Derleme
JCAM
Review

The Importence of Urotensin and Urotensin Receptors in Cardiovascular System

Ürotensin ve Ürotensin Reseptörlerinin Kardiyovasküler Sistemdeki Önemi

Ürotensin-2 ve Kardiyovasküler Sistem / Urotensin-2 and Cardiovascular System

Köse Duygu, Akpınar Erol
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Özet

Bir siklik petid olan Ürotensin 2 (ÜT 2) yaklaşık 45 yıl önce keşfedilmiştir ve güçlü vazokonstriktör etkilerinin olmasından dolayı bilim camiası tarafından dikkat çekmiştir. ÜT 2 G proteinine bağlı bir reseptör olan "GPR14" reseptörüne bağlanarak etki gösterir. ÜT 2 ve reseptörü yaygın olarak periferik vasküler dokularda, kalp ve böbrekte dağılım göstermektedir. ÜT 2'nin sağlıklı insanda çok küçük bir role sahip olduğu belirtilmiş, hastalık durumlarında ise nispeten rolünün daha belirgin olduğuna değinilmiştir. ÜT 2'nin kardiyovasküler etkileri insanda başlıca pozitif inotropi, vazokontsriksiyon ve vasküler yatağın ve endotelin durumuna bağlı vazodilatasyon ve vasküler düz kas hücre proliferasyonudur. Günümüzdeki araştırmalar ÜT 2'nin özellikle çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. ÜT 2 ve dolayısıyla ÜT 2 reseptörlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri günümüzde oldukça çok çalışılan bir konu olmakla beraber literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar ve bu çalışmalar sonucu elde edilen sonuçlar oldukça karışıktır. Kalp yetmezliğinde daha önceki çalışmalarda majör bir rol oynamadığı söylenmiş, daha sonraki çalışmalarda hastalığın patofizyolojisinde potansiyel role sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca koroner kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozda da ÜT 2 seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin fizyopatolojide mi rol oynadığı veya çok önemli bir savunma makanizması mı olduğu önemli bir araştırma konusu olmaktadır. Bu nedenle bu reseptörler bilim camiasında umut verici bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak bu reseptörlerin ileride çoğu hastalıkta özellikle kardiyovasküler hastalıkların gerek patofizyolojisi gerekse savunma mekanizmalarında kendilerine yer edineceğini ve daha fazla önem kazanacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler

Ürotensin-2; Ürotensin Reseptörü; Endotel; Kalp Yetmezliği; Hipertansiyon

Abstract

Urotensin 2 (UT 2) which is a cyclic peptid was first identified about 45 years ago and due to its potent vasoconstrictor effect it has attracted the attention of the scientific community. UT 2 binds to a class of G protein-coupled receptor known as GPR14. Receptors for UT 2 are located on peripheral vascular smooth muscle, heart and kidney. In healthy people it has minor role, while in patients with disease it has a more prominent role. Main positive effects of UT 2 in cardiovasculer system are positive inotropic effect, vasoconsctruction, vascular smooth muscle cell proliferation, vasodilatation which related the state of endothelin and vascular bed. Recent investigations have showed that UT 2 plays an important role in cardiovascular diseases. Although the effects of UT 2 and UT 2 receptors on cardiovascular system is a quite extensively studied subject. The studies and the results obtained from these studies are somewhat complex. Previous studies in heart failure has demonstrated that these receptors do not play a major role in heart failure but in later studies it has been shown that these receptors have a potential role in the pathophysiology of this disease. In addition, the level of UT 2 has increased in coronary heart disease, ischemic heart disease and atherosclerosis. It is an important research topic whether these receptors play a role in pathophysiology or they are very important part of defense mechanism. Therefoore, these receptors are regarded as a promising target in the scientific community. As a result, we think that in future these receptors will gain a seat and more importence in the pathophysiology in many diseases especially in cardiovascular diseases as well as in the defense mechanism of these diseases.

Keywords

Urotensin-2; Urotensin Receptor; Endothelium; Heart Failure; Hypertension

DOI: 10.4328/JCAM.2288 Received: 13.01.2014 Accepted: 11.02.2014 Printed: 01.02.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 136-142
Corresponding Author: Erol Akpınar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye.
E-Mail: erol.akpinar@atauni.edu.tr

Giriş

İnsan organizması 21. yüzyılda olmamıza rağmen hala daha birçok bilinmeyeni barındırmaktadır. Son on yılda serotonin, endotelin gibi birçok doku reseptörü alt tipi tespit edilmiş olup henüz organizmadaki yerleri ve önemi tam olarak açıklanamamıştır. Konumuzla ilgili olarak ürotensin ve reseptörleri bilim adamlarının ilgisini çekmiş ve konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bir siklik petid olan Ürotensin 2 (ÜT 2) ilk olarak 1969 yılında kayabalığı nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir [1]. Ürotensin 2'nin izolasyonundan sonra Ames ve arkadaşları insan ÜT 2 (iÜT-2) ile ilişkili 688 adet temel çift komplementer DNA sekans kodu izole etmiştir. ÜT 2 peptidi izole edildiği zaman hedef reseptörü tanımlanamamıştır. Ames ve arkadaşları [2] şu anda "ÜT 2 reseptörü olarak (ÜTR)" adlandırılan ve ÜT 2'nin endojen ligandı olduğu bilinen G proteinine bağlı bu sahipsiz reseptörü; "GPR14" olarak tanımlamıştır. Ürotensin ve reseptörünün dağılımına göz atarsak özellikle santral sinir sistemi olmak üzere diğer dokularda var olmasına rağmen en çok periferik vasküler dokularda, kalp ve böbrekte bulunmaktadır [3]. ÜT 2'nin önemli olmasının ve bilim adamlarının konuya eğilmesinin en önemli unsuru şu anda tanımlanan tespit edilmiş en güçlü vazokonstriktör olmasından dolayıdır [2]. ÜT 2 vasküler yataklarda güçlü ve değişken konstriktör etkiler oluşturur ancak bu etkileri bütün vasküler yataklarda aynı değildir. ÜT 2'nin aynı zamanda insanın pulmoner ve abdominal arterlerinin küçük dalları gibi bazı izole damarlarda güçlü vazodilatör etkiler oluşturduğu da gösterilmiştir [4]. Bu vasküler etkilere ek olarak ÜT 2'nin insan sağ atrial trabeküllerinde inotrop ve aritmojenik etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [5]. Ürotensinerjik sistemin, ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, böbrek ve karaciğer hastalıkları, varis kanaması ve ülser gibi hastalıkların yanı sıra psikolojik ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda patofizyolojik durumla da bağlantılı olduğu gösterilmiştir [6]. Günümüzde ÜT 2 ve ÜTR'nin hastalıklardaki patofizyolojisi bilimsel topluluklarda ilgi çeken ve araştırılmaya devam eden bir konu olduğundan dolayı biz bu derlemede ÜT 2 ve ÜTR'nin önemi ve hastalıklarla ilişkisi üzerinde durduk.

