tarafından sentezlendiği rapor edilmiştir.¹⁴ İnsan salusinleri vasküler düz kas hücrelerinde ve kalp kası hücrelerinde hipertrofiye neden olmaktadır. İnsan koroner arterlerinde immünohistokimyasal analizlerle ateromatöz plaklar ve yağlı çizgilenmelerde de salusin- α ve salusin- β ile pozitif olarak boyanma olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, salusin- β 'nin vasküler düz kas hücreleri [vascular smooth muscle cell (VSMC)]'nde, fibroblast ve makrofajların membranında yüksek oranda sentezlendiği bildirilmiştir.¹³ Bu iki peptidin başlıca ana sentez yerleri Tablo 1'de görülmektedir.

SALUSİNLERİN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

Özellikle salusin- β en potent hipotansif peptid olup, indirekt vazodilatatör etkiye sahiptir.¹³ Bu peptid, kolinerjik mekanizma ile hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyonu indüklemekte-

TABLO 1: Salusin- α ve β 'nin başlıca sentezlendiği yerler ve biyokimyasal ve fizyolojik etkileri.

Salusin- α ve salusin- β 'nin başlıca sentez yerleri		
1. Aterosklerotik plaklar		7. Hipotalamus
2. Adrenal medulla		8. Timus
3. Böbrekler		9. Kan damarları
4. Endotelial hücreler		10. Kemik iliği
5. Fibroblastlar		11. Makrofajlar
6. Hipofiz		12. Vasküler düz kas hücreleri
Biyokimyasal ve fizyolojik olaylar		
ABC (ATP bağlayıcı kaset) taşıyıcı (ABCA1) üzerine etkisi	Yok	Yok
Açıl CoA-kolesterol açıl transferaz-1 (ACAT1)	Azaltır	Arttırır
Antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin üzerine etki	?	Stimüle eder
Apoptozis	Azaltır	Azaltır
Aterosklerotik lezyon	Baskılar	Arttırır
Bradikardik etki	Var	Var
Düz kas hücrelerinde cAMP üzerine etki	?	Stimüle eder
Düz kas hücrelerinde cGMP üzerine etki	?	Yok
Hipotansif etki	Var	Var
Kardiyomiyositlerde hipertrofik etki	Arttırır	Arttırır
Klas A çöpçü reseptörü üzerine etkisi (class A scavenger receptor) (SR-A)	Yok	Yok
Makrofaj köpük hücre (foam cell) formasyonu	Baskılar	Arttırır
Mitojenik etki (çoğalmayı stimüle edici)	Fibroblastlar	Arttırır
	Vasküler düz kas hücreleri	Arttırır

dir. Aynı zamanda salusin- β ; kardiyomiyozit gelişimi ve antiapoptozisi tetiklemektedir. Salusin- β , vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonu ile birlikte c-Myc ve c-Fos gibi büyüme ile ilgili genlerin ekspresyonunu da indüklemektedir.¹³ Salusinlerin vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerinde mitojenik etkileri ve hemodinamik homeostaziste rolleri bulunmakta olup, salusinlerin koroner aterosklerozisten kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. Bu fonksiyon aterosklerozisin önemli bir karakteristiği olarak öngörülmektedir.^{10,13} Salusin- β ile aynı etkileri gösteren salusin- α ratlardaki salusin- β 'ya göre daha az potent olarak bulunmuştur. İnsan salusinleri ise vasküler düz kas hücrelerinde ve kalp kası hücrelerinde hipertrofiye neden olmakta, aynı zamanda kalp kası hücrelerinde apoptozisi de engellemektedir.^{9,13} Salusinlerin biyolojik sistemlerde biyokimyasal ve fizyolojik etkileri genel hatlarıyla Tablo 1'de görülmektedir.

