

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM VE SAĞLIKLI GEBELERDE
GHRELİN, OBESTATİN, NESFATİN-1 VE LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sami GÜNGÖR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Bilgin GÜRATES

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı her aşamasında yönlendiren, danışman hocam Doç. Dr. Bilgin GÜRATES' e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, Yrd. Doç. Dr. H.Banu AYGÜN'e, Yrd. Doç. Dr. S.Burçin KAVAK'a, Yrd. Doç. Dr. Z.Sema ÖZKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim Üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a ayrıca teşekkür ederim.

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen eşim Adile GÜNGÖR'e ve aileme,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan, hemşire, ebe, klinik personeli arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmamda desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Yakup BAYKUŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje (FÜBAP) tarafından 1095 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Hiperemesis gravidarum (HEG), kilo kaybı, dehidratasyon, hidroklorik asit kaybına bağlı alkaloz ve hipokalemiye neden olan şiddetli kusma olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada, hiperemesis gravidarumlu hastalar ile sağlıklı gebeler arasında ghrelin, obestatin, nesfatin-1 ve leptin düzeylerini karşılaştırmak ve böylece hiperemesis gravidarum etiyolojisi hakkında yeni bilgiler elde etmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya 20 HEG'lu gebe ve 20 sağlıklı gebe dahil edildi. Olguların tümünden açlık venöz kan örnekleri alındı. Hormonlar ELİSA yöntemi ile analiz edildi.

Gebelik döneminde leptin ($p= 0.013$) düzeyi HEG grubunda sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunurken; açile ghrelin, desaçıl ghrelin, obestatin ve nesfatin düzeyleri açısından HEG grubuyla Sağlıklı Gebe grubu arasında istatistiksel fark bulunamadı. HEG ve Sağlıklı Gebe grupları lipit parametreler açısından karşılaştırıldığında trigliserit, HDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak HEG grubunda daha düşük saptandı.

Sonuç olarak HEG grubu gebeler uzun süreli açlık ve beslenme yetersizliği nedeniyle vucut yağ kitlesi azalmış olabilir, buna bağlı olarak leptin düzeyleri düşük çıkmış olabilir. Yine leptin düzeyleri ile BMI değerleri arasında da pozitif korelasyon olup bu istatikselsel olarak anlamlı izlenmiştir. Bu sonuç da leptin düzeylerinin HEG grubunda daha düşük çıkmasını desteklemiştir. Çalışmamızda trigliserit, HDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak HEG kadınlarda istatikselsel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p= 0,001$, $p= 0,007$, $p= 0,0009$). HEG grubu kadınlar beslenememe ve kusmalara bağlı uzun süreli açlık durumları söz konusu olmakta buda lipolizi tetiklemektedir. Lipolizde de öncelikle trigliseritlerin ve trigliserid yoğun kolesterolün (VLDL kolesterol) yıkımı gerçekleştiğinden bu sonuçlar bu kurama göreme yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis Gravidarum, Ghrelin, Obestatin, Leptin, Nesfatin-1

ABSTRACT

HYPEREMESIS GRAVIDARUM AND HEALTHY PREGNANT GHRELIN, OBESTATIN, NESFATIN-1 AND LEPTIN LEVELS COMPARISON

Hyperemesis gravidarum (HEG), is described as a severe type of emesis which causes loss of weight, dehydration, alcoholism and hypocalcemia due to hydrochloric acid loss.

In this study we examined the ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in both healthy pregnant and pregnant with hyperemesis gravidarum. Our purpose was to find new factors in the etiology of HEG.

20 healthy and 20 pregnancy with HEG were taken in the study. Venous blood samples were taken when the pregnant were hungry. Hormones were analysed by the method of ELISA.

Leptin levels ($p = 0.013$) were low in statistically significant amount in the pregnant with HEG when compared with healthy pregnant. No statistically significant difference was present between the acyl ghrelin, desacylghrelin, obestatin and nesfatin-1 levels of healthy pregnant and pregnant with hyperemesis gravidarum. HEG and lipid parameters in healthy pregnant groups were compared in terms of triglyceride, HDL cholesterol and VLDL cholesterol levels were statistically lower than the HEG group.

As a result, due to long term hunger and inappropriate feeding, body fat mass may be decreased in pregnancies with HEG and leptin levels may have been in direct proportion. However, statistically significant positive correlation between serum leptin levels and BMI is found. Result also consistent with the result of low leptin levels in pregnancies with HEG. Triglyceride, HDL cholesterol levels and VLDL cholesterol levels were low statistically significant amounts in the HEG group ($p = 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.0009$). The lipolysis is induced in HEG group due to severe emesis and low food intake. Since the triglycerides and cholesterol rich in triglycerides (VLDL cholesterol) are first destruction in lipolysis, these results can be thought true according to this hypothesis.

Key words: Hyperemesis Gravidarum, Ghrelin, Obestatin, Leptin, Nesfatin-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
1.1. Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmalar	1
1.1.1. Epidemiyoloji	1
1.1.2. Etiopatogenez	1
1.1.2.1. Metabolik ve Endokrin Faktörler	1
1.1.2.2. Özofageal ve Gastrik Nöromusküler Disfonksiyon	1
1.1.2.3. Psikolojik Faktörler	2
1.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı	2
1.2.1. Epidemiyoloji	2
1.2.2. Etiopatogenez	3
1.2.3. Tanı ve Klinik Özellikler	4
1.2.4. Prognoz	4
1.2.5. Tedavi	5
1.2.5.1 İntravenöz sıvı tedavisi	5
1.2.5.2 İlaç tedavisi	5
1.3. Ghrelin ve Obestatin	7
1.3.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	8
1.3.2. Ghrelin ve Obestatinin Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış	10
1.3.3. Ghrelin Ekspresyonunun Ve Sekresyonunun Düzenlenmesi	12
1.3.4. Ghrelin ve Obestatinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	12
1.3.5. Ghrelin ve Obestatinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	16
1.3.6. Ghrelinin İştah Üzerine Etkileri	18

1.3.7 Ghrelin ve gebelik	20
1.4. Leptin	20
1.4.1. Leptin Fonksiyonları	21
1.4.2. Gebelik ve leptin	22
1.5 Nesfatin	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	25
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	26
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	26
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ghrelin salgılanımını etkileyen faktörler	12
Tablo 2. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	13
Tablo 3. HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının demografik özellikleri	28
Tablo 4. . HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının lipid düzeyleri	28
Tablo 5. HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin ve nesfatin düzeyleri	29
Tablo 6. Çalışmadaki tüm gebelerin BMI'leri ile peptid ve lipid düzeylerinin korelasyonu	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları. 8
- Şekil 2.** Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı. 9

KISALTMALAR LİSTESİ

α – MSH	: Alfa Melanosit Stimulan Hormon
DM	: Diyabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
GHS	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GHS-R	: GHS reseptörü
GIS	: Gastrointestinal Sistem
hCG	: Human Korionik Gonadotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HEG	: Hiperemesis Gravidarum
IgG	: İmmüoglobulin G
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
MC3R	: Melanokortin 3 Reseptörü
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptörü
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
NUCB2	: Nukleobindin2
POMC	: Proopiomelanokortin
PVN	: Paraventriküler Nükleus
PUQE	: Pregnancy Unique Quantification of Emezis and Nause
SAT	: Son Adet Tarihi
sT3	: Serbest Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TG	: Trigliserit
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1.GİRİŞ

1.1. Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmalar

Bulantı ve kusma gebeliğin ilk yarısı boyunca olağandır. Şiddeti değişken olan bulantı kusma, genellikle gebeliğin erken dönemlerinde başlayıp 14. ile 16. haftaya kadar devam eder. Bulantı kusma sabahları daha kötüleşme eğilimli olması sabah kusması olarak adlandırılmasına neden olmuştur, ancak bu yakınmalar gün boyu devam eder. Bazı gebelerde bulantı ve kusma şiddetlidir ve diyet düzenlemesi ile antiemetik tedaviye yanıt vermez. Bu durum gebeliğin seyrini etkileyebilmekte, anne ve fetus üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Aynı zamanda, yaşam kalitesinin bozulmasına, iş gücü kaybına ve psikososyal problemlere sebep olmaktadır.

1.1.1. Epidemiyoloji

Lacroix ve ark. (1) yaptığı çalışmada, gebelerin %74'ünde bulantı olduğu saptanmış, bunların %80'ninde şikayetlerin tüm gün boyunca sürdüğü belirlenmiştir. Bulantının ortalama süresi 35 gündür ve 22. haftaya gelindiğinde gebelerin %90'nında bulantının kaybolduğu görülmüştür.

