

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(1):75-83

doi:10.26559/mersinsbd.1303321

Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olan salusin beta düzeyinin rolü

 Ali Orçun Sürmeli¹,  İsmail Türkay Özcan¹,  Özcan Örsçelik¹,  Bugra Özkan¹,
 Mehmet Burak Yavuz Çimen²,  Müslüm Faruk Baskan²,  Didem Derici Yıldırım

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Salusinler, insan plazmasında alfa ve beta formlarında bulunan peptid hormon yapısında potansiyel biyobelirteçlerdir. Vasküler dolaşımdaki salusin beta düzeyinin aterosklerozda ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda arttığı bilinmektedir. İlk defa bu çalışmada Non-ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) hastalarında, koroner arter hastalığının tanısı ve tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç olan salusin betanın araştırılmasını amaçladık. **Yöntem:** NSTEMİ grubundaki gönüllülerden yatış ve taburculuk gününde, kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden ise poliklinik başvurusunda salusin beta düzeyi ölçümü için kan örneği alınmıştır. **Bulgular:** Analiz sonucunda salusin beta düzeyi NSTEMİ grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen, iki grup arasında salusin beta düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.833$). NSTEMİ grubunda yatış gününe kıyasla taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyinde düşüş saptanmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.059$). **Sonuç:** Gerçekleştirdiğimiz prospektif çalışmada NSTEMİ hastalarında salusin beta düzeyi sağlıklı popülasyon grubuna kıyasla artmış olmakla birlikte; istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bununla birlikte akut koroner sendrom hastalarında salusin betanın koroner arter hastalığındaki rolü ile ilgili çalışmalar nadirdir. Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını, koroner arter hastalığının tanısı ve tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Nstemi, salusin beta

Yazının geliş tarihi: 29.05.2023

Yazının kabul tarihi: 18.09.2023

Sorumlu Yazar: Ali Orçun Sürmeli, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye, Tel: 0324 2410000, E-posta: orcun_surmeli@hotmail.com

Not: Bu çalışma birinci yazarın "ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) hastalarında salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

The role of salusin beta level a potential biomarker in patients with Non-ST elevation myocardial infarction

Abstract

Aim: Salusins are potential biomarkers in the structure of peptide hormones found in human plasma in the alpha and beta forms. Salusin-beta levels are known to increase in the vascular circulation in atherosclerosis and associated cardiovascular disease. In this study, we aimed to investigate salusin-beta, a potential biomarker for the diagnosis and treatment of coronary artery disease, for the first time in patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction(NSTEMI). **Method:** Blood samples were collected for salusin-beta level measurement from the subjects in the NSTEMI group at initial hospitalization and at discharge, while samples were obtained from the healthy subjects in the control group at the time of outpatient clinic admission. **Results:** Despite a higher salusin-beta level being observed in the NSTEMI group compared to the control group, there was no significant difference in salusin-beta levels between the two groups ($p=0.833$). Although a decrease in salusin-beta levels was detected on discharge day compared to initial hospitalization in the NSTEMI group, no statistically significant difference was found between the two groups ($p=0.059$). **Conclusion:** In our prospective study, although the salusin beta levels in NSTEMI patients was found to be increased compared to the healthy population group; no statistically significant increase was detected. However, studies regarding the role of salusin beta in coronary artery disease in acute coronary syndrome patients are rare. We believe that our findings will provide a basis for future studies on salusin and it may guide the diagnosis and treatment of coronary artery disease.

Keywords: Atherosclerosis, Nstemi, salusin beta

Giriş

İskemik kalp hastalığı dünyada hala önde gelen mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir.¹ Her yıl kardiyovasküler hastalıklar(KVH) Avrupa'da 3.900.000 civarında ölüme neden olmaktadır. KVH, Avrupa'daki tüm ölümlerin yaklaşık %45'ini oluşturmaktadır.² TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde yılda 300.000 koroner olay meydana gelmektedir. Ülkemizde koroner hadise sonucu meydana gelen yaklaşık olarak yılda 95.000 ölüm, akut koroner sendromda bir yıllık mortalite olarak %32'ye karşılık gelmektedir.³

Miyokard infarktüsü (Mİ), akut miyokard iskemisine ilişkin klinik kanıtların varlığında kardiyak biyobelirteçler ile saptanan akut miyokard hasarı olarak tanımlanmaktadır.⁴ Akut koroner sendromun(AKS) temel patofizyolojik sebebi miyokard dokusunun oksijen arz ve talebi arasındaki uyumun bozulmasıdır. Akut koroner sendromun en sık görülme nedeni trombotik damar tıkanıklığına sebep olan plak rüptürüdür.⁵ Unstabil angina pectoris,

Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü(NSTEMİ), ani kardiyak ölüm ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsü(STEMİ) akut koroner sendrom grubunu oluşturmaktadır.