Kültüre edilen makrofajlardan türetilen monositlerde, salusin- α ile kolesterol ester birikimi

düşmekte olup salusin- β ile artış göstermektedir.¹² Kolesterol metabolizmasında ve safra tuzu biyosentezinde önemli rol oynayan enzimlerden açıl-KoA kolesterol açıl transferaz, (ACAT) ACAT-1 ve ACAT-2 olmak üzere iki grup enzimdir. Salusin- α özellikle steroid üreten dokular (böbrek üstü kabuğu/adrenal korteks), yağ bezleri ve makrofajlarda yoğunlukla bulunan ACAT-1 ekspresyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde azaltmaktadır.^{11,15} Tersine bir şekilde salusin- β (maksimal etkiyi 0,6 nmol de gösterecek şekilde) 2,1 misli oranda ACAT-1 ekspresyonunu artırmaktadır. Salusin bu etkileri G protein c-Src, tirozin kinaz protein kinaz C ve mitojen aktive protein kinaz inhibitörleri tarafından azaltılmaktadır.¹⁶

Anjiyografik olarak koroner arter darlığı ve orta derecede hipertansiyonu olan hastaların serum salusin- α seviyelerinin kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir. Hipertansif hastalarda serum salusin- α (anti-atherogenic peptid) seviyelerindeki azalmanın karotik aterosklerozis ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür.¹³ Salusin- α düzeyleri akut ko-

roner sendromda azalmıştır. Hatta üç damar hastalığı olan olgularda tek damar hastalığı olan olgulara göre salusin- α düzeylerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Serum salusin- α düzeyleri aynı zamanda orta dereceli hipertansif hastalara kıyasla iskemik kalp hastalıklı olgularda daha düşük olarak tespit edilmiştir.¹³ Ayrıca serum salusin- α düzeyleri aterosklerotik kalp hastalığının ciddiyeti ile de doğru orantılı olarak düşük seviyede saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında serum salusin- α düzeylerinin aterosklerozis gelişiminde önleyici faktör olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁵

Salusin- α tedavisinden sonra, salusin- β 'nin VSMC'ye bağlanmasının kayda değer olmadığı bildirilmiştir. Salusin- α 'nın salusin- β 'ya göre daha zayıf etki gösterdiği göz önünde tutulacak olursa, bu iki biyoaktif maddenin aynı reseptöre farklı bir afinite ile bağlanabileceği ileri sürülmektedir. Salusin- α ve salusin- β 'nin makrofaj köpük hücre formasyonunda çok sayıda reseptör üzerinden birbirine zıt etki ettikleri rapor edilmiştir. YU ve ark. salusinlerin sinyal transdüksiyon yollarının rat kardiyomyozitlerinde Ca, kalcinörin protein kinaz C (PKC) ve, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) üzerinden olduğunu göstermiştir.¹⁶ Salusinler ile ACAT-1 regülasyonunun G protein, c-Src, tirozin kinaz, PKC veya MAPK aracılığıyla olabileceği de ileri sürülmektedir.¹⁷ Bilindiği gibi ACAT-1; endoplazmik retikülumda bulunup, aterosklerotik lezyonlarda makrofajların da yardımı ile kolesterol ester birikimine katkıda bulunan bir enzimdir. Aterosklerotik lezyonlarda, makrofajlar üzerinde ACAT-1 ekspresyonu yükselmektedir. Salusinlerin aterosklerotik lezyonlarda, düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda otokrin ve parakrin olarak hormonal aktivitelerini gösterebileceği ileri sürülmektedir.¹³

SENTETİK SALUSİNLERİN ETKİLERİ

Salusinler intravenöz olarak ratlara verildiklerinde geçici ve derin bir hipotansiyona neden olmaktadır. Özellikle de salusin- β 'nin etkisi göze çarpmaktadır.¹⁸ Salusinlerin kardiyak fonksiyona olan etkileri [çalışan (on) ve çalışmayan (off) kalpler üzerinde], salusini vermeden önce ve verdikten sonra olmak üzere sistemik hemodinamikleri ince-