1.1.2. Etiyopatogenez

1.1.2.1. Metabolik ve Endokrin Faktörler

- Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Mol gebelikler ve down sendromlu fetus taşıyan gebelerde bulantı-kusma daha fazla izlenmiştir. Bu iki durumda da hCG düzeyleri yüksektir. Ancak, hCG düzeyi ile bulantı ve kusma arasında korelasyon gösterilememiştir (2).

Östrojen ve Progesteron

Bulantı ve kusma ile östrojen düzeyi arasındaki ilişki ortaya konamadığından östrojenin rolü açık değildir. Progesteron düz kas kontraktilesini azaltabilir ve gastrik disritmilere sebep olabilir ya da gastrik boşalmayı değiştirebilir. Bununla beraber, progesteron düzeyi ile bulantı kusma arasındaki ilişki açık değildir (3).

1.1.2.2. Özofageal ve Gastrik Nöromusküler Disfonksiyon

Gebeliğin erken dönemlerinde artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonuna yol açar ve mide boşalması gecikir. Daha ileri dönemlerde ise uterusun basısı ile gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar.

Gastrik dismotilitenin de gebelerdeki gastrointestinal semptomlardan sorumlu

olabileceği öne sürülmüştür. Elektrogastrogram kullanılarak yapılan çalışmalarda, bulantı ve kusması olan gebelerde normalden farklı miyoelektriksel aktivite olduğu gebelik sonrası ise bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (4,5).

1.1.2.3. Psikolojik Faktörler

Bulantı ve kusması olan gebelerin semptomlarının stres, gebelik hakkında yetersiz bilgi, eşleri ve doktorları ile kötü kooperasyon içinde olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (6,7).

1.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı

Gebelerin çoğunda bulantı ana semptomdur. Genellikle tüm gün sürer. Eğer ilk trimesterde bulantı ve kusma ile birlikte göğüste yanma ve regurjitasyon varsa teşhis gastroözofageal reflüdür. Epigastrik yanma daha çok peptik ülser hastalığına işaret eder. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma tanısı genellikle klinik olarak konur. Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olmaması karın ağrısı olmaması, safralı kusma ve diğer alarm semptomlarının olmaması tanıyı destekleyen durumlardır (8).

1.2. Hiperemesis Gravidarum

Hiperemesis gravidarum (HEG), kilo kaybı, dehidratasyon, hidroklorik asit kaybına bağlı alkaloz ve hipokalemiye neden olan şiddetli kusma olarak tanımlanmaktadır. Kısmi açlığa bağlı asidoz gelişir. Bazı gebelerde geçici karaciğer disfonksiyonu gelişir (9). Bulantı ve kusmanın şiddetini belirlemek amacıyla, Lacasse ve ark. (10) PUQE skor indeksini (Pregnancy Unique Quantification of Emezis and Nausea=Bulantı kusmanın Gebeliğe Özgü Ölçümü) önermiştir.

Hiperemesis gravidarum teşhisinde uzun süren kusmaların anamnezde olması, sıvı ve gıda alımında tolerasyonun yetersizliği ile bunlara bağlı dehidratasyon, intravenöz sıvı destek gereksinimi ve ketonüri önemlidir (11).

1.2.1. Epidemiyoloji

Populasyon insidansları değişkendir ve etnik veya ailevi eğilim göstermektedir (12). Kaliforniya ve Nova Scotia'da yapılan populasyon temelli çalışmalarda, hiperemezise bağlı hastaneye yatma oranı %0,5 ile 0,8 arasında saptanmıştır (13,14). Gebeliğinde hiperemesis nedeniyle yatırılan bir kadının, bir sonraki gebeliğinde hastaneye yatış oranı yaklaşık %20'dir (15). Hiperemesis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (16).

1.2.2. Etiopatogenez

Ortaya çıkışından çeşitli etmenler sorumlu tutulmakla birlikte HEG etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir sağlık sorunudur. HEG etyolojisinde birden fazla etmenin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar metabolik ve hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistemdeki motilite bozuklukları, immünolojik faktörler ve psikolojik faktörler üzerinde dursa da etyopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmıştır (17). Hiperemesis gravidarum insidansı çoğul gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (18-20)

Depue ve ark. (18) HEG'lu olgularda östrojen seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Östrojen seviyesindeki bu yükseklik santral ve enterik nervöz sistemde nöron ve nöropeptidlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Östrojen nitrik asit sentetazı stimüle eder, daha fazla nitrik asit üretilir. Düz kaslarda relaksasyon olur. Bu durum gastrointestinal düz kas kontraksiyonunu etkileyebilir ve hiperemize katkıda bulunabilir.

HEG'lu bazı olgularda tiroid fonksiyon anormallikleri geliştiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda %40-73 oranında tiroksin (sT4) düzeyinin arttığı bildirilmiştir (21). Bu geçici bir hipertiroididir. Tiroid hormonlarındaki yükseklik, artmış hCG konsantrasyonuna veya hCG'a aşırı duyarlı tirotropin reseptörlerine ya da tiroit stimülan hormon (TSH) stimülasyonunu artıran varyant hCG düzeyine bağlanmaktadır (22, 23). Gebelerde lipid ve lipoprotein yüksekliğinin de etken olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada, hiperemesisli olgular, kusması olmayan gebe ve gebe olmayanlarla karşılaştırılmış; total kolesterol, trigliserit ve fosfolipid seviyelerinin hiperemesisli olgularda daha yüksek olduğu görülmüştür (24). Goodwin ve ark. (25) tarafından yapılan bir çalışmada, vestibüler sistemi ile ilişki gösterilmiştir. Bazı şiddetli olguların psikolojik bileşenlerle ilişkili olduğuyla ilgili kuşku yok gibi görünmektedir (26). HEG ile *helicobakter pylori* arasında etiopatogenez ile ilgili çalışmalarda yapılmış. Frigo tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada hiperemesis gravidarumlu 105 hasta asemptomatik gebelerle karşılaştırılmış, hiperemesisli gebelerin serumlarındaki 12 *helicobakter pylori* IgG konsantrasyonu asemptomatik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (27). 2003 yılında yapılan iki çalışmada ise *helicobakter pylori*nin seropozitifliği ile

hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki saptanamamıştır (28,29). 2005 yılında Debra tarafından yapılan çalışmada şiddetli bulantı kusması olan gebelerde helicobakter pylorinin rol oynayabileceği bulunmuştur (30).

1.2.3. Tanı ve Klinik Özellikler

Hiperemesis gravidarum genellikle hastaneye yatırılarak tedavi edilen ve mayi açığı olan gebelerdir. Geç gebelik haftasında görülen bulantı kusmalar ve erken dönemelerde görülen ancak inatçı bulantı kusmalarla seyreden olgulara ayırıcı tanı yapılmalıdır. Gastrointestinal bozukluklar, hipertroidi, hiperparatiroidi, renal yetmezlik gibi metabolik bozukluklar, çoğul gebelik ve mol hidatiform göz önünde bulundurulmalıdır.

Laboratuvar bulgusu olarak, dehidratasyona bağlı idrar dansitesinde artış, ketonüri, serum kan üre nitrojeninde ve kreatinin düzeyinde artış, hematokrit düzeyinde artış genellikle görülür. Serum sodyum, potasyum ve serum pH değişiklikleri saptanır, serum aminotransferaz ve total bilirubin miktarlarında yükselme görülebilir. Nadir komplikasyon olarak Wernicke ensefalopatisi, pankreatit ve renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Hiperemesis gravidarum tanısı anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile konur. Çoğu hastada gebeliğin 8-12. haftalarında hastaneye yatarak tedavisi gerekir. Semptomatik düzelme genellikle ilk trimesterin bitiminden önce olur.

1.2.4. Prognoz

Hiperemesis gravidarum sonuçları ile ilgili birçok çalışma olup sonuçlar tartışmalıdır. Çoğu çalışmada fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemesisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (18,31,32) Fairweather ve ark. (2) yaptığı çalışmada 14.813 gebe değerlendirilmiş, Prematurite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından hiperemesisli olgularla normal gebeler arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir, aynı çalışmada hiperemesis ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır. Retrospektif başka bir çalışmada, 3.068 hiperemesisli gebe incelenmiş, yine hiperemesis gravidarum ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuş, ancak bunun perinatal dönemde hayatta kalmayı etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon

oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır (33). Bu malformasyonlar kalça displazisi, inmemis testis ve Down sendromudur. Gross ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebelik öncesi ağırlıklarının %5'inden daha fazlasını kaybeden hiperemesisli gebelerin 14 bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır (31).