Ürotensin ve Ürotensin İlişkili Peptidin Özellikleri

ÜT 2 nin biyokimyasal yapısına baktığımızda, ÜT 2 somatostatinle benzer bir sekansı paylaşan siklik bir peptiddir [6]. İnsan, maymun, domuz, sıçan, fare ve kayabalığındaki ÜT 2 izoformlarını incelediğimizde, ÜT 2 biyokimyasal yapısında C-terminal ve N-terminal peptid bölümleri içermektedir. ÜT 2 peptidine biyolojik aktivite kazandıran C-terminal siklik hekzapeptid dizisi (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) dir. ÜT 2 peptidinin C-terminal bölümü sabit , N-terminal bölümü ise hayvan türlerine bağlı olarak farklı uzunluk ve sekansta olmaktadır [7, 8]. ÜT 2 tanımlandıktan birkaç yıl sonra, ÜT 2 ilişkili peptit (ÜİP) olarak adlandırılan sıçan beyni özü içinde izole edilmiş ve daha sonra diğer memeli türlerinde tespit edilmiş olan bir peptit tanımlanmıştır [9]. ÜT 2 ve ÜİP izoformlarının sekansları karşılaştırıldığında C-terminal siklik peptidlerinde çarpıcı bir koruma görülmüştür [9] (Tablo-1). ÜT 2'nin insan genomundaki yerine baktığımızda ise ÜT 2 ve ÜİP geni sırasıyla 1p36 ve 3q29 konumunda bulunmaktadır [10].

Ürotensin Reseptörü ve Özellikleri

ÜTR'nin biyokimyasal yapısına baktığımızda ise ÜTR 389 aminoasit içeren ve yedi transmembranda etki alanı olan bir resöptördür. ÜTR, sıçan GPR14'ünün homoloğudur ve somatostatin reseptörü olan SST4 ile benzer yapıdadır [2, 11]. iÜT-2 reseptörü G protein kenetli (GPR14) sahipsiz bir reseptördür [2, 11].

Tablo 1. Memeli türlerinde Ürotensin 2 ve Ürotensin ilişkili Peptid 'in aminoasit sekansı [9]

TÜRLER	SEKANSLAR
	ÜROTENSİN 2
Fare	Gln-His-Lys-Gln-His-Gly-Ala-Ala-Pro-Glu-Cys-Phe-Trp-Lyr-Cys-Val-OH
Sıçan	Gln-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Glu-Cys-Phe-Trp-Lyr- Cys-Val-OH
Şempanze	H-Glu-Thr-Pro-Asp-Cys-Phe-Trp-Lyr-Cys-Val-OH
İnsan	H-Glu-Thr-Pro-Asp-Cys-Phe-Trp-Lyr-Cys-Val-OH
	ÜROTENSİN İLİŞKİLİ PEPTİD
Fare	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
Sıçan	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
Şempanze	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
İnsan	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH

ÜTR'nin insan genomundaki yerine baktığımızda; ÜTR'yi kodlayan gen ise 17q25.3 konumunda ve intronsuz olarak bulunmaktadır [12].

Ürotensin 2 Kaynakları

Yapılan çalışmalarda, insan koroner arter ve umblikal ven endoteli kültürlerinde, prepro ÜT 2 mRNA ekspresyonu gösterilmiş ve endotel hücrelerinin, ÜT 2 için kaynak olduğu kanıtlanmıştır [13]. İnflamatuar hücrelerin de benzer şekilde ÜT 2 için kaynak olduğu bilinmektedir [14]. Lenfositlerde yüksek seviyede; monosit, makrofaj ve köpük hücrelerinde ise lenfositlerden 8-48 kat düşük seviyede mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir [14]. Bazı hastalık durumlarında ise kardiyomiyositlerde, endotelyel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, miyofibroblastlarda ve subendokardiyal miyositlerde eksprese edilmektedir [15].

Hücre İçi Sinyal Yolları

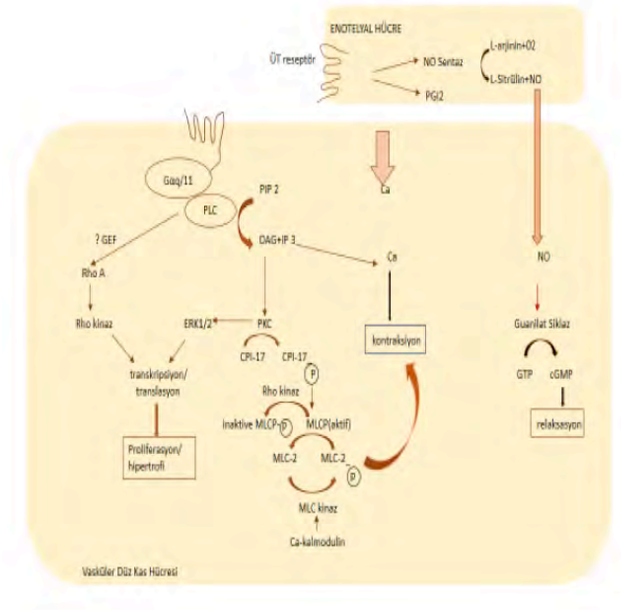
ÜTR'nin nükleer membranda bulunması ve intraselüler ligandının varlığı; ÜT 2 sinyal fizyolojisinde yeni yollar açmış ve GPCR aracılı biyolojik yanıtın sadece hücre yüzeyi ile değil, intraselüler ve extraselüler sinyal yollarının integrasyonu sonucu oluştuğunu açıklamıştır [16]. Bu yüzden bu reseptörlerin endojen ligandlarıyla ilişkili fizyolojik ve patofizyolojik yanıtlarda majör rol alabilmesi için iyi konumlandığı düşünülmüştür [16]. ÜT 2'nin vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon oluşturma mekanizmasında ÜTR'nin ekspresyon yeri önemli rol oynamaktadır. Gαq/11 ile bağlı ÜTR inositol trifosfat aktivasyonu yaparak hücre içi kalsiyumu arttırmaktadır [2, 17, 18]. L tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonuyla hücre dışından hücre içine kalsiyum girişi olmakta ve hücre içi kalsiyum artışıyla vazokonstriktör olaylar meydana gelmektedir [19]. Şayet ÜTR ekpresyonu vasküler endotelde olursa artan kalsiyum, nitrik oksit sentazı aktive etmekte ve nitrik oksit üretimi artmakta, buda vazodilatasyona neden olmaktadır [20, 21]. ÜT 2 aynı zamanda tümörlerde otokrin ve parakrin etkiyle büyümeyi uyarıcı faktör olarak da davranabilmektedir [22, 23]. ÜT 2 aynı zamanda mitojenik etkilidir ve RhoA/Rho kinaz yolu üzerinden arteriyel düz kas hücrelerinde proliferasyon yapmaktadır [24]. ÜT 2'nin hücre içi temel sinyal yolları Şekil 1 de gösterilmiştir (Şekil 1).