lenmiştir. İntravenöz olarak salusin- β 'nin verilmesi ile anestezi almış ratlarda sistemik vasküler direnç etkilenmeksizin hipotansiyon ve bradikardi ile birlikte, aortik kan basıncında geçici, hızlı derin bir düşüş gözlemlenmiştir. Salusin- β 'nin indüklediği hipotansiyon ve bradikardi propranolol ile bloke edilemeyip, atropin muskarinik reseptör antagonisti ile tamamen bloke edilmektedir.¹⁸ İn vitro rat kalplerinde salusin- β kardiyak "output"u, aortik akım ve stroku azaltmaktadır. İzole olarak çalışan veya çalışmayan kalplerde koroner akımı etkilememektedir.¹⁶ Yapılan bu çalışmaların sonucuna göre salusinler negatif inotropik ve kronotropik aktivite ile potent bir hipotansif ajan olarak kabul edilmiştir.¹³ Salusin- β kalbe vagal akımı sağlayarak aktivasyon göstermektedir. Salusin- β 'nin negatif inotropizmi direkt miyotropik etki ile gerçekleşmektedir.¹⁸

Sistemik olarak salusinlerin verilmesi hızlı derin bir bradikardi ve hipotansiyona neden olmaktadır. Salusinlerin hipotansif etkisi hemen hemen çoğu hipotansif peptidlerin etkisi kadardır.¹⁸ Diğer endojen hipotansif peptidler hipotansiyon ile birlikte bradikardiyi tetiklememektedir. Ancak, salusinlerin açıklanamayan bir mekanizma sayesinde hipotansiyonla birlikte bradikardiyi tetiklediği rapor edilmiştir. Kalpteki preprosalusin ekspresyonu sınırlı olmasına rağmen salusin benzeri immünoreaktiviteler insan plazma ve idrarında bulunmaktadır. Böylece salusinlerin hemodinamik regülasyonun sağlanması için kardiyovasküler sistemde rol alabileceği bildirilmektedir. Salusin- β 'nin hipotansif aktivitesinin kardiyak kontraktilitenin baskılanması ile alakalı olduğu ileri sürülmüştür.¹⁸

Adrenomedullin ve nitrik oksit (NO) gibi çoğu potent endojen hipotansif faktörlerin vazorelaksan aktivite yolu ile kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Adrenomedullin, vazorelaksasyon sonrası kardiyak "output"u ve kalp hızını artırır.¹⁹ Vazodilatasyon etkisinden bağımsız olarak perfüze edilen rat kalplerinde vazodilatasyondan bağımsız olarak pozitif inotropik etki gösterir. Diğer yandan NO ve ürotensin II'nin kardiyak fizyolojide daha kompleks ve çok yönlü bir fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. Natriüretik peptidler diürezi indükler. Siklik guanozin mono fosfat (cGMP) bağımlı bir

yolak ile miyokardiyal kontraktileteyi azaltır. Bu faktörlerin aksine salusinlerin sebep olduğu hızlı ve belirgin hipotansiyon sistemik vasküler rezistans (SVR)'ta değişiklik olmaksızın derin bradikardi ile seyretmektedir. Anestezi almış ratlara NO verilmesi de salusinindüklediği hipotansiyon ve bradikardiyi ortadan kaldıramamaktadır.¹⁶ Salusinler izole torasik aorta şeritlerinde vazodilatör etkiden yoksundur. Mevcut veriler, salusin- β 'nin doz bağımlı olarak hipotansiyon ve bradikardi gelişimi ile arteriyel kan akımını azalttığını, arteriyel kan akımındaki derin düşüş sonucunda da ortalama arteriyel basıncı (MAP) ve kalp hızını azalttığı ortaya konulmuştur. Arteriyel kan akımındaki belirgin düşüş ile birlikte salusin- β dp/dt_{min} ve sol ventrikül end diastolik basıncı (LVEDP)'ni artırırken dp/dt_{max} azaltmaktadır. Salusinlerin ventriküler performansını baskılayarak negatif inotropik ve kronotropik etki gösterdikleri rapor edilmiştir.¹⁸