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde kilo kaybı, beslenme yetersizliği ve elektrolit bozukluğu olan gebeler, semptomlar giderilmez ve tedaviden yoksun kalırlarsa düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği açısından risk altındadırlar.

1.2.5. Tedavi

Gebelikte ilk trimesterdeki hafif ve orta derecelerdeki bulantı ve kusmalarda genellikle konservatif diyet tedavisi önerilir. Sık ve az yeme, diyetle kolay sindirilebilir karbonhidrat verilmesi ve yağ oranının azaltılması ile semptomlar azaltılabilir.

Hiperemesis gravidarum da tedavide amaçlar; bulantı ve kusma semptomlarını tahammül edilebilir düzeye çekmek, elektrolit anormalliklerini ve dehidratasyonu düzeltmek ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Ketotik olan ve yeterli hidrasyon alması mümkün olmayan her kadına yatış önerilmelidir.

1.2.5.1 İntravenöz sıvı tedavisi

Dehidratasyonun IV sıvı ile düzeltilmesi ana amaçlardan birisidir. Sıvının volümü; defisiti yeniden doldurmak, kusmaya bağlı kaybı düzeltmek ve sıvı elektrolit ihtiyacını karşılamak için uygun olmalıdır.

Dekstroz içeren solusyonlar tiamin defisiti olan kadınlarda wernice ensefolopatisini arttırabileceğinden kaçınılmalıdır (34). İntravenöz sıvı tedavisinde %0,9 luk sodyum klorür tercih edilmelidir. Yüksek sodyum düzeyi içeren sıvılar (%1,8) hiponatremik kadınlarda santral pontin demyelinizasyon yapabileceğinden kaçınılmalıdır (35,36). Birleşik sodyum laktat intravenöz solusyonları kullanılabilir ama bunların %0,9'luk sodyum klorür'e üstünlüklerini gösteren hiçbir çalışma yoktur.

Sıvı replasmanı ketonüri ve elektrolitlere adapte edilir, normal diyet ve normal değerlere ulaşıldığında stoplanır.

1.2.5.2 İlaç tedavisi

a. Antihistaminikler

Antihistaminikler direkt olarak H1 reseptörlerini indirekt olarak da vestibüler sistemi inhibe ederek kusma merkezi stümulasyonu azaltırlar (37). Cyclizine ile ilgili

yapılan geniş bir meta analiz çalışmada herhangi bir terotojeniteye rastlanmamıştır (38).

b. Fenotiazinler

Bunlar santral D2 reseptörlerini bloke eder ve GİS deki D2 reseptörlerine direk etki edip kemoreseptör trigger zonu inhibisyonu ile kusmayı önlerler. İzole vaka raporlarında yarık damak iskelet dudak ve kalp anomalileri ile kullanım ilişkisi olduğu söylenmesine rağmen proklorperazinin 50 yıldır hiçbir fetal yan etkisi izlenmemiştir.

c. Metoclopramide

Gastrointestinal sistem ve santral kemoreseptör zonu etkiler. Gebelerde kullanımda insan ve hayvanlarda hiçbir yan etki bulunmamıştır (37).

d. Spesifik 5HT3 Antagonistleri

5HT3 antagonistleri ondansetron ve granisetron kemoreseptör trigger zon inhibisyonu ve ince barsak ile nervus vagus üzerine direkt periferik etki yaparak kusmayı önlerler. Ondansetronun yüksek dozları hayvanlarda kullanılmış ve herhangi bir yan etki ve konjenital anomali insidansında artış izlenmemiştir (39, 40).

e. Vitamin B6

Vitamin B6 suda eriyen B kompleks bir vitamindir. Lipid, karbonhidrat, aminoasit metabolizmasında yardımcı temel bir koenzimdir. Gebelik sırasında bu koenzim gereksinimi artar. Vit B6'nın iki randomize çalışmada gebelikteki bulantı kusmayı (HEG'da değil) azalttığı gösterilmiştir (41, 42)

f.Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin HEG'da kullanımı ile ilişkili çelişkili sonuçları içeren pek çok randomize kontrollü çalışma vardır. Safari ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmada 40 oral metilprednizolon veya oral prometazin (antihistaminik) kullanan gebelerde benzer etkinlik ama steroid kullanan grupta daha az tekrarlama riski bulunmuştur. HEG steroid tedavisinde tartışmalar sürmektedir ve diğer antiemetik cevap vermeyen ciddi uzun dönem semptomları olan kadınlarda kullanılmalıdır.

g. Ginger

Ginger 6 tane çift kör çalışmada gebelik bulantı kusması için 675 kadında kullanılmıştır. Günlük doz 1 gr'dır (44). Ginger de hiçbir yan etki ya da ters sonuç bulunmamıştır. Bununla birlikte tek bir çalışmada olası yarardan bahsedilmiştir (45).

h. Nonfarmakolojik Tedaviler

Acupunktur, Sham prosedürü, Acupressure gibi yöntemlerde çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin hiçbirinde tam bir etkinlik izlenmemiştir (46, 47).

i. Diyet Önerileri

Sık ve az öğünler tüketmek, kızarmış kuru ekmek ve kraker yemek önerilebilir (48).

1.3. Ghrelin ve Obestatin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (49). Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (49-52). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (51, 52), meme (53, 54) ve dişlerde de sentezlenmektedir (55).

Cerrahi, endoskopi ve otopsi yoluyla elde edilen, insana ait tüm bu doku örneklerinde ghrelin mRNA' sının mevcut olduğu tespit edilmiştir (56).

1976 yılında Bowers ile Momany ve ark. (57,58) tarafından metenkefalin opiyatı olan sentetik bir peptid analogu bulunmuştur. İn vitro şartlarda GH salgılamasına neden olan bu madde büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) olarak isimlendirilmiştir. Metenkefalin derivativesi, büyüme hormonu serbestletici peptid (GHRP)'in doğal olmayan ilk molekülüdür (59). Metenkefalinin ön hipofizden invitro büyüme hormonu (GH) salgılamasını stimüle etmesinin keşfi GHS denilen küçük sentetik peptidil ve nonpeptidil moleküllerin gelişmesine neden olmuştur (59-61).

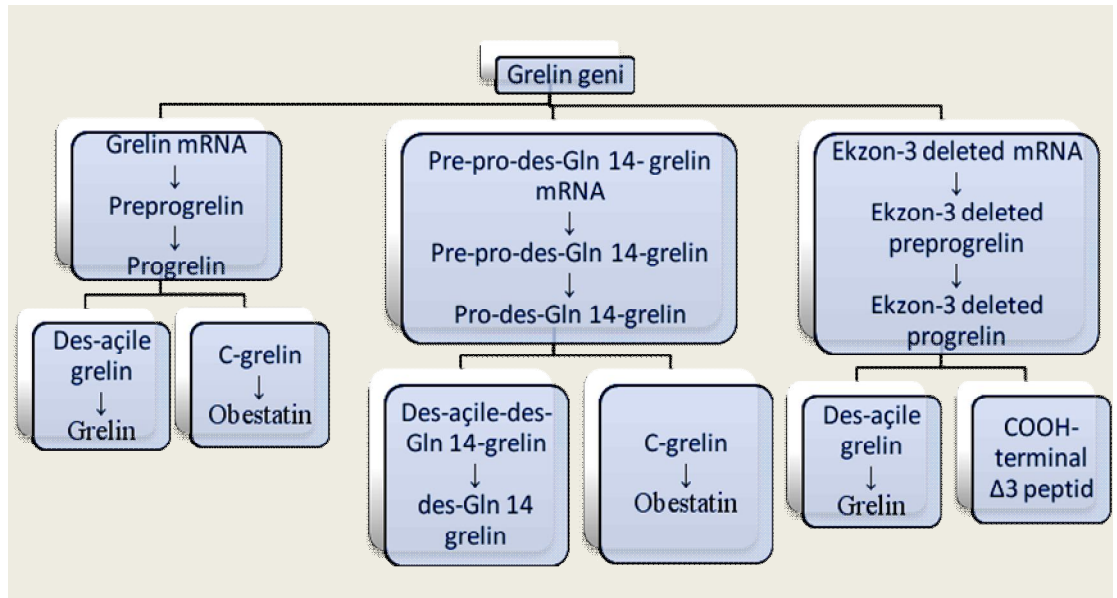
1996'da GHRH reseptöründen farklı olarak, GHS reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. GHS'ın GHS-R üzerinden etki ettiği gösterilmiş bu da GH sekresyonunda tamamen yeni bir mekanizmayı oluşturmuştur (62). GHS-R'nin bulunuşundan üç yıl sonra ise, bu endojen ligand tanımlanarak, insanlarda ve hayvanlardaki güçlü GH salgılatıcı etkisinden dolayı, Hint-Avrupa dilleri ailesinde büyüme anlamına gelen “grow” kelimesinin kökü olan “ghre” ile salgılama anlamına gelen “relın” sözcüğü birleştirilerek “ghrelin” adı verilmiştir (49,63).