Ürotensin 2 ve Ürotensin 2 Reseptörlerinin İnsan Vücudundaki Dağılımı

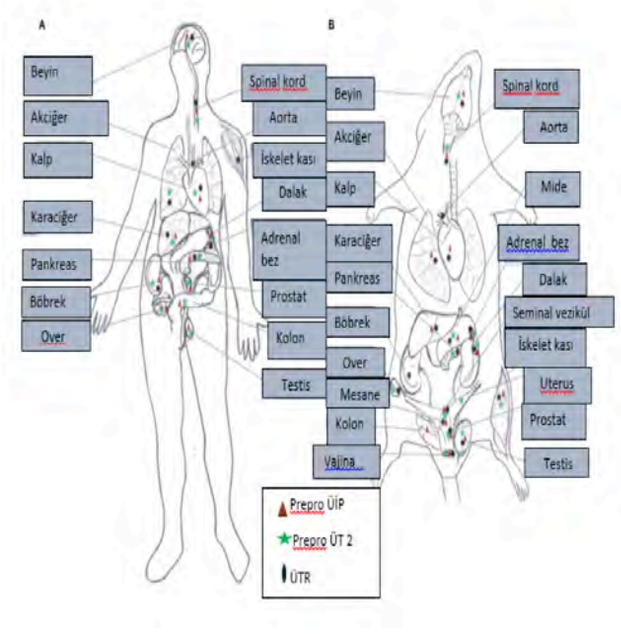
ÜT 2 ve ÜİP genleri ilk olarak omurilik ventral boynuzunda ve beyin çekirdeklerindeki motor nöronlarda exprese edilmiştir [9]. ÜT 2 ve ÜİP mRNA'sı periferik dokularda, hipofiz bezinde, kalpte, dalak, akciğer, karaciğer, timüs, pankreas, böbrek, ince ba-

ğırsak, prostat ve adrenal bezde tespit edilmiştir [9] (Şekil 2). ÜT 2 ve ÜİP gibi ÜTR genlerinin ekpresyonu da çeşitli periferik organlarda, kardiyovasküler sistemde, santral sinir sisteminde, böbrek, mesane, pankreas ve adrenal gland gibi diğer organlarda da yapılmaktadır [9] (Şekil 2).

Sağlıkta ve Hastalıkta Ürotensin 2



Şekil 1. ÜT 2' nin neden olduğu vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofisini gösteren sinyal ileti yolları [34]



Şekil 2. Prepro ÜİP, Prepro ÜT 2 ve ÜTR'nin primatlar (A:insan ve maymun sinomolgusu) ve kemirgenlerde (B:sıçan ve fare) santral ve periferik yayılımı [2, 10, 84-87]

Ürotensinerjik sistemin, majör memeli organ sistemlerinin fizyolojik düzenlenmesinde çok önemli roller üstlenmesi olağandır [9]. Sağlıklı insandaki infüzyon çalışmalarında ÜT 2'nin çok küçük bir role sahip olduğunun gösterildiği belirtilmiş, hastalık durumlarında ise nispeten rolunun daha belirgin olduğuna değinilmiştir [25]. ÜT 2 potent hemodinamik olaylarda [25], pozitif inotrop ve kronotrop yanıtlarda [26], osmoregulatuar olaylarda [27], kollajen ve fibronektin birikimini indüklemede [28, 29], inflamatuar yanıt modülasyonunda [30], kardiyak ve vasküler hipertrofide [31] rol oynar. ÜT 2 aynı zamanda güçlü anjiojenik etkiye neden olur [32, 33]. Bu etkilerinin yanı sıra ÜT 2 glikozla indüklenmiş insülin salınımını da inhibe eder [32]. Bu yüzden ürotensinerjik sistem kalp yetmezliği, hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, böbrek ve karaciğer hastalıkları, varis kanaması, ülserler, psikolojik ve nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [6]. ÜT 2 konsantrasyonlarının kalp yetmezliği, renal disfonksiyon, diyabet ve karaciğer yetmezliğinde yükseldiği belirtilmiş [25], ÜT 2'nin kardiyovasküler hastalıklarda, aterosklerozda, diyabette, renal disfonksiyon ve hipertansyionda yükseldiğine de deyinilmiştir [34]. ÜT 2'nin plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerde sürekli olarak düşük bulunmaktadır, normal şartlar altında dolaşımda bulunan bir hormon değildir. Yapılan çalışmalarda ÜT 2 peptidi sağlıklı bireylerde ve çeşitli hastalıkları olan bireylerde ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerde ÜT 2'nin dolaşımdaki konsantrasyonu 6 pg/ml ile 3.6 ng/ml arasında değişmektedir. Tablo 2'de sağlıklı kontrol grupları ve hastalıklı gruplardaki ÜT 2 seviyeleri özetlenmiştir.