Salusin- β ; kardiyak "output", strok volüm ve stroku atriyalnatriüretik peptid veya NO gibi bilinen diğer faktörlerden daha fazla etkilemektedir. Stroktaki düşüş, 1 nmol/L'lik salusin- β sonrasında %22,3'e ulaşmaktadır. Salusin peptidlerinin hipotansif etkilerinin direkt miyotropik etkilerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Hatta rat kalbinin, salusinlerin hemodinamik fonksiyonları için primer hedef olduğu ileri sürülmüştür.^{16,18} Salusin- β 'nin indüklediği hemodinamik aktiviteler muskarinik reseptörler ile benzerdir. Atriyal M2 reseptörlerin stimülasyonu memelilerin kalplerinde dominant kısımdır. Ventriküllerdeki M2 reseptörlerin aktivasyonu ile direkt negatif inotropik ve kronotropik etkisi olduğu düşünülmekte iken ventriküllerdeki M2 reseptörlerin indirekt olarak inotropik etkileri de mevcuttur. Parasempatik stimülasyonun kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarını azalttığı bilinmektedir. Salusin- β ile oluşan hemodinamik değişiklikler parasempatomimetik aktiviteye benzerdir. Salusin- β nöropeptid olarak potansiyel bir rol üstlenmiştir. Salusin- β 'nin kalpte vagal deşarja neden olarak negatif inotropizm ve kronotropizme neden olduğu sonucuna varılmıştır.¹² Salusin- β 'nin neden olduğu kardiyak kontraktiledeki azalmanın koroner vazokonstrüksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁸

SALUSİNLERİN BİYOLOJİK SIVILAR VE DOKULARDA ANALİZLERİ

Uygun tüplere alınır ve ekte verilen kurallara riayet edilirse salusin- α ve salusin- β 'yi parçalanmadan, Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Radyoimmunoassay (RIA) ile ölçülebilmek olanaklıdır.⁵ MEROPS data kayıtlarına göre insan genomunda 700'den fazla proteaz kodlandığı bildirilmiştir.²⁰ Protein ve peptid kavramlarının tanımlarından birbirinden kesin bir sınırla net olarak ayrılmamakla birlikte; bünyesinde 50 aminoasit veyahut da 50 aminoasitten daha az aminoasit ihtiva eden yapılar peptid adı verilirken, bünyesinde 50'den daha fazla aminoasit barındıran yapılar ise protein olarak adlandırılmaktadır.²¹ Peptid yapılı hormonlar hücre proteazları tarafından hızla parçalanmaktadır.²² Salusin- α 28 aminoasitten, salusin- β ise 20 aminoasitten oluşmaktadır.⁵ Dolayısıyla salusin- α ve salusin- β 'yi proteazlardan korumak için mutlaka proteaz inhibitörleri kullanılmalıdır. Bünyesinde 50 aminoasitten daha az aminoasit ihtiva eden peptid yapılı hormonları proteazlardan korumak için mililitre numune başına genel olarak 500 Kallikrein İnhibitör Ünite (KIU) aprotinin önerilmektedir.²² Peptidlerin optimal stabilizasyonu ile ilgili başka bir çalışma da Blatnik ve Soderstrom tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar, peptidleri proteazlardan korumak için proteaz inhibitörü kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir.²³ Ek olarak, salusinler, özellikle de salusin- β , polipropilen (polypropylene) ve polistiren (polystyrene) test tüplerinin cidarına yapıştığından, miktarlarının belirlenmesinde problem yaşanmaktadır. Bu problemden uzaklaşmak için düşük dozlarda NP-40 veya "Tween-20" test tüplerine eklenmesi önerilmektedir.¹¹ Eğer dokuda çalışılacaksa, dokuyu su banyosunda 5-10 dakika kaynatarak proteazları inaktive etmek gerekmektedir.^{24,25} Böylece bu örnekler -30 ve -80°C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedirler.²⁵