2005’de Zhang ve ark. (64) ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan bu proteini obestatin olarak adlandırmışlardır.

1.3.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

İnsanlarda ghrelin geni kromozom 3p-25-26’da lokalizedir. Şekil 1’de gösterildiği gibi insan ghrelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak des-ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (65-67). Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir.

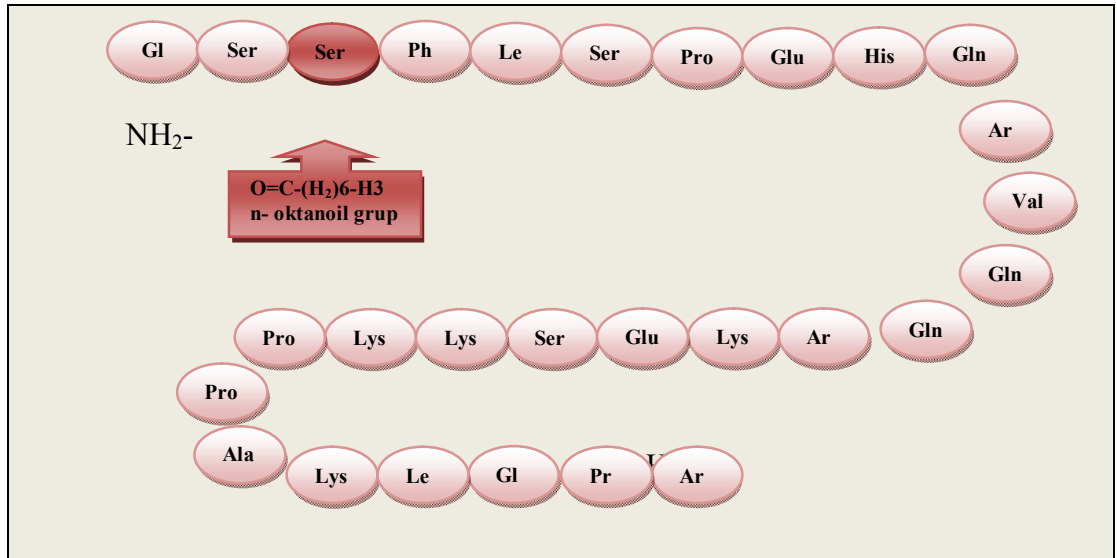
Şekil 1’de ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları gösterilmiştir.



Şekil 1. Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin 117 aminoasit’den oluşur. Preproghrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94. sıra aminoasitler) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28. sıra aminoasitler) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94. sıra aminoasitler) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (67).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [ghrelin (1-28) ve ghrelin (1-27)] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılasyonuna göre ise dört tiptir [açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyonundaki serin amino asiti bir oktanoil grup açillenmiş matür ghrelin (ghrelin 1-28) olmasına rağmen oktanoil ghrelin (1-28), oktanoil ghrelin (1-27), dekanoil ghrelin (1-28), dekanoil ghrelin (1-27) ve desañile ghrelin (1-28) den oluşan farklı ghrelin analoglarıda midede olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (65,66). Şekil 2’de ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı.

Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyonundaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (Şekil 1). Ghrelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir. Bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz’e olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkân

sağlamaktadır (68). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir ve desaçile ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir (50-52). Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır (69). Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (49-52). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam ghrelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli ghrelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) ghrelinin açıl modifikasyonunda kullanılmaktadır (69).

Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asid dizisinden türetilmektedir. Obestatin'ın C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (70). Başlangıçta obestatin'ın G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (65). Moechars ve ark. (71), obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır (72). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

Ghrelin sadece bir organ ya da bezden salınmamakta, aksine birçok dokuda üretilmektedir (56). Hayvanlar aleminin dışında bitkiler aleminde de insan anti ghrelini ile immüno reaksiyona giren ghrelin benzeri bir maddenin bulunduğu da rapor edilmiştir (73). Ek olarak ghrelinin aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanilhomoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (74). Ayrıca bitkilerden tere otunda (*Arabidopsis thaliana*) serin açıl transferaz ailesinin bulunduğu rapor edilmiştir (75). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından ghrelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi de ileri sürülmüştür (76).

1.3.2. Ghrelin ve Obestatinin Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış

Ghrelinin ana sentez yeri midedir (50-52). Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden % 30'u ise ince barsak, meme (53,54) ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (77-80). Oksintik mukozada dört çeşit endokrin

hücre belirlenmiştir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A (belki ileride ghrelin hücreleri olarak isimlendirilebilir) benzeri hücrelerdir (81). Oksintik mukozadaki ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur.

Ghrelin ve GHS-R üreme organlarında ve plasentada tespit edilmiştir (82, 83). Hem ghrelin peptidi ve hemde ghrelin mRNA ekspresyonu insan ve sıçan plasentasında gösterilmiştir. İnsan ve sıçan plasentasının, ghrelin ekspresyonu açısından gebelik zamanıyla ilişkili bir dağılım gösterdiği bildirilmektedir. İnsan plasentasında, ilk trimesterde immünohistokimyasal olarak ghrelinin başlıca sitotrofoblastlarda ve çok az miktarda da sinsityotrofoblastlarda eksprese olduğu tespit edilmiştir. Ancak termde, plasentada immünohistokimyasal olarak ghrelin tespit edilememiştir. Gebe sıçanlarda ise ghrelin mRNA ekspresyonu erken gebelik döneminde belirlenememişken, 16. gebelik gününde bariz bir yükselme göstermekte ve gebeliğin son dönemlerinde giderek azalmaktadır (84).

Pankreasta ghrelin sentezleyen bir organdır (85). Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelinde bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise sadece ghrelin bulunmaktadır (85).

Ghrelinin sıçan adacık alfa hücrelerinde glukoganla beraber bulunduğu gösterilmiştir. Pankreasta ghrelinin sentez yerleri açısından değişik raporlar mevcut olup pankreasın α , β , ϵ veya yeni bir adacık hücre grubu tarafından üretildiği ileri sürülmektedir (86, 87).

İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (88). Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik plexus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin olduğu kalsiyum mikrofluorimetrik Fura-2 metodu kullanılarak gösterilmiştir (89).

1.3.3. Ghrelin Ekspresyonunun ve Sekresyonunun Düzenlenmesi

Ghrelin salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli faktör yemek yemektir. Plazma ghrelin konsantrasyonları açlıkta yüksektir ve gıda alımı sonrasında azalır (90).

Ancak bu faktörlerin ghrelin salgılanmasının düzenlenmesi üzerine etkili olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Oral ve intravenöz glukoz uygulanması, plazma ghrelin düzeylerini düşürür (91).

İnsanlarda plazma ghrelin düzeyi, gece 02.00 dolayında tepe noktasına ulaşarak nokturnal artış gösterir. Yemekten önce 2 kez artar ve yemekten 1 saat sonra başlangıç değerine düşer (92).

Su alımı sonucu midenin dolması ile plazma ghrelin konsantrasyonları değişmez. Düşük protein diyeti ile beslenmede ghrelin düzeyleri artar ve yüksek yağlı diyetle beslenmede düşer (93). Gastrik by-pass ameliyatından sonra düştüğü gösterilmiştir (94). Ghrelin salgılanımını arttıran ve azaltan faktörler Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ghrelin salgılanımını etkileyen faktörler (95).

Ghrelin Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelin Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık, düşük BMI	Gıda alımı, yüksek BMI
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsülin(?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS, ghrelin
	Ürokortin -I

1.3.4. Ghrelin ve Obestatinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin biyolojik etkileri çoğunlukla hücre yüzey reseptörü olarak adlandırılan GHS-R ile etkileşim yoluyla gerçekleşir (62). GHS-R geni olmayan farelerde ghrelin enjeksiyonu sonucunda GH salınımı veya iştah indüklenmesi cevabı görülmez. Bu da ghrelinin neden GHS-R yoluyla etki ettiğinin düşünüldüğünü ve GHS-R’ye ghrelin reseptörü adının verilme sebebini açıklamaktadır (96). Ghrelin keşfedilene kadar, ghrelinin GHS-R’nin endojen ligandı olduğu bilinmemekteydi.