NSTEMİ genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plakların yırtılmasından veya fissüründen kaynaklanır, bunun sonucunda tromboz ve miyokard iskemisi görülür.⁶ Mİ geçiren hastalarda yapılan klinik çalışmalarda NSTEMİ hastalarının sayısı 1995'te tüm AKS vakalarının üçte biri oranında iken; 2015 yılında bu oranın yarıdan fazlaya yükseldiği gösterilmiştir.^{7,8} Kardiyak biyobelirteç teknolojisinin ilerlemesiyle birlikte kardiyomiyosit hasarı erken tespit edilebilmektedir, NSTEMİ tanısının artmasında kardiyak biyobelirteç teknolojisindeki ilerlemenin rol oynadığı düşünülmektedir.^{7,8}

Kardiyak biyobelirteçler AKS'nin doğru, erken teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynar.⁹ Biyobelirteçler subklinik hastalığın tespiti, akut veya kronik koroner

sendromların teşhisi ve risk sınıflandırması için önemli araçlar olarak görülmektedir.¹⁰

Salusin beta ve salusin alfa, salusinlerin iki izoformudur.¹¹ Klinik çalışmalar, iki salusin izoformunun aterosklerozun patofizyolojik süreçleri üzerinde zıt etkilere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Salusin beta sistemik proaterojenik aktivite gösterirken, salusin alfa zıt bir antiaterojenik etkiye sahiptir.¹² Salusinler, insan plazmasında alfa ve beta formları şeklinde bulunan peptid hormon yapısında potansiyel biyobelirteçlerdir. Serum salusin alfa düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve şiddeti ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir.¹³ Vasküler dolaşımdaki salusin beta düzeyinin ateroskleroz ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda arttığı bilinmektedir.¹⁴ Salusin beta molekülü koroner arterlerdeki aterosklerotik plaklarda ve makrofaj köpük hücrelerinde tespit edilmiştir.¹⁵ Jun Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada artmış salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁰

Literatürde koroner arter hastalığı olan hastalarda salusin beta düzeyinin rolü hakkında çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle koroner arter hastalığının tanısında potansiyel bir biyobelirteç olan salusin beta düzeyini araştırmak önem arz etmektedir. Önceki yapılan klinik çalışmalarda genellikle kronik koroner sendrom hastalarının çalışmaya alındığı bilinmektedir. Bununla birlikte akut koroner sendrom grubu içerisinde yapılan çalışmalar nadirdir. İlk defa bu çalışmada NSTEMİ hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olarak salusin beta düzeyi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuru yapan, daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, ilk defa NSTEMİ geçiren ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan gönüllüler hasta grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya kontrol grubu olarak Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne

15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında başvuran; herhangi bir kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, malignite, ciddi karaciğer yetmezliği ve ciddi böbrek yetmezliği öyküsü olmayan, 18 yaş üzeri ve 75 yaş altında olan; bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre NSTEMİ tanı kriterleri⁴ baz alınarak; NSTEMİ grubuna hastalar dahil edilmiştir. NSTEMİ grubunda yer alan gönüllülerden ilk yatışı esnasında ve taburculuk günü salusin beta düzeyi ölçümü için kan örneği alınmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden ise poliklinik başvurusunda kan örneği alınmıştır.

NSTEMİ grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi: Salusin Beta Bir, taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyi: Salusin Beta İki olarak isimlendirilirken; sağlıklı popülasyon kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyi: Salusin Beta Üç olarak isimlendirilmiştir.

Bu çalışmada Human Salusin β (Beta) elisa kiti (Katalog No: E-EL-H5308, Elabscience, USA) kullanılmıştır. Bu çalışmada kan örnekleri tıbbi biyokimya laboratuvarına ulaştıktan sonra 1 saat pıhtılaşması beklenmiş ve serum örneklerinin eldesi kit içeriğine uygun olarak yapılmıştır. Kitin içeriğinde bulunan sarf malzemelerin kullanımı yine kit assay protokolüne uygun şekilde yapılmıştır.