Kardiyovasküler Sistem

Ürotensin 2 ve Ürotensin 2 Reseptörü'nün Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü

ÜT 2'nin kardiyovasküler etkileri insanda pozitif inotropi [5], vazokontsriksiyon ve vasküler yatağın ve endotelin durumuna bağlı vazodilatasyon [35] ve vasküler düz kas hücre proliferasyonudur. Yapılan çalışmalarda ÜT 2'nin in vitro insan kalp çalışmalarında kardiyostimulan etkiler sergilediği [5], konsantrasyon bağımlı olarak sağlam kalbin sağ atrial trabekülünde kontraksiyon süresini değiştirmeden kontraksiyon gücünü arttırdığı ve izole çıkarılmış kalbin sağ ventriküler trabekülünde de çok az kontraksiyon güç artışına neden olduğu gösterilmiştir [5]. Bunlara ek olarak ÜT 2'nin hafif okside düşük dansiteli lipoprotein ile sinerjistik etkileşim gösterdiği belirtilmiştir [24]. ÜTR ekspresyonu arttığında ise kardiyomiyosit hipertrofisini ve kollajen sentezini de içeren remodelling değişimlerine neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [18].

Quaile ve arkadaşları da yaptığı çalışmada [36] sağlam myokard dokusunda eksojen ÜT 2'nin konsantrasyondan bağımsız kasılmayı arttırdığını göstermiş ve az sayıda heterojen insan kalbinden elde ettikleri sonuçlarda sağlam kalp trabekülünde pozitif inotrop yanıt gözlemlemişlerdir [5]. Nobata ve arkadaşları da yaptığı bir çalışmada [37] Japon yılan balığında ÜİP ve ÜT 2 enjeksiyonu sonrası, balıklarda kalp atım hızının arttığını göstermişlerdir.

ÜT 2' nin vasküler etkileri türlere, vasküler yataklara ve hatta aynı vasküler yataktaki bölgelere göre bile değişmektedir [4, 38-41]. ÜT 2'ye karşı oluşan yanıtlardaki özellikler ve bölgesel çeşitlilik; reseptör yoğunluğundaki değişikler, peptidin enzimatik konversiyonu, endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerine bağlı olabilir ve bunlardan en baskın faktör olarak reseptörün yoğunluğu olarak gözükmektedir. ÜT 2'nin insan subkutanöz küçük dirençli arterlerine ve venlerine, insan iskelet kası küçük dirençli arterlerine ve fareden izole edilmiş torasik ve abdominal aortaya hiçbir etkisi yoktur [39-41]. Fizyolojik şartlarda ÜT 2'nin kardiovasküler sistemdeki etkileri birçok çalışmayla gösterilmiş olmasına rağmen her geçen gün daha yeni etkileri ve fizyolojik görevleri bilim adamları tarafından ortaya çıkarılmaktadır. Yapılan çalışmalara baktığımızda ÜT 2'nin fizyolojik şartlarda göstermiş ol-

Tablo 2. Sağlıklı kontrol grupları ve hastalıklı gruplardaki ÜT 2 seviyeleri

Hastalık	Sağlıklı Kontrol	Hastalıklı	No
Kronik kalp yetmezliği	9.16 pg/ml (6.6 pmol/l)	30.6 pg/ml (22 pmol/l)	[44]
	3290 pg/ml (istirahatte)	2990 pg/ml (istirahatte)	[52]
Akut miyokart infarktüsü	0.58 pg/ml (0.42 fmol/l)	1.94 pg/ml (1.40 fmol/ml)	[74]
Konjestif kalp yetmezliği	4.35 pg/ml	1.41 pg/ml	[54]
Koroner kalp hastalığı	3.20 pg/ml	1.61 pg/ml	[75]
Akut koroner sendrom	3300 pg/ml	3450 pg/ml (stabil arter hastalığı) 2530 pg/ml (akut koroner sendrom)	[60]
Kalp yetmezliği	2.6 pg/ml (1.9 pmol/l)	5.4 pg/ml (3.9 pmol/l)	[76]
Konjenital kalp hastalığı (çocuk)	1.18 pg/ml (0.85 pmol/l)	2.9 pg/ml (2.09 pmol/l)	[77]
Hipertansiyon	12.2 pg/ml (8.8 pM)	18.9 pg/ml (13.6 pM)	[64]
Siroz ve portal hipertansiyon	3600 pg/ml (3.6 ng/ml)	1290 pg/ml (1.29 ng/ml) (santral venöz) 1100 pg/ml (1.1 pg/ml) (portal venöz kan)	[78]
Renal disfonksiyon	6.11 pg/ml(4.4 fmol/ml)	Diyalizsiz—iki kat artmış Diyalizli—üç kat artmış	[79]
Diabetes mellitus	7.22 pg/ml (5.2 fmol/ml)	Kreatinin klirensi ≥ 70 ml/dk 15.13 pg/ml (10.9 fmol/ml) Kreatinin klirensi ≥30 ml/dk ve <70 ml/dk olanlarda 15 pg/ml (10.8 fmol/ml) Kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda 22.1 pg/ ml (15.9 fmol/ ml)	[80]
Nefrotik sendrom (çocuk)	37.31 pg/ml (remisyon dönemi)	31.09 pg/ml (relaps dönemi)	[81]
Son dönem böbrek yetmezliği	3100 pg/ml	6500 pg/ml (son dönem)	[82]
Preeklampsi	23.05 pg/ml (plazma)	21.88 pg/ml (plazma)	[83]

duğu önemli kardiovasküler etkiler, olağan olarak kardiovasküler sistem hastalıklarında da araştırılması gereken bir hedef halini almıştır. Bu nedenle litaratüre baktığımzda çeşitli kardiovasküler sistem hastalıklarında önemli roller üstlenebilecek bir potansiyel görülmektedir. Bu etkileri daha net anlayabilmek için aşağıda özellikle önemli olan kardovasküler sistem hastalıklarındaki rolleri özetlenmiştir.