Hipofizden GH salınımının hipotalamik GHRH ile stimule olduğu bilinmesine rağmen, eksojen GHS'ın farklı bir yolla GH salınımını indüklediği düşünülmektedir. Ghrelin, GH salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır (49). Ghrelin ve GHS'ler güçlü ve doza bağlı olarak GH salgılatıcı aktiviteye sahiptirler (59,97). Sağlıklı insanlarda intravenöz olarak uygulanan ghrelin, kuvvetli bir şekilde GH salınımı yaptırmaktadır (97). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (98).

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış olup Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Etki	Ghrelin	Desağıle ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ek	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	eb	eb
Motilite	↑ (mide ve ↓(mide)/↔		↓(mide- jejunum) /↔
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda	↑(sistemik)/↓	↑ (sistemik)	eb
Küçük damarlarda	↑	eb	eb
Endotel fonksiyonları	↑	eb	eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	eb
Sitokin üretimi	↓	↔	eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas releksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	eb
Dilatör	↑	↔	eb

(↑); stimülasyon, (↔); etki yok, (↓); inhibisyon, (eb); etki bilinmiyor.

Ghrelinin sistemik uygulanmasının sağlıklı kişilerde adrenokortikotropik hormon ve kortizol seviyelerini arttırdığı görülmüştür (99,100).

Ghrelinin prolaktin salgılatıcı etkisi direk olarak hipofiz hücre kültürlerinde gösterilmiştir (98).

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişimin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (69).

Ghrelinin endometriyumda ekspresyonu ve plasentada sentezlendiği gösterilmiştir. Ghrelin verilen sıçanların yavrularının daha büyük olmasından dolayı fetal büyümede ghrelinin rolü olabileceği düşünülmektedir (82, 101, 102). Embriyonik implantasyon konusunda da ghrelin ve GHS'lerin muhtemel endokrin ve parakrin rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (51).

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesindeki en önemli faktör beslenmedir. Ghrelinin besinlerin kullanımı ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında da etkili olduğu bilinmektedir (103).

Beslenme ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (64, 104). Ancak postprandial açile ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açile ghrelin sekresyonunda değişimin ve/veya açile ghrelinin desaçilasyonu sonucu olabilir (64).

Beslenmenin obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Beslenmenin obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (105).

Açlık; ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Plazma ghrelin seviyeleri açlıkta artar ve gıda alımından sonra düşer (90, 106). Ghrelin kilo alımı ve yağlanmayı indükler (107). Sıçanlara intraserebroventriküler olarak uygulanması, gıda alımını doza bağıli şekilde arttırmıştır.

Ghrelinin, genetik olarak GH eksikliği olan sıçanlara intraserebroventriküler olarak uygulanması gıda alımını stimüle eder. Bu bilgiler ghrelinin oreksijenik aktivitesinin GH sinyal yolundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Ghrelinin devamlı intraserebroventriküler olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artışı stimüle ederek kilo alımına neden olur (108).

Kronik pozitif balans ghrelin, obestatin oranını değiştirebilir. Preprandial ghrelin, obestatin oranları aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. Vücut kitle indeksi (VKİ) pre-prandial ghrelin, obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (109).

Kalp ve aortta da ghrelinin mRNA'sı olduğu rapor edilmiştir (56,110). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (110). Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye ghrelinin intracerebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (111). Ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (112). Teorik olarak ghrelinin ikiz kardeşi obestatinin ise tam tersi bir etki yapması beklenmektedir. Fakat henüz bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır.

Ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. Boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (113, 114).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması hipofizden salınan adenokortikotropik hormon, prolaktin, folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (99).

Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, adenokortikotropik hormon ve kortizolu stimüle etmektedir. Ghrelinin GH, adenokortikotropik hormon, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (50-52).

Ghrelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Ghrelin gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitokondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (115).

Bu şekilde ghrelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Desaçile ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açile ghreline benzer şekilde desaçile ghrelinde *invivo* koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta (116) ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (117).

Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

1.3.5. Ghrelin ve Obestatinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghrelinin glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (118). Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezisi düzenleyerek glukoz hemotazına katılır (119). Dolaşımdaki glukoz seviyelerini, GH salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (120).

Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder (65) ve plazma glukoz seviyesini arttırır (121). Ghrelinin insülin sekresyonundaki etkisi ile ilgili bazı çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (122, 123). Yapılan bir çalışmada ghrelinin normal ve diyabetik sıçanların pankreasından insülin sekresyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Diyabetik sıçanların Langerhans adacıklarındaki ghrelin immünreaktif hücre sayısının da arttığı gözlenmiştir (123). İzole sıçan pankreasında, *in situ* perfüzyonla ghrelin enjeksiyonunun ise insülin salınımını inhibe ettiği görülmüştür (124).

Desaçile ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde desaçile ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açile ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açile ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (125).

Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (126). Desaçile ghrelin primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (127).

Ancak ghrelinin insülin sekresyonundaki rolü halen tartışmalı bir konudur (51).

Ghrelinin intravenöz uygulanmasının hem normal, hem de obez insanlarda glukoz seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (122, 128). İnsanda GH reseptör antagonistiyle birlikte uygulanmasıyla ise insülin direncini bariz şekilde arttırdığı görülmüştür (129).

Glukozun intravenöz uygulanması, insan ve kemiricilerde ghrelin seviyelerini baskımlarken (130), insanlarda oral olarak verilen glukozun, insülininden bağımsız olarak ghrelin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (131).

Obestatinle ilgili yeni çalışmalar pankreas B hücre yaşam süresi ve insülin sekresyonunu regüle ettiğini göstermektedir. Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve stimülasyon (132), inhibisyon (125) ve etki etmediği (133) şeklinde birbirleri ile çelişen yayınlar mevcuttur.

Obestatin bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ve Tip2 DM li hastalarda açlık regülasyonunda rol oynamaktadır (134).

Vücut ağırlığının uzun dönem regülasyonunda rol oynayabileceği muhtemeldir. (135)

Intraperitoneal obestatin enjeksiyonuyla farelerde gıda alımını azaltarak insülin cevabını ve glukozu azalttığı gösterilmiştir (136). Benzer olarak aç bırakılmış ratlarda bolus IV glukoz verilmesiyle obestatinin etkisinin olmadığını göstermişlerdir (137). Intravenöz obestatin verilen ratlarda IV bolus glukozla insülin cevabının azaldığı gösterilmiştir (138).

İnsülin salınımı üzerine obestatinin etkisi invitro şartlarda zıttır. Ratlarda pankreas hücrelerinde yüksek glukoz varlığında obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (125). Bununla birlikte birçok çalışmada normal ve/veya

düşük glukoz konsantrasyonlarında obestatinin insülin sekresyonu üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada ise insan pankreas adacık hücrelerinde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu düşük glukoz konsantrasyonlarında arttırdığı tespit edilmiştir (132). Pankreas B hücrelerindeki glukoz konsantrasyonlarının obestatinin insülin sekresyonundaki etkileri için kritik rol oynadığı düşünülmektedir (139).

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada azalmış obestatin konsantrasyonlarının DM, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134).

Yapılan bir çalışmada obestatinin açlık insülin sensitivitesi ile direkt ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte insülin rezistansı olmayan kişilerde insülin seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (140).

Bu sonuçlar insülin ve insülin sensitivitesinin obestatin sekresyonunun regülatörleri olabileceğini göstermektedir. Ancak insülinin obestatinini azaltma mekanizması net değildir.

1.3.6. Ghrelinin İştah Üzerine Etkileri

Ghrelinin sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı artırır (118). Ghrelinin iştah üzerine olan etkisinin üç şekilde olabileceği görüşü kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçmesi ve kan beyin bariyerinide aktif transportla geçip iştahı uyarmasıdır. İkincisi, periferal sentezlenen ghrelinin, vagal affrent sinir uçlarını uyarması sonucu GHS-R ekspresyonunu arttırarak nukleus solitarius aracılığıyla hipotalamusun uyarılmasıdır. Üçüncü ve sonuncusu ise ghrelinin lokal olarak hipotalamustan salgılanarak, direkt nöropeptid Y ve agouti ilişkili protein ve diğer hücreleri uyarmasıdır (50).