SONUÇ

Salusin- α 28, salusin- β ise 20 aminoasitten oluşmuş, kan basıncını düşüren vazodilatörlerdir.⁵ Fakat bazı biyolojik fonksiyonları birbirinden farklıdır. Salusin- β vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar

üzerinde salusin- α 'dan daha mitojenik etkilidir.²⁶ Salusin- α makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltırken, salusin- β ise stimüle etmektedir. Salusin- α 'nın dolaşımında ve vasküler dokularda lokal olarak sentezinin azalması ile ateroskleroz arasında bağlantı bulunmaktadır.^{26,27} Dolayısıyla salusin- α 'nın

aterosklerozun bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir. Salusin- α 'nın bu özelliğinden dolayı ileride çağımızın en önemli sağlık sorunu olacak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde tedavi edici bir ajan olabileceği de öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
- Kültürsay H. [Hypertension and heart]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2000;13(5):340-2.
- Anadol Z, Discigil G. [Factors influencing treatment compliance of hypertensive patients]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):184-90.
- Mantero F, Vecsei P. Corticosteroids and Peptide Hormones in Hypertension. Vol 39. 1st ed. New York: Hardcover Raven Press (ID); 1987. p.1-307.
- Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med* 2003;9(9):1166-72.
- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):471-6.
- Sato K, Koyama T, Tateno T, Hirata Y, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine. *Peptides* 2006;27(11):2561-6.
- Sato K, Sato T, Susumu T, Koyama T, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-beta in human plasma and urine. *Regul Pept* 2009;158(1-3):63-7.
- Kimoto S, Sato K, Watanabe T, Suguro T, Koyama T, Shichiri M. Serum levels and urinary excretion of salusin-alpha in renal insufficiency. *Regul Pept* 2010;162(1-3):129-32.
- Suzuki N, Shichiri M, Akashi T, Sato K, Sakurada M, Hirono Y, et al. Systemic distribution of salusin expression in the rat. *Hypertens Res* 2007;30(12):1255-62.
- Sato K, Fujimoto K, Koyama T, Shichiri M. Release of salusin-beta from human monocytes/macrophages. *Regul Pept* 2010;162(1-3):68-72.
- Nakayama C, Shichiri M, Sato K, Hirata Y. Expression of prosalusin in human neuroblastoma cells. *Peptides* 2009;30(7):1362-7.
- Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008;31(3):463-8.
- Aydin S, Eren MN, Aydin S, Ozercan IH, Dagli AF. The bioactive peptides salusins and apelin-36 are produced in human arterial and venous tissues and the changes of their levels during cardiopulmonary bypass. *Peptides* 2012;37(2):233-9.
- Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama TA, Koba S, Sakai T, et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2008;117(5):638-48.
- Wang Z, Takahashi T, Saito Y, Nagasaki H, Ly NK, Nothacker HP, et al. Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. *Eur J Pharmacol* 2006;539(3):145-50.
- Yu F, Zhao J, Yang J, Gen B, Wang S, Feng X, et al. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regul Pept* 2004;122(3):191-7.
- Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension* 2005;45(3):419-25.
- Çam Etoz B, Büyükoçşkun İşbil N. [Adrenomedullin and its properties]. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;31(2):127-32.
- Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: the peptidase database. *Nucleic Acids Res* 2010;38(Database issue):D227-33.
- IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature and symbolism for amino acids and peptides. Recommendations 1983. *Biochem J* 1984;219(2):345-73.
- Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004;50(6):1077-80.
- Blatnik M, Soderstrom CI. A practical guide for the stabilization of acylghrelin in human blood collections. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(3):325-31.
- Aydin S. [Discovery of ghrelin hormone: research and clinical applications]. *Turk J Biochem* 2007;32(2):76-89.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85(2):495-522.
- Watanabe T, Sato K, Itoh F, Iso Y, Nagashima M, Hirano T, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens* 2011;5(5):359-65.
- Ti Y, Wang F, Wang ZH, Wang XL, Zhang W, Zhang Y, et al. Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2011 Aug 11. doi: 10.1038/jhh.2011.71.