Ürotensin 2 ve Ürotensin 2 Reseptörünü'nün Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

Kalp Yetmezliği

Kardiyovasküler sistemde sağlıkta sıklıkla eksprese edilen ÜT2/ÜTR sistemi kardiyovasküler hastalık durumlarında daha fazla ön plana çıkmaktadır [42]. ÜT 2 konjestif kalp yetmezliğinde aktive olan bazı nörohormonal sistemlerden biridir [15, 43-45]. Son dönem kalp yetmezliği olan hastaların kalplerinde ÜT 2 ve ÜTR'nin ekspresyonu kardiyomiyositlerde, endotelyel hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde arttığı bulunmuştur [15]. ÜT 2 aynı zamanda iskemik kalp hastalığında; makrofajlarda ve miyofibroblastlarda eksprese edilir ve subendokardiyal miyositlerdeki ekspresyonu miyokardiyal kontraktilitede rol aldığını gösterilmiştir [15]. ÜT 2 ekpresyonu veya plazma düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ise ters bir ilişki görülmektedir [15, 45]. ÜT 2'nin aynı zamanda kalp yetmezliğinde diyastolik miyokardiyal disfonksiyonu arttırdığı belirtilmiştir [46]. ÜT 2 kardiyak kontraktiliteyi ve periferal vasküler tonusu da attırabilir [47]. Artmış kontraktilite kısa dönemde faydalı olmasına rağmen uzamış aktivite miyokardiyal remodellinge yol açabilir. ÜT 2'nin gerçekten kardiyak fibroblast proliferasyonunu ve kollajen tip 1 gen ekspresyonunu arttırdığı ve matriks metalloproteinaz 1 gen ekspresonunu azalttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [18, 48, 49]. Bu olayın aynı zamanda ÜT 2'nin sağlıklıklı insanların cilt damarlarında vazodilatasyon yapmasına rağmen kalp yetmezlikli hastalarınkinde vazokonstriksiyon oluşturmasını açıkladığı [47], dolayısıyla bu mekanizmanın kalp yetmezliğinde yaygın olan endotelyal disfonksiyonun vazokonstriksiyon etkisinin maskesini düşürdüğü yapılan çalışmalar sonucu ortaya konmuştur [47]. ÜT 2 aynı zamanda özel vasküler bölgelerde plazma ekstravazasyonunu arttırdığı için kalp yetmezliğindeki ödemin gelişmesinin nedenleri içinde yer alabilir [50].

ÜT 2'nin kalp yetmezliği üzerine olan etkisini kronolojik olarak incelersek; Dschietzig ve arkadaşları yaptığı çalışmada (2002) kronik kalp yetmezlikli hastalarda ilk defa plazma ÜT 2 düzeyini ölçmüş, sonuç olarak kronik kalp yetmezliğinde ÜT 2'nin myokardiyal ve vasküler gen ekspreyonunun değişmediğini ve ÜT 2'nin akut hemodinamik gelişmelerden sorumlu olmadığını, dolayısıyla kronik kalp yetmezliğnde majör rol oynamadığını söylemişlerdir [51]. Daha sonraki yıllarda Krüger ve arkadaşları yaptığı çalışmada (2004) insanda, ÜT 2'nin dolaşımdaki plazma seviyelerini ölçmüş ve ÜT 2'nin insan kardiyovasküler sisteminin düzenlenmesiyle büyük bir ilişkisi olmadığını ancak kronik kalp yetmezliğinde ÜT 2'nin lokal parakrin veya otokrin mediyatör etkisinin olabileceğini söylemişlerdir [52]. Yine aynı yıllarda Lim ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada (2004) ÜT 2'nin insanda kronik kalp yetmezliğinde miyokarda direkt etki ile hastalığın özelliği olarak artan periferik vasküler tonusa katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır [47]. Son yıllarda ise Jani ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada (2012) plazma ÜT 2'nin kronik kalp yetmezliğinde yükseldiğini ve hastalığın patofizyolojisinde potansiyel role sahip olduğunu ve bunun yanı sıra akut kalp yetmezliğinde de kontrol grubuna göre yükseldiğini göstermiştir [53].

Russell ve arkadaşları da yaptığı çalışmada (2003) konjestif kalp yetmezlikli hastaların aort kökünde ÜT 2'yi artmış olarak bulmuşlardır [43]. Zhong ve arkadaşları yaptığı çalışmada (2013) ise ÜT 2'nin konjestif kalp yetmezliğinin progresyonunda rol oynayabileceğini ve ÜT 2'nin plazma seviyelerinin hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabileceğini söylemişlerdir [54]. Gruson ve arkadaşları da yaptığı çalışmada (2006) ÜT 2'nin konjestif kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde hastalığın kötüye gitmesinde rol oynayabileceğini söylemişlerdir [55].

Koroner Kalp Hastalığı ve İskemik Kalp Hastalığı

ÜT 2'nin myokardiyal iskemi ve akut myokard infarktüsünde rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik hipoksik sıçanların myokardında artmış ÜTR ekspresyonu gösterilmiştir [29]. Myokard infarktüsü sonrası ratların sol ventriküllerinde infarktlı ve infarktlı olmayan zonlarında artmış ÜTR ekspresyonu görülmüştür [18]. ÜT 2 aynı zamanda prokollajen α1 ve α2 ekspresyonunu ve neonatal kardiyak fibroblastlarda fibronektini arttırmaktadır [18]. İn vitro kültüre edilmiş neonatal rat kardiyomyositlerinde hipertrofinin ÜT 2 tarafından arttırıldığı görülmüştür [18, 56, 57]. Bununla birlikte kardiyak myositlerin hipertrofisinin epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlı sinyal yollarındaki mitojenle aktive edilmiş pro-

tein kinaz, ERK 1/2 ve p 38 ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur [58]. Leonard ve arkadaşları da son yıllarda yaptığı bir çalışmada iskemik kalp hastalığında ÜTR ekspresyonunu araştırmış ve artmış ÜTR ekspreyonunun ventriküler skar dokusu fenomeni olarak açıklanabileceğini söylemişlerdir [59] .

Heringlake ve arkadaşları insanda koroner arter hastalığı ile plazma ÜT 2 immun reaktivite seviyeleri, kardiyak dolma basıncı ve myokard yetmezlik markerları arasında bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin iskemik kalp yetmezliğinde diyastolik myokardiyal disfonksiyondaki ÜT 2'nin rolünü desteklediğini ortaya koymuşlardır [46]. Joyal ve arkadaşları da yaptığı bir çalışmada akut koroner sendromda plazma ÜT 2 seviyesinin anlamlı olarak azaldığını, sistemik arteriyel basınçla negatif olarak ilişkili olduğunu söylemişler ve bulguların akut koroner sendromlu hastalarda ÜT 2 ekspresyonunun down regülasyonunu gösterdiğini savunmuşlardır [60].

Sistemik Hipertansiyon

ÜT 2 potent bir vazokonstriktör olduğuna göre hipertansiyondaki rolü araştırılmaya değerdir. Plazma ÜT 2 konsantrasyonlarının yüksek kan basıncında arttığının gösterilmesi kan basıncının ÜT 2 salınımı için bir stimulus olma ihtimalini arttırmaktadır.Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında ÜT 2 seviyeleri, ÜT 2'den önce bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endoteline benzer olarak hipertansif hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmutur[61]. Yapılan çalışmaların bir kısmında kan basıncı ve ÜT 2 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon görülmemesine rağmen, son yapılan çalışmalar pozitif bir korelasyon olabileceğini de düşündürmüştür.