Yemek yememiz sinir sistemi dışında hormonal olarakta kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak (64) doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi %70-80 oranında (50, 51, 78) yükselmektedir. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken (141) obestatin iştahı baskılamakta (64) , kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır.

Obez kişiler, zayıf kişilere oranla daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir (106). Diyetle ilgili kilo kaybı durumunda ise dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. (94).

Muhtemelen ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir. Yemek öncesi ve sonrasında desaçile ghrelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu, açile ghrelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (142).

Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (143, 144). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmende olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alımını baskılamış ve U şeklinde doz cevap ilişkisi elde edilmiştir.

Bazı çalışmalarda obestatinin anorektik bir peptid olduğu ve kilo alımını baskıladığı bildirilmektedir. Yapılan son araştırmalarda bu hormonun farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe ettiği sıçanlarda tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskıladığı ve etkisini hücrelerde siklik adenosin monofosfat miktarını artırarak gösterdiği belirtilmiştir (139, 145).

İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini artırır, periferik ghrelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle eder (146). Ulaşılabilen yayınların çoğunda desaçil ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişkinin olduğu belirtilse de (147, 148) gıda alınmasını stimüle ettiğini (149) bildiren yayınlar da mevcuttur.

Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve ark. (64) tarafından keşfedilmiştir. Ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiş, bu hormonun etkilerinin ise şunlar olabileceği belirtilmiştir (133, 145).

1. Obestatin, ghrelina zıt etki göstermektedir. Ghrelin çeşitli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.
2. Sıçanlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskılamaktadır.
3. Etkisini hücrelerde siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir.

1.3.7 Ghrelin ve gebelik

Victoria ve ark. (150) 2009 da yaptığı rat çalışmasında gebelikte ve laktasyon döneminde ghrelin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Leptin düzeyleri ise özellikle gebeliğin geç dönemlerinde yükseldiği ancak laktasyon döneminde gebelik öncesi düzeylere gerilediği gösterilmiştir.

Yine Szczepankiewicz ve ark. (151) 2010 yılı yaptığı rat çalışmasında ghrelin ve growth hormon düzeylerinin gebelikte arttığı gösterilmiştir. Saylan ve ark. (152) yaptığı 2010 yılı çalışmada ghrelin ve leptin düzeylerinin gebeliğin farklı dönemlerinde düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir.

1.4. Leptin

Obezite geni (ob gen) ve bu genin kodladığı bir polipeptid olan leptin ilk olarak (153) Zhang Y tarafından farelerde gösterilmiştir. İnsanlarda ise leptin gen lokalizasyonu 7q31 ve leptin reseptör gen lokalizasyonu 1q31 kromozomu üzerindedir (154). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (155). Kanda iki formda bulunur; serbest ve proteine bağlı. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (156). Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir.

Esas olarak yağ dokusunda üretilen leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde (157) ve nöroendokrin sistemde (158) enerji homeostazisinde (159, 160) rol oynar. Hayvanlarda ve insanlarda bir dizi üreme fonksiyonu ile yakından ilişkilidir (161). Leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmaları işlevini, beyindeki doyumluk

merkezlerini etkileyerek besin alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran, vücudun major enerji rezervi ile ilgili sinyalleri beyine taşıyan bir metabolik düzenleyici olarak yerine getirir (162) vücut yağ, enerji ve nöroendokrin metabolizmalarının çok yoğun yaşandığı bir süreçtir. Bu süreçte, leptinin de önemli rollerinin olması beklenir. Gerçekten de, diğer etkenlerden bağımsız olarak fetal kordon kanı leptin düzeyiyle intrauterin fetal gelişmenin ilişkili olduğunun bulunması (163) gebelikte leptinin işlevi ve öneminin daha çok araştırılmasına yol açmıştır.

1.4.1. Leptin Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (168). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi (169), cinsel gelişim (170), üreme (171), hematopoez (172), immünite (173), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (174), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (168), anjiyogenez (175) ve osteogenezis’de de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır (176). Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer.

Leptin’in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y’nin arkuat nükleus’dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (177). Yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttıırırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH) dur. α -MSH. proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dür. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi. MC4R üzerinden sinyallerin

gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (178).

Enerji homeostazisinde nükleus arkuatus nöronlarının aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyonda sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur (178).

Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı 25 direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinin'dir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinin'e olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur (178). Nükleus Traktus Solitarius (NTS) gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler. Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir (179).

1.4.2. Gebelik ve leptin

Gebe kadınlarda gebe olmayan benzer yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur (164, 180,181). Plazma leptinindeki bu artış serbest plazma leptin düzeyinde artış ve leptin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ile

korelasyon göstermektedir (181). Her ne kadar plasenta leptinin major sentez yeri ve maternal ve fetal dolaşıma salınımını sağlayan kaynak olarak düşünülse de gebelikte artmış leptin salınımının nedeni ve fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır (164). Gestasyonel hormonlar; çoğu östrojenler ve kortizol de adipoz dokularca leptin üretimini stimüle eder (180). İlk iki trimesterdeki vücut yağ dokusundaki birikim ve vücut kitlesindeki artış bu yüzden leptin salınımının major nedeni olabilir. Ancak hiperinsülinemiye de ikincil (180) ki; insülin direnci ve kompenzatuvar olarak artmış insülin sekresyonu geç gebeliğin fizyolojik özellikleridir. Maternal leptin konsantrasyonunun gebelikte 2-3 katına çıktığı, 28. gestasyonel haftada pik yaptığı bilinmektedir (182). Leptinin aynı zamanda sistemik kan basıncı, trigliseritler ve doğum sonrası bel-kalça oranı gibi metabolik sendromun kovaryantları ile de pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Gebeliğin önceden latent metabolik sendromu olan kadınlarda gestasyonel diyabeti tetiklediği görülmektedir. Hiperleptinemisinin gebelikte geri dönüşümlü olarak diyabetik duruma dönüşen latent metabolik sendrom için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (180).

Gebelikte leptin kaynakları. en çok plasental doku ve immatür fetal yağ depolarıdır. Leptin, gebelikte en çok plasental sinsityotrofoblastik aktiviteye bağlı olarak artar (164). Term plasentada sinsityotrofoblastlara yerleşen leptin reseptörleri, fetoplasental gelişimde etkilidir. Evrimin daha alt basamaklarındaki canlıları gebeliklerinde, yağ dokusundan ve 23 belki de plasentadan kaynaklanan artışlarla, ilerleyen gebelikle birlikte maternal leptin düzeyi de artar (165). Leptinin gebelikteki rolü tartışmalıdır. Gebelikte leptinin işlevleri arasında. Gebeliğin büyümesi ve gelişimi, fetal/plasental anjiogenezis, embriyonik hematopoezis ve maternal-fetoplasental ünite hormon biyosentezi sayılabilir. Ayrıca invitro çalışmalarda. preeklampsi gibi utero-plasental yetmezlik sonucu gelişen plasental hipoksi durumlarında; serum leptin düzeyinin yükselmesi gebelikte plasental leptin üretiminin önemini göstermektedir (183).

Bununla beraber halen leptinin maternal ve fetal dolaşıma ne ölçüde salındığı açık değildir. Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla intrauterin büyüme ve gelişme geriliği, makrozomi, plasental yetmezlik veya prematüritenin önlenmesini sağlayarak perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması umulmaktadır (164, 167). Aka ve ark. (184) 2006 yılında yaptığı çalışmada

hiperemesis gravidarum ve sağlıklı gebelerde leptin düzeyi karşılaştırılmış ve hiperemesis grupta anlamlı yüksek bulunmuştur.

1.5 Nesfatin

Nesfatin yeni tanımlanmış prokürsör molekülü NUCB2(nukleobindin2) olan 82 aminoasitli bir proteindir. Hipotalamik paraventriküler nükleusdan NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 82 aminoasitli NUCB2 peptid derivesi olup prohormon konvertaz ile Nesfatin 1'e dönüşür.

Intraserebroventriküler enjeksiyonla doz-zaman bağımlı olarak gıda alımını inhibe ettiği ve böylece vucut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (185).

Shimizu ve ark. (186) yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir. Bu tespitlere dayanarak periferik nesfatin uygulananın obezite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Su ve ark. (187) yaptığı bir diğer çalışmada Nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkiyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir.