Araştırmanın etik yönü

Araştırmamız prospektif, analitik ve deneysel çalışma tasarımı niteliğinde olup, salusin beta kiti alımı için Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden destek alınmıştır. Çalışmamız, 19/02/2020 tarihli ve 2020/115 sayılı kurul kararı ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı ShapiroWilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımını

sağlayan değişkenler Ortalama±Standart sapma şeklinde özetlenirken, normallik varsayımını sağlamayan değişkenler ise Medyan [Q1-Q3] şeklinde özetlenmiştir. Cinsiyet değişkeni ise kategorik yapıda olduğundan sayı ve yüzde olarak tabloda verilmiştir.

İki grup karşılaştırılmasında varsayım sağlandığı durumda Independent Sample t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. İki bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon rank sum testinden yararlanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. Analizler Statistica v.13.3.1 ve MedCalc 10.3 programı ile yapılmıştır, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Salusin beta düzeyinin hasta ve kontrol grubunu ayırmadaki tanı gücü için eğri altında kalan alan 0.801, %5 Tip I hata ve %80 güç ile her bir grupta 27 kişi toplam da ise 54 kişinin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.¹⁶

Bulgular

Çalışmaya katılan popülasyonun %55.8'i (n=29) erkek, %44.2'si (n=23)

kadıydı. Çalışmaya alınan sağlıklı popülasyon grubunun yaş ortalaması 39.2 iken hasta grubunun yaş ortalaması 56.7 idi. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p<0.001). Çalışmaya katılan popülasyonda iki hastanın sonucu hemolizli gelmesi üzerine çalışma dışında bırakıldı.

Hasta ve sağlıklı popülasyon grubu arasında nabız, diyastolik kan basıncı, TROPONİN-I, CK-MB, AST ve WBC değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı(p<0.05). Nabız ve diyastolik kan basıncı düzeyine bakıldığında, hasta grubunun ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Yine TROPONİN-I, CK-MB, AST ve WBC değerlerine bakıldığında, hasta grubunun ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Kreatinin, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, ALT, sistolik kan basıncı, HB, HCT değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 1).

TROPONİN-I kiti için laboratuvar normal referans aralığı 0.012-0.020 olup, bu referans aralığının üstündeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Tablo 1. NSTEMİ ve sağlıklı popülasyon gruplarının değişkenlere göre karşılaştırılması

	NSTEMİ (N=25)	Sağlıklı Popülasyon (N=27)	p
Nabız (Atım/Dakika)*	76.00[70.50-86.00]	70.00[65.00-75.00]	0.030
Diyastolik Kan Basıncı (mmHG)*	82.00[70.00-90.00]	70.00[70.00-75.00]	0.006
Kreatinin (mg/dL)*	0.76[0.64-0.96]	0.74[0.68-0.84]	0.234
HDL (mg/dL)*	37.90[28.45-45.00]	41.30[33.80-51.20]	0.138
Total kolesterol (mg/dL)*	198.00[176.00-245.50]	194.00[170.00-237.00]	0.475
Trigliserid (mg/dL)*	135.00[99.50-234.50]	178.00[113.00-223.00]	0.394
Troponin I (ng/mL)*	0.17[0.07-1.04]	0.0020[0.0010-0.0020]	<0.001
CKMB (ng/mL)*	5.20[2.80-13.05]	1.30[1.00-2.10]	<0.001
ALT (U/L)*	21.00[17.00-33.00]	19.00[14.90-23.60]	0.172
AST (U/L)*	29.00[22.00-36.50]	20.90[18.00-22.80]	<0.001
WBC (10 ³ /μL)*	9.74[7.39-11.75]	6.19[7.01-8.46]	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHG) †	124.88±14.83	118.59±9.65	0.074
HB (g/dL) †	13.66±1.48	13.66±1.42	0.986
HCT (%)†	40.72±3.89	40.07±3.45	0.529
LDL (mg/dL) †	142.55±32.70	125.27±37.91	0.086

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, WBC: beyaz kan hücresi, HB: hemoglobin, HCT: hematokrit, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

*: medyan[Q1-Q3] olarak, †: ortalama±standart sapma. p<0.001

NSTEMİ geçiren hasta grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi(Salusin Beta Bir) ve sağlıklı popülasyon kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyi(Salusin Beta Üç) medyan değerleri kıyaslandığında, salusin beta değeri NSTEMİ grubunda daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında salusin beta düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(p=0.833) (Tablo 2).