Anestezi edilmiş kedilerde intravenöz insan ÜT 2 uygulamasının, ortalama kan basıncı artışı ve sistemik vasküler rezistans ile klasik sistemik hipertansiyonu arttırdığı gösterilmiştir [62]. Thompson ve arkadaşları yaptığı küçük bir pilot çalışmada [63] benzer serebrospinal sıvı ve plazma ÜT 2 konsantrasyonlarına sahip normotensif ve hipertansif hastalarda; hipertansif hastalarda ortalama arteriel kan basıncı ortalamasının ve serebrospinal sıvı ÜT 2 konsantrasyonunun pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Aynı yıllarda Cheung ve arkadaşları [64] yaptığı bir çalışmada hipertansif hastaları normotansif kontrol grubu ile karşılaştırmış, plazma ÜT 2 seviyesini hipertansif hastalarda normotansif hastalara göre yüksek olarak bulmuşlar ve bunu direkt sistolik kan basıncı ile ilişkilendirmişlerdir. Mori ve arkadaşları son yıllarda yaptığı bir çalışmada [65] hipertansiyon ve kronik renal yetmezlikli hastaların böbreklerinde ÜİP ve ÜİP m RNA'sını artmış olarak bulmuş ve ÜİP ve reseptörünün bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli role sahip olabileceğini söylemişlerdir. Erbay ve arkadaşları da son yıllarda yaptığı bir çalışmada [66] serum ÜT 2 seviyelerini non diaper hipertansiyonlu hastalarda diaper hipertansiyonlu hastalardan daha yüksek bulmuşlar ve yüksek ÜT 2 seviyelerinin hastalığın kötü prognozundan sorumlu olabileceğini söylemişlerdir.

Mosenkis ve arkadaşları ise son yıllarda yaptığı bir çalışmada [67] ÜT 2'nin böbrek hastalıkları ve hipertansiyonda güçlü vazodilatör rolünün olduğunu savunmuşlar ve ÜT 2 artışının artmış üretim veya artan klirensten veya ikisinden olabileceğini söylemişlerdir. Bai ve arkadaşları da son yıllarda peritoneal diyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada [68] ÜT 2'yi normal sistolik kan basıncı olan hastalarda yüksek sistolik kan basıncı olan hastalara göre yüksek, normotansif yüksek volümlü hastalarda da hipertansif yüksek volümlü hastalara göre yüksek bulmuşlardır ve ÜT 2'nin hipertansiyondaki volüm rezistansının patogene zinde yer alabileceğini söylemişlerdir.

Ateroskleroz

Aterosklorotik yapılara bakıldığında, aterosklorotik karotid arter ve aortada ÜT 2 ekspresyonu görülmüştür [14]. İnsan koroner aterosklorotik plağındaki lipid yüklü düz kas ve makrofaj zengin bölgelerdeki ÜT 2 benzeri immunoreaktivite gözleminin, ÜT 2'nin ateroskleroz gelişmesindeki rolünü gösterdiği söylenmiştir [2]. ÜT 2 hafif okside düşük dansiteli lipoproteinle sinerjistik olarak davranıp vasküler düz kas hücre proliferasyonunu indükler [69]. Bunların yanı sıra plateletlerdeki serotoninin (5-HT) ÜT 2 ile vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttırmak için sinerjistik etkileşim gösterdiği ve hipertansif vasküler hastalıkta aterosklorozun hızlı gelişimine katkıda bulunduğu söylenmiştir [70]. ÜT 2 ekspresyonu aynı zamanda aterosklorotik plaklarda vasküler düz kas hücre proliferasyonunu stimule edebilir, daha da fazlası ÜT 2 lokal olarak koroner vazokonstriksiyona neden olabilir ve myokard iskemisini attırabilir [71].

Aterosklorozla ile ilgili yapılan deneysel çalışmalara baktığımızda ise; Suguro ve arkadaşları [72] yaptığı bir çalışmada hipertansif hastalarda artan ÜT 2 seviyelerinin karotid aterosklerozunun gelişmesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Yine Suguro ve arkadaşları yaptığı bir başka çalışmada [73] artmış plazma ÜT 2 seviyesinin diyabetik retinopati ve karotid aterosklerozunun progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç

ÜTR ve ÜT 2 son yıllarda yapılan önemli çalışmalarda baş rol oynamıştır. Ürotensinle ilgili uluslararası çalışmalara baktığımızda bu baş rolün devam edeceğini söyleyebiliriz. ÜT 2'nin vücutta geniş ve yaygın olarak dağılımı ve kardiyovasküler sistemdeki rolleri hakkındaki bilgiler her geçen gün artmakta veya değişmektedir. Ürotensinin özelikle kardiyovasküler sistemdeki etkileri dikkat çekmiş bu nedenle ürotensinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri daha sık çalışılmaya başlanmıştır. Ürotensinin hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı gibi dünya sağlığını tehdit eden hastalıklarda etkin rol oynayabileceği son yapılan çalışmalarda aydınlatılmaya çalışılmıştır. Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri farklı şekilde ortaya çıktığı için bu reseptörlerin fizyopatolojide mi rol oynadığı veya çok önemli bir savunma makanizması mı olduğu önemli bir araştırma konusu olmaktadır. Yaptığımız bu literatür çalışmasında ürotensinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisinin bu kuram üzerinde incelenmesini tavsiye etmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Onan D, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II: the old kid in town. Trends Endocrinol Metab 2004;15(4):175-82.
2. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. Nature 1999;401(6750):282-6.
3. Jegou S, Cartier D, Dubessy C, Gonzalez BJ, Chatenet D, Tostivint H, et al. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. J Comp Neurol 2006;495(1):21-36.
4. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280(2):H925-8.
5. Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro. Br J Pharmacol 2001;132(1):5-9.
6. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010;298(5):R1156-72.
7. Coulouarn Y, Lihrmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(26):15803-8.
8. Coulouarn Y, Jegou S, Tostivint H, Vaudry H, Lihrmann I. Cloning, sequence analy-