Li ve ark. (188) yaptığı bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri tip1, tip2 diabet ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; tip1 diabette kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 diabette tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin seviyelerinin diabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin1'in başta tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 30.06.2009 tarih ve 2009/11-18 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Temmuz 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan ve çalışma kriterlerini taşıyan gebelik yönünden tamamen sağlıklı 6-14. gebelik haftalarında 20 olgu ve hiperemesis gravidarum tanısı konmuş 6-14. gebelik haftalarındaki 20 olgu olmak üzere toplam 40 gönüllü katılımcı üzerinde yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı.

Grup1: Hipemesiz gravidarum olan 6-14 haftalar arasındaki gebeler (n: 20).

Grup 2: Tamamen sağlıklı 6-14. haftalar arasındaki gebeler (n: 20),

Çalışma grubundaki hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, obstetrik muayeneleri yapıldı, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası belirlendi, obstetrik ultrasonografileri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) (kg/m²), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), SAT tespit edilerek, kan basıncı ölçümleri kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilecek grup 1 için kriterler 6-14. gebelik haftalar arasında hiperemesis nedeniyle idrarda keton pozitif, dehidrate ve yatış endikasyonu olan hastalar olarak belirlendi.

Her iki gruptaki tüm olgulardan venöz kan örnekleri alınarak ghrelin, obestatin, nesfatin-1 ve leptin düzeyleri belirlendi. Tüm olgularda laboratuvar parametresi olarak TSH (Tiroid Stimulan Hormon), serbest tiroksin (sT4), elektrolitler(Sodyum, Potasyum ve Kalsiyum) TİT (tam idrar tetkiki), kan ve idrar örneklerinden çalışıldı.

Yapılan incelemelerde fonksiyonel dispepsi, Diabet ya da Gestasyonel Diyabet öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, tiroit fonksiyon testleri anormal, idrar

yolu enfeksiyonu, BMI normal sınırlar (N:19-26) dışında, çoğul gebelik, psikiatrik komponenti olan olgular çalışma dışında tutuldu.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan ilk vizitte açlık venöz kanı olarak alındı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum açile ve desaçile ghrelin, leptin, obestatin, ve nesfatin-1 miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı açile ghrelin, desaçile ghrelin, leptin, nesfatin ve obestatin, çalışılmak üzere aprotinin ihtiva eden ependorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı. Kan örneklerindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve nesfatin-1 üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Elde edilen açlık venöz kan örneklerinde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin, nesfatin-1, glukoz, TSH, sT4, sT3, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri belirlendi.

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid parametreleri Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında çalışıldı.

Serum açile ghrelin ölçümleri, human acylated ghrelin ELISA ticari kiti [Cat No: A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kıt, France pikogram (pg/ml)] kullanılarak, serum desaçile ghrelin ölçümleri ise human unacylated ghrelin ELISA ticari kiti [Cat. No: A05119, SPI-BIO, Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kıt, France pikogram (pg/ml)] kullanılarak ve ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

Serum leptin düzeyleri, DRG marka Leptin Sandwich DRG ELISA kiti kullanılarak [cat No: 45K030, nanogram (ng/ml)] kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Serum obestatin ölçümleri, BioVendor marka (BioVendor Laboratomi mediana a.s CTPark Modrice Evropska 873 664 42 Modrice, CZECH REPUBLIC) Human Obestatin EIA kiti kullanılarak [cat No: RSCYK231R, nanogram (ng/ml)] üretici firmanın katoloğunda belirttiğı şekilde çalışıldı.

Serum nesfatin RayBiotech, Inc. marka (The Protein Array Pioneer Company) [cat. No:EIA-NES-1 nanogram (ng/ml)] Human Nesfatin-1 EIA kiti kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtildiğı şekilde çalışıldı.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler; ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve % şeklinde ifade edildi. Dağılımı normal olmayan verilere istatistiksel değerlendirmeye alınmadan önce, dağılımlarının normalliğı elde edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 12.0 for Windows paket programı ile yapıldı.

Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında T-Test kullanıldı.

Paremetreler arasındaki olası ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için P degeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin, leptin, obestatin ve nesfatin-1'in düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı. Hiperemesis Gravidarum gebeler ve sağlıklı gebelerde kan seviyeleri belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin, leptin, obestatin ve nesfatin-1'in; istatistiksel değerlendirilmesi ile elde edilen veriler ile HEG etiyojisinde rolleri olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışıldı.

3. BULGULAR

Grup 1; Hiperemesis Gravidarumlu 20 gebe, grup 2; tamamen sağlıklı 20 gebe idi. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar yaş ortalamaları, VKİ ve gebelik haftaları açısından benzerdi (Tablo 3).

Tablo 3. HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının demografik özellikleri

	HEG (n:20)	Sağlıklı Gebe(n:20)	P değeri
Yaş (yıl)	27.25±6,35	26.75±5.27	0.788
VKİ (kg/m²)	22.33±2.34	22.97±3.15	0.467
Gebelik Haftası	9.6±3.25	11.25±1.91	0.057

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Hiperemesis Gravidarum ve Sağlıklı Gebe grupları lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında trigliserit (p=0,001), HDL kolesterol (p=0,007)ve VLDL (p=0,0009) kolesterol değerleri istatistiksel olarak HEG grubunda daha düşük idi. Diğer parametreler arasında anlamlı fark izlenmedi. Lipid parametreleri tablo4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının lipid düzeyleri

	HEG (n:20)	Sağlıklı Gebe (n:20)	P değeri
Trigliserit (mg/dL)	76,55± 29,74	110,75± 31,77	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	157,50± 41,40	173,8± 39,34	0.209
LDL Kolesterol (mg/dL)	87,65± 28,13	97,75± 29,21	0.272
HDL Kolesterol (mg/dL)	53,45± 11,85	66,40± 16,57	0,007
VLDL Kolesterol (mg/dL)	15,2± 5,88	22,15± 6,36	0,0009

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Gebelik döneminde leptin (p= 0.013) düzeyi HEG grubunda sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunurken; açile ghrelin, desaçil ghrelin, obestatin ve nesfatin düzeyleri açısından HEG grubuyla Sağlıklı Gebe grubu arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Hiperemesis Gravidarum ve Sağlıklı Gebe gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin ve nesfatin düzeyleri tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. HEG ve Sağlıklı Gebe gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin ve nesfatin düzeyleri

	HEG	Sağlıklı Gebe	P değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	20.37± 5.65	17.57± 7.86	0.203
Desaçile ghrelin (pg/ml)	42.615± 11.35	42.52± 21.34	0.986
Obestatin (ng/ml)	7.54± 1.40	6.655± 1.52	0.063
Leptin (ng/ml)	14.53± 7.96	23.87± 14.06	0.013
Nesfatin-1 (ng/ml)	19.14± 30.85	6.66± 6.34	0.084

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Tüm gebeler için VKİ'ler ile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin ve nesfatin-1 düzeyleri, yine lipit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Leptin ile VKİ arasında pozitif ve istatistiksel bir korelasyon tespit edildi. Yine VKİ ile trigliseritler ve VLDL arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmadaki tüm gebelerin VKİ'leri ile peptid ve lipit düzeylerinin korelasyonu

	VKİ	P Değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	0.025	0.873
Desaçile ghrelin (pg/ml)	0.067	0.679
Obestatin (ng/ml)	0.183	0.256
Leptin (ng/ml)	0.394	0.011
Nesfatin (ng/ml)	0.047	0.770
Trigliserit (mg/dL)	0.396	0.011
Total Kolesterol (mg/dL)	0.071	0.659
LDL Kolesterol (mg/dL)	0.145	0.369
HDL Kolesterol (mg/dL)	0.245	0.126
VLDL Kolesterol (mg/dL)	0,406	0.009

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

4. TARTIŞMA

Hiperemesis Gravidarum şiddetli kusma, kilo kaybı, dehidratasyon, alkaloz, hipokalemiye neden olabilen genellikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken gebeler olarak tanımlanabilir. HEG ile ilgili yapılan birçok çalışmanın gebelik sonuçları tartışmalıdır. Kalen' nin (33) yaptığı bir çalışmada, HEG ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada konjenital malformasyon oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır. Bu malformasyonların kalça displazisi, inmemis testis ve Down sendromu olduğu bildirilmiştir. Gross ve ark. (31) yaptıkları çalışmada gebelik öncesi ağırlıklarının %5'inden daha fazlasını kaybeden hiperemesisli gebelerin 14 bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemesisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar olsa da (18, 31, 32) tanı ve tedavisi planlanmadığında kilo kaybına, dehidratasyona, hidroklorik asit kaybına bağlı metabolik alkaloz ve hipokalemiye neden olabilmektedir. Bu olgularda kısmi açlığa bağlı olarak metabolik asidoz, hatta bazı gebelerde geçici karaciğer disfonksiyonu geliştiğinde bildirilmiştir (9).