NSTEMİ grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta medyan

değeri (Salusin Beta Bir) taburculuk günü ölçülen salusin beta medyan değeri (Salusin Beta İki) ile kıyaslandığında; yatış gününe kıyasla taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyinde düşüş olduğu izlenmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p=0.059) (Tablo-3).

NSTEMİ hasta grubu korelasyon tablosunda, salusin beta değeri ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 2. NSTEMİ hasta grubunda yatış günü ölçülen salusin beta düzeyi ile sağlıklı popülasyonda ölçülen salusin beta düzeyinin karşılaştırması

	N	Min-Max	Medyan[Q1-Q3]	P
Salusin Beta Bir (NSTEMİ Hasta Grubu Yatış Günü)	25	140.68-5262.72	293.97[214.95-370.55]	0.833
Salusin Beta Üç (Sağlıklı Popülasyon Kontrol Grubu)	27	169.03-916.03	286.35[258.71-337.09]	

Tablo 3. NSTEMİ hasta grubunda yatış ve taburculuk günü salusin beta düzeyi karşılaştırması

	N	Min-Max	Medyan[Q1-Q3]	P
Salusin Beta Bir (NSTEMİ Hasta Grubu Yatış Günü)	25	140.68-5262.72	293.97[214.95-370.55]	0.059
Salusin Beta İki (NSTEMİ Hasta Grubu Taburculuk Günü)	24	135.24-1203.70	282.09[243.92-324.50]	

Tablo 4. NSTEMİ hasta grubunda salusin beta düzeyi ile ölçülen değişkenler arasındaki korelasyon tablosu

	Spearman Korelasyon (r)	P
Nabız (Atım/Dakika)	-0.249	0.231
Diyastolik Kan Basıncı (mmHG)	-0.252	0.225
Kreatinin (mg/dL)	0.011	0.959
HDL (mg/dL)	0.306	0.137
Total Kolesterol (mg/dL)	-0.358	0.079
Trigliserid (mg/dL)	-0.191	0.361
Troponin I (ng/mL)	-0.210	0.314
CKMB (ng/mL)	-0.048	0.818
ALT (U/L)	-0.359	0.078
AST(U/L)	-0.289	0.161
WBC (10 ³ /μ/L)	0.035	0.867
Sistolik kan basıncı (mmHG)	-0.138	0.512
HB (g/dL)	0.266	0.199
HCT (%)	0.170	0.417
LDL (mg/dL)	-0.377	0.063

Tartışma

Salusinlerin, insanlarda gerçek tahmin edilen formlarında dolaşan ve salgılanan endojen biyoaktif peptitler oldukları gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca serumdaki salusin beta düzeyinin, KAH gelişimini ve ilerlemesini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak görev yapabileceği belirtilmiştir.¹⁰

Önceki çalışmalara bakıldığında salusin betanın proaterojenik olduğu bilinmektedir. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda salusin beta düzeyi kronik koroner arter hastalığı olan hastalarda araştırılmıştır; bununla birlikte akut koroner sendromda salusin beta düzeyi ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. İlk defa bu çalışmada NSTEMİ geçiren hastalarda salusin beta düzeyinin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada NSTEMİ hastalarında salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmak, aynı zamanda NSTEMİ tanısında, takibinde salusin beta düzeyinin rolünün olup olmadığını belirlemek amaçlandı.

İlk olarak NSTEMİ grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta Bir) ile kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta Üç) karşılaştırıldı. Ardından NSTEMİ geçiren hasta popülasyonunda hastaneye yatış esnasında (Salusin Beta Bir) ve tedavi tamamlandıktan sonra taburculuk günü (Salusin Beta İki) salusin beta düzeyi çalışıldı. Bu gruplar karşılaştırılarak salusin beta düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını araştırdık.

Serum salusin beta düzeylerine bakıldığında, NSTEMİ hasta grubunun salusin beta düzeyi (Salusin Beta Bir) sağlıklı popülasyon kontrol grubuna (Salusin Beta Üç) kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.833$) (Tablo 2).

NSTEMİ hasta grubunda yatış günü (Salusin Beta Bir) ve tedavi tamamlandıktan sonra taburculuk günü (Salusin Beta İki) ölçülen salusin beta düzeyleri kıyaslandığında, yatış gününe kıyasla taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyinde düşüş saptanmıştır ancak aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.059$) (Tablo 3).