sis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. FEBS Lett 1999;457(1):28-32.
9. Vaudry H, Do Rego JC, Le Mevel JC, Chatenet D, Tostivint H, Fournier A, et al. Urotensin II, from fish to human. Ann N Y Acad Sci 2010;1200:53-66.
10. Sugo T, Murakami Y, Shimomura Y, Harada M, Abe M, Ishibashi Y, et al. Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. Biochem Biophys Res Commun 2003;310(3):860-8.
11. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, Zhang Q, Howard AD, Williams DL, Jr., et al. Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14. Biochem Biophys Res Commun 1999;266(1):174-8.
12. Protopopov A, Kashuba V, Podowski R, Gizatullin R, Sonnhammer E, Wahlestedt C, et al. Assignment of the GPR14 gene coding for the G-protein-coupled receptor 14 to human chromosome 17q25.3 by fluorescent in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 2000;88(3-4):312-3.
13. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. Clin Sci (Lond) 2003;104(1):1-5.
14. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. Atherosclerosis 2004;176(1):117-23.
15. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. Lancet 2002;359(9322):1990-7.
16. Chatenet D, Nguyen TT, Letourneau M, Fournier A. Update on the urotensinergic system: new trends in receptor localization, activation, and drug design. Front Endocrinol (Lausanne) 2012;3:174.
17. Saetrum Opgaard O, Nothacker H, Ehlert FJ, Krause DN. Human urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. Eur J Pharmacol 2000;406(2):265-71.
18. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. Circ Res 2003;93(3):246-53.
19. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin-II the new endothelin? Br J Pharmacol 2002;137(5):579-88.
20. Luscher TF. Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. Eur Heart J 1991;12 Suppl E:2-11.
21. Moncada S, Higgs EA. Nitric oxide and the vascular endothelium. Handb Exp Pharmacol 2006(176 Pt 1):213-54.
22. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Arihara Z, Noshiro T, Hayashi Y, et al. Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II. Peptides 2003;24(2):301-6.
23. Matsushita M, Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Yoshimoto T, Takasu N, et al. Urotensin II is an autocrine/paracrine growth factor for the porcine renal epithelial cell line, LLCPK1. Endocrinology 2003;144(5):1825-31.
24. Sauzeau V, Le Mellionnec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. Circ Res 2001;88(11):1102-4.
25. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. J Anesth 2007;21(3):378-89.
26. Watson AM, Lambert GW, Smith KJ, May CN. Urotensin II acts centrally to increase epinephrine and ACTH release and cause potent inotropic and chronotropic actions. Hypertension 2003;42(3):373-9.
27. Song W, Abdel-Razik AE, Lu W, Ao Z, Johns DG, Douglas SA, et al. Urotensin II and renal function in the rat. Kidney Int 2006;69(8):1360-8.
28. Dai HY, Kang WQ, Wang X, Yu XJ, Li ZH, Tang MX, et al. The involvement of transforming growth factor-beta1 secretion in urotensin II-induced collagen synthesis in neonatal cardiac fibroblasts. Regul Pept 2007;140(1-2):88-93.
29. Zhang YG, Li J, Li YG, Wei RH. Urotensin II induces phenotypic differentiation, migration, and collagen synthesis of adventitial fibroblasts from rat aorta. J Hypertens 2008;26(6):1119-26.
30. Shiraishi Y, Watanabe T, Suguro T, Nagashima M, Kato R, Hongo S, et al. Chronic urotensin II infusion enhances macrophage foam cell formation and atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. J Hypertens 2008;26(10):1955-65.
31. Papadopoulos P, Bousette N, Giaid A. Urotensin-II and cardiovascular remodeling. Peptides 2008;29(5):764-9.
32. Guidolin D, Albertin G, Ribatti D. Urotensin-II as an angiogenic factor. Peptides 2010;31(6):1219-24.
33. Hanyaloglu AC, von Zastrow M. Regulation of GPCRs by endocytic membrane trafficking and its potential implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:537-68.
34. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19(1):65-75.
35. Douglas SA, Dhanak D, Johns DG. From 'gills to pills': urotensin-II as a regulator of mammalian cardiorenal function. Trends Pharmacol Sci 2004;25(2):76-85.
36. Quaile MP, Kubo H, Kimbrough CL, Douglas SA, Margulies KB. Direct inotropic effects of exogenous and endogenous urotensin-II: divergent actions in failing and nonfailing human myocardium. Circ Heart Fail 2009;2(1):39-46.
37. Nobata S, Donald JA, Balment RJ, Takei Y. Potent cardiovascular effects of homologous urotensin II (UII)-related peptide and UII in unanesthetized eels after peripheral and central injections. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011;300(2):R437-46.
38. Camarda V, Rizzi A, Calo G, Gendron G, Perron SI, Kostenis E, et al. Effects of human urotensin II in isolated vessels of various species; comparison with other vasoactive agents. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2002;365(2):141-9.
39. Douglas SA, Ashton DJ, Sauermelch CF, Coatney RW, Ohlstein DH, Ruffolo MR, et al. Human urotensin-II is a potent vasoactive peptide: pharmacological characterization in the rat, mouse, dog and primate. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(5 Suppl 1):S163-6.
40. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. Br J Pharmacol 2000;131(7):1262-74.
41. Hillier C, Berry C, Petrie MC, O'Dwyer PJ, Hamilton C, Brown A, et al. Effects of urotensin II in human arteries and veins of varying caliber. Circulation 2001;103(10):1378-81.
42. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. Br J Pharmacol 2006;148(7):884-901.
43. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P, et al. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285(4):H1576-81.
44. Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. Circulation 2002;106(23):2877-80.
45. Lapp H, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Jaekel K, Scheffold T, Krakau I, et al. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2004;94(1):93-7.
46. Heringlake M, Kox T, Uzun O, Will B, Bahlmann L, Klaus S, et al. The relationship between urotensin II plasma immunoreactivity and left ventricular filling pressures in coronary artery disease. Regul Pept 2004;121(1-3):129-36.
47. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. Circulation 2004;109(10):1212-4.
48. He YH, Hong JM, Guo HS, Wei JR, Chen H, Zuo HH, et al. [Effects of urotensin II on cultured cardiac fibroblast proliferation and collagen type I mRNA expression]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2004;24(5):505-8.
49. Wang H, Mehta JL, Chen K, Zhang X, Li D. Human urotensin II modulates collagen synthesis and the expression of MMP-1 in human endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2004;44(5):577-81.
50. Gendron G, Simard B, Gobeil F, Jr., Sirois P, D'Orleans-Juste P, Regoli D. Human urotensin-II enhances plasma extravasation in specific vascular districts in Wistar rats. Can J Physiol Pharmacol 2004;82(1):16-21.
51. Dschietzig T, Bartsch C, Pregla R, Zurbrugg HR, Armbruster FP, Richter C, et al. Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin-II in human heart failure. Regul Pept 2002;110(1):33-8.
52. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Merx MW, Hanrath P, et al. Urotensin II in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7(4):475-8.
53. Jani PP, Narayan H, Ng LL. The differential extraction and immunoluminometric assay of Urotensin II and Urotensin-related peptide in heart failure. Peptides 2013;40:72-6.
54. Zhong P, Li ZL, Wu HC, Tang CS, Lu Q. [Clinical study of changes of urotensin II in patients with congestive heart failure]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003;23(2):121-3.
55. Gruson D, Rousseau MF, Ahn SA, van Linden F, Ketelslegers JM. Circulating urotensin II levels in moderate to severe congestive heart failure: its relations with myocardial function and well established neurohormonal markers. Peptides 2006;27(6):1527-31.
56. Zou Y, Nagai R, Yamazaki T. Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. FEBS Lett 2001;508(1):57-60.
57. Zuo HH, Hong JM, Guo HS, Wei JR, He YH, Li ZL. [Urotensin II induces hypertrophy of in vitro cultured neonatal rat cardiac myocytes]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2004;24(6):642-5.
58. Onan D, Pipolo L, Yang E, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases. Mol Endocrinol 2004;18(9):2344-54.
59. Leonard AD, Thompson JP, Hutchinson EL, Young SP, McDonald J, Swanevelder J, et al. Urotensin II receptor expression in human right atrium and aorta: effects of ischaemic heart disease. Br J Anaesth 2009;102(4):477-84.
60. Joyal D, Huynh T, Aiyar N, Guida B, Douglas S, Giaid A. Urotensin-II levels in acute coronary syndromes. Int J Cardiol 2006;108(1):31-5.
61. Cakiroglu H, Saglam K, Erdal M, Meric C. The Relationship in Hypertensive Patients Endothelin Levels, Echocardiographic Findings and Valsartan. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2013.
62. Behm DJ, Doe CP, Johns DG, Maniscalco K, Stankus GP, Wibberley A, et al. Urotensin-II: a novel systemic hypertensive factor in the cat. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004;369(3):274-80.
63. Thompson JP, Watt P, Sanghavi S, Strupish JW, Lambert DG. A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin II concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: a pilot study. Anesth Analg 2003;97(5):1501-3.
64. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. J Hypertens 2004;22(7):1341-4.
65. Mori N, Hirose T, Nakayama T, Ito O, Kanazawa M, Imai Y, et al. Increased expression of urotensin II-related peptide and its receptor in kidney with hypertension or renal failure. Peptides 2009;30(2):400-8.
66. Erbay AR, Meric M, Alacam H, Zengin H, Akin F, Okuyucu A, et al. Serum urotensin II levels in patients with non-dipper hypertension. Clin Exp Hypertens 2013;35(7):506-11.
67. Mosenkis A, Kallem RR, Danoff TM, Aiyar N, Bazeley J, Townsend RR. Re-

nal impairment, hypertension and plasma urotensin II. Nephrol Dial Transplant 2011;26(2):609-14.
68. Bai Q, Zhang J, Zhang AH, Cheng LT, He L, Fan MH, et al. Roles of human urotensin II in volume resistance hypertension in peritoneal dialysis patients. Ren Fail 2012;34(6):713-7.
69. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. Circulation 2001;104(1):16-8.
70. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin II with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. J Hypertens 2001;19(12):2191-6.
71. Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Kleinz MJ, Davenport AP. Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. Peptides 2004;25(10):1767-74.
72. Suguro T, Watanabe T, Ban Y, Kodate S, Misaki A, Hirano T, et al. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. Am J Hypertens 2007;20(2):211-7.
73. Suguro T, Watanabe T, Kodate S, Xu G, Hirano T, Adachi M, et al. Increased plasma urotensin-II levels are associated with diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes. Clin Sci (Lond) 2008;115(11):327-34.
74. Khan SQ, Bhandari SS, Quinn P, Davies JE, Ng LL. Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans. Int J Cardiol 2007;117(3):323-8.
75. Fang SH, Li ZL, Wu HC, Tang CS, Lu Q, Liu HC, et al. [Clinical study of plasma urotensin II in patients with coronary heart disease]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2004;24(5):563-5.
76. Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. Lancet 2002;360(9332):545-6.
77. Simpson CM, Penny DJ, Stocker CF, Shekerdemian LS. Urotensin II is raised in children with congenital heart disease. Heart 2006;92(7):983-4.
78. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. J Hepatol 2002;37(6):767-72.
79. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. Lancet 2001;358(9284):810-1.
80. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. Peptides 2004;25(10):1809-14.
81. Balat A, Pakir IH, Gok F, Anarat R, Sahinoz S. Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20(1):42-5.
82. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. J Nephrol 2005;18(6):727-32.
83. Cowley E, Thompson JP, Sharpe P, Waugh J, Ali N, Lambert DG. Effects of preeclampsia on maternal plasma, cerebrospinal fluid, and umbilical cord urotensin II concentrations: a pilot study. Br J Anaesth 2005;95(4):495-9.
84. Dubessy C, Cartier D, Lectez B, Bucharles C, Chartrel N, Montero-Hadjadje M, et al. Characterization of urotensin II, distribution of urotensin II, urotensin II-related peptide and UT receptor mRNAs in mouse: evidence of urotensin II at the neuromuscular junction. J Neurochem 2008;107(2):361-74.
85. Maguire JJ, Kuc RE, Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the urotensin-II receptor, UT, to rat and human tissues: relevance to function. Peptides 2008;29(5):735-42.
86. Doan ND, Nguyen TT, Letourneau M, Turcotte K, Fournier A, Chatenet D. Biochemical and pharmacological characterization of nuclear urotensin-II binding sites in rat heart. Br J Pharmacol 2012;166(1):243-57.
87. Nguyen TT, Letourneau M, Chatenet D, Fournier A. Presence of urotensin-II receptors at the cell nucleus: specific tissue distribution and hypoxia-induced modulation. Int J Biochem Cell Biol 2012;44(4):639-47.

How to cite this article:
Duygu K, Erol A. The Importence of Urotensin and Urotensin Receptors in Cardiovascular System. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 136-142.