Salusin betanın ateroskleroz ve koroner arter hastalığındaki rolünü araştıran bir çalışma, salusin betanın hem hemodinamik hemostaza hem de insanlarda aterosklerozun düzenlenmesi ve gelişmesine etki edebileceğini göstermiştir. Aynı çalışmanın bulguları salusin betanın ateroskleroz, şiddetli dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyovasküler kollapsın patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.¹⁵

Sato ve ark. koroner arter hastalığı olan ve 31 kişiden oluşan hasta grubu ile 43 kişiden oluşan ve koroner arter hastalığı olmayan iki gruptaki salusin beta düzeylerini karşılaştıran bir çalışma tasarlamışlardır. Veriler salusin beta plazma düzeylerinin anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda, diğer gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁴ Ayrıca salusinlerin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların erken teşhisi için klinik olarak yararlı olabileceği, kan ve kardiyovasküler dokularda azalmış salusin alfa ve/veya artmış salusin beta düzeyinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmede umut verici bir aday biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir.¹⁴

Serum salusin seviyeleri, doğrudan aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olmayan diğer hastalıklarda da değişebilir. Örneğin bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar sağlıklı gönüllülerle kıyaslanmış ve serum salusin düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bu yüzden bizim çalışmamızda ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Salusin betanın kolinerjik mekanizmalar yoluyla kalp üzerinde etkileri olduğu ve sistemik vasküler direnci etkilemeden hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda salusin beta düzeyleri ile nabız hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-4).

Nagashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada salusin betanın apoE-devre dışı bırakılmış farelere kronik infüzyonunun

serum toplam kolesterolünü, plazma glikoz düzeylerini, serbest yağ asidi düzeyini, HDL ve trigliserid düzeyini önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür.¹⁹ Bizim çalışmamızda da Nagashima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde lipid düzeyleri ile salusin beta düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-4).

Salusinler ve koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, salusinlerin insan koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklar içinde yüksek seviyede eksprese edildiği, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından lokal olarak üretildiği ve makrofaj köpük hücre oluşumunu modüle ettiği gösterilmiştir.¹² Aynı öncü peptiden(prosalusin) işlenen salusin alfa ve salusin betanın insan monositlerinin makrofajlara farklılaşması sırasında ve sonrasında Açıl-Koenzim A: Kolesterol Açıltransferaz(ACAT) ekspresyonu üzerinde ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. ACAT ekspresyonunun salusin alfa tarafından baskılanırken, salusin beta tarafından arttırıldığı görülmüştür. Bu bulgular salusinlerin aterosklerozun kökeninde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹² Salusinlerin aterosklerozu ve aterosklerozla ilişkili kardiyovasküler hastalıkları hangi mekanizmalarla etkilediği yönünde yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Salusinlerin aterosklerotik hastalıklardaki mekanizmasının çözümlenmesi koroner arter hastalığının tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlayabilir.

Koya ve arkadaşları *in vivo* LDL reseptörü eksikliği olan farelerde ve *in vitro* insan umbilikal ven endotel hücresinde, salusin betanın transkripsiyon faktörü sinyali aracılığıyla enflamatuar yanıtını gösteren bir çalışma tasarlamışlardır. Bulgular salusin betanın vasküler endotelial hücreler üzerinde proinflamatuar etki yaptığını, salusin betanın transkripsiyon faktörü sinyallerini kolaylaştırdığını göstermiştir. Salusin betanın makrofaj köpük hücre oluşumunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştırdığını ve salusin betanın aterogenezde çok sayıda rol oynadığını ortaya koymuştur.²⁰

Koya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek kolesterol diyeti ile beslenen LDL reseptör defekti olan farelere ozmotik mini pompalar kullanılarak iki hafta süreyle antiallusin beta antiserum infüze edilmiştir. Sonuçlar salusin betanın vasküler hücrelerde neden olduğu güçlü aterosklerotik etkilerin baskılandığını göstermektedir. Bu nedenle salusin beta reseptör antagonistlerinin geliştirilmesini içeren antiallusin beta tedavisi aterosklerozu kontrol etmek için yeni bir strateji sağlayabilir. Salusinler için spesifik reseptörleri belirlemek ve diğer enflamatuar vasküler hastalıklardaki rollerini araştırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.²⁰

Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını düşünmekteyiz.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak gerçekleştirdiğimiz prospektif çalışmada NSTEMİ geçiren hastalarda salusin beta düzeyi artmış olmakla birlikte; salusin beta düzeyi ile NSTEMİ varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. NSTEMİ tanısı ve takibinde, ayrıca NSTEMİ hastaları ile kontrol grubunu ayırmada salusin beta düzeyinin başarılı bir biyobelirteç olmadığını gösterdik.

Literatürdeki önceki çalışmaların çoğunda kronik koroner hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki artmış salusin beta düzeyi ile koroner arter hastalığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut koroner sendrom geçiren ve daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayan NSTEMİ hastaları çalışmaya alınmıştır.

Çalışma esnasında elde ettiğimiz deneyim ve bulgular salusin beta molekülünün geliştirmeye ve araştırmaya açık bir molekül olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını ve yapılacak ileri araştırmalar sayesinde salusin beta molekülünün koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar arasında çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, alınan kan örneklerinde salusin beta düzeyi çalışılırken hemoliz olma ihtimali ve tek merkezli bir çalışma yapılması sayılabilir.

Yazar katkıları: A.O.S., İ.T.Ö., Ö.Ö. ve B.Ö.: çalışmanın planlanması, verilerin toplanması ve verilerin değerlendirilmesi, M.B.Y.Ç., M.F.B. ve D.D.Y.: çalışma grubundan alınan kan örneklerinin analizi ve çalışmanın istatistiksel analizi.

Teşekkür/destekleyen kuruluş: Salusin beta kiti alımı için Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden destek alınmıştır.

Çıkar çatışması: Çalışma ile ilgili olarak yazarların aralarında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Liu ES, Chiang CH, Hung WT et al. Comparison of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis. *Int J Infect Dis.* 2019;79:169-178. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.021
2. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Accessed November 1, 2020. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
3. Onat A, Can G, Yüksel H ve ark. *TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.* İSTANBUL, LOGOS TIP YAYINCILIK, 2017.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
5. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):37-52. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.003
6. Bønaa KH, Steigen T. Coronary angiography in non-ST-elevation acute myocardial infarction - whom and when? *Tidsskr den Nor Laegeforening.* 2017;137(22). doi:10.4045/tidsskr.17.0492
7. Collet J-P, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J. Published online August 29, 2020.* doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
8. Puymirat E, Simon T, Cayla G et al. Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
9. Demirtas AO, Karabag T, Demirtas D. Ischemic Modified Albumin Predicts Critical Coronary Artery Disease in Unstable Angina Pectoris and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med Res.* 2018;10(7):570-575. doi:10.14740/jocmr3417w
10. Liu J, Ren YG, Zhang LH, Tong YW, Kang L. Serum salusin- β levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med.* 2015;63(4):632-635. doi:10.1097/JIM.0000000000000184
11. 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):1166-1172. doi:10.1038/nm913
12. Watanabe T, Nishio K, Kanome T et al. Impact of Salusin- α and- β on Human Macrophage Foam Cell Formation and Coronary Atherosclerosis. Published online 2008. *Circulation.* doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712539
13. Du SL, Wang WJ, Wan J, Wang YG, Wang ZK, Zhang Z. Serum salusin- α levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(4):339-343. doi:10.3109/00365513.2013.783227
14. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: Potential Use as a Biomarker for Atherosclerotic

- Cardiovascular Diseases. *Int J Hypertens.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/965140
15. Watanabe T, Sato K, Itoh F et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(5):359-365. doi:10.1016/j.jash.2011.06.003
 16. Akyüz A, Aydın F, Alpsoy Ş, Ozkaramanli Gur D, Guzel S. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow. *Anatol J Cardiol.* 2019 Sep;22(4):177-184. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247. PMID: 31584433; PMCID: PMC6955075.
 17. Kimoto S, Sato K, Watanabe T, Suguro T, Koyama T, Shichiri M. Serum levels and urinary excretion of salusin- α in renal insufficiency. *Regul Pept.* 2010;162(1-3):129-132. doi:10.1016/j.regpep.2010.03.009
 18. Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension.* 2005;45(3):419-425. doi:10.1161/01.HYP.0000156496.15668.62
 19. Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y et al. Chronic infusion of salusin- α and - β exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):70-77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
 20. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T et al. Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2012;303(1):H96-H105. doi:10.1152/ajpheart.00009.2012