Hiperemesis Gravidarum lu gebelerde açlık ve kusmaya sekonder gelişen dehidratasyona bağlı olarak idrar dansitesinde artış, ketonüri, serum kan üre nitrojeninde ve kreatinin düzeyinde artış, hematokrit düzeyinde artış, serum sodyum, potasyum ve serum pH değişiklikleri, serum aminotransferaz ve total bilirubin miktarlarında yükselme görülebilir. Nadir bir komplikasyon olarak Wernicke ensefalopatisi, pankreatit ve renal yetmezlik olguları da bildirilmiştir.

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde maternal kilo kaybı, beslenme yetersizliği ve elektrolit bozukluğu olan gebeler, semptomlar giderilmez ve tedaviden yoksun bırakılırlarsa düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği açısından risk altında oldukları görülmektedir. Görüldüğü üzere bu durum gebeliğin seyrini etkileyebilmekte, anne ve fetus üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Aynı zamanda, annenin yaşam kalitesinin bozulmasına, iş gücü kaybına ve psikososyal problemlere sebep olabilmektedir.

Hiperemesis Gravidarum etyolojisi net olarak ortaya konulamamış ancak etiopatogenezinin multifaktöryel olduğu düşünülen önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarda metabolik, hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistemdeki motilite bozuklukları, immünolojik faktörler ve psikolojik faktörler üzerinde durulsa da bunlar etiopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmıştır (17).

Çalışmamızda açlık ve yeme fonksiyonları üzerinde etkileri olduğu bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, leptin ve nesfatin-1 peptidlerinin gebelik dönemindeki serum düzeyleri tespit edildi ve HEG patofizyolojisindeki olası etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda açile ghrelin düzeyleri HEG grubu gebelerde daha yüksek çıkmış ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p:0.203). Desaçil ghrelin düzeyleri ise iki grupta aynı düzeylerde bulunmuştur (p:0.986).

Obestatin düzeyleride her iki grupta çalışılmış ve HEG grubu gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek değerler izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0.063)

Cummings ve ark. (90) 2001 yılında yaptığı çalışmada ghrelin salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli faktör yemek yeme olarak tespit edilmiştir. Plazma ghrelin konsantrasyonlarının açlıkta yükseldiği ve gıda alımı sonrasında azaldığı izlenmiştir.

Gualillo ve ark. (82) 2001 yılında yaptığı çalışmada ghrelinin endometriyumda ekspresyonu ve plasentada sentezlendiği gösterilmiştir.

Zhang ve ark. (64) 2005 de yaptığı çalışmada beslenmenin ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada yemek yeme sırasında kolesistokinin ve obestatin salınarak doyumluk hissi verdiği gösterilmiştir. Dolayısı ile ghrelinin yemeyi başlatırken obestatinin iştahı baskıladığı bildirilmiştir.

Wren ve ark. (118) 2001 yılında yaptığı çalışmada 24 saatlik açlığı takiben hastalar kan ghrelin düzeylerine bakılmış ve yüksek olduğu izlenmiştir. Bu durum ghrelinin iştahı arttırdığı yönünde değerlendirilmiştir.

Asakawa ve ark. (147) 2005, Matsuda ve ark. (148) 2006 da yaptığı iki çalışmada da desaçil ghrelin ile gıda alımı arasında açıl ghrelin gibi negatif bir ilişki saptanmış ancak Toshinai ve ark. (149) 2006 da yaptığı çalışmada da desaçil ghrelinin beslenmeyi uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

HEG grubu gebeler sürekli olan bulantılar nedeniyle sürekli bir açlık durumu söz konusu olup buna bağlı ghrelin düzeyleri yüksek tespit edilmiş olduğu düşünülmüştür. Wren ve ark. (118) yaptığı çalışmada da 24 saatlik açlığı takiben ghrelin düzeyleri yüksek olarak gözlenmiştir.

Desaçil ghrelinin beslenme ve açlık ile olan ilişkisi literatürde çelişkili olarak izlenmiş, bizim çalışmamızda da desaçil ghrelin HEG grubu gebeler ve sağlıklı gebeler arasında karşılaştırılmış ve birbirine yakın değerler tespit edilmiştir. HEG etiyojisi yönünden ghrelin ve desaçil ghrelin ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma izlenmemiştir. Bu yüzden bu peptidlerin HEG etiyojisindeki önemi hakkındaki bilgiler sınırlı olup ileri çalışmalar gerekmektedir.

Harada ve ark. (105) 2007 de yaptığı çalışmada anoreksia nevrosa grubunda obestatin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Obestatin düzeyleri bizim çalışmamızda HEG grubunda daha yüksek çıkmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.063). HEG grubu kadınlar kronik açlık durumunda kabul edildiğinde Harada ve ark. (105) çalışması ile uyumlu sonuçlar söz konusu olabilir.

Çalışmamızda leptin düzeyleri HEG gebelerde ve sağlıklı gebelerde çalışılmış ve HEG gebelerde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p: 0.013). Yine leptin düzeyleri VKİ ile korele edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (p: 0.011).

Matson ve ark. (162) 1997 yılında leptin ve kolesistokinin enerji metabolizması ile ilgili yaptığı çalışmada kolesistokinin ve leptinin sinerjik bir etkileşiminin olduğu izlenmiş ve leptinin beyindeki doyguluk merkezlerini etkileyerek besin alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran, vücudun major enerji rezervi ile ilgili sinyalleri beyine taşıyan bir metabolik düzenleyici olarak görev yaptığını öne sürmüştür.

Spitzweg (177) 1997 de leptinin vucut yağ kitlesi ve nöropeptid-Y ile olan ilişkisini incelemiş; leptin oranı ile vucut yağ kitlesi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada esas etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptit-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunun leptin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Sonuçta leptin beyinde kilo alımına neden olan

anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

Aka ve ark. (184) 2006 yılında yaptığı çalışmada hipereemezis gravidarum ve sağlıklı gebelerde leptin düzeyi karşılaştırılmış ve hiperemezis grupta anlamlı olarak yüksek (p: 0.037) gösterilmiştir.

Ünsel ve ark. (193) 2004 de HEG 40 gebe ve sağlıklı 30 gebe ile yaptığı çalışmada leptin düzeyleri iki grup arasında benzer düzeyler bulmuştur.

Arslan ve ark. (21) 2003 yılında yaptığı bir çalışmada leptin düzeyleri HEG ve sağlıklı gebe grubunda 1. ve 2. trimester olmak üzere çalışılmış ve anlamlı olarak fark gözlenmemiştir.

Demir ve ark. (189) 2006 yılında yaptığı çalışmada leptin düzeyi HEG grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmış ancak VKİ'leri bu çalışmada HEG grubunda daha düşük izlenmiştir.

Spitzweg (117)'in yaptığı çalışmada vucut yağ kitlesi ile leptin düzeyleri arasında doğru bir orantı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da HEG grubunda leptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkması bu çalışma ile korele edilebilir. HEG grubu gebeler uzun süreli açlık ve beslenme yetersizliği nedeniyle vucut yağ kitlesi azalmış olabilir, buna bağlı da doğru orantılı olarak leptin düzeyleri düşük çıkmış olabilir.

Yine leptin düzeyleri ile VKİ değerleri arasında da pozitif korelasyon olup bu istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Bu sonuç da leptin düzeylerinin HEG grubunda daha düşük çıkmasını desteklemiştir.

Bizim çalışmamızda serum nesfatin düzeyleri HEG grubunda sağlıklı gebelere oranla daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Oh-I ve ark. (185) 2006 da yaptığı çalışmada sıçanlarda intraserebroventriküler nesfatin uygulaması yapılmış ve doz ile doğru orantılı olarak iştahı azalttığı izlenmiş. Yine aynı çalışmada kronik intraserebroventriküler uygulaması sonrası ise kilo kaybına neden olduğu tespit edilmiştir.

Hıroyuki ve ark. (186) yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Nesfatin-1'in

ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir. Bu tespitlere dayanarak periferik nesfatin uygulananının obezite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Ogisoko ve ark. (190) 2010 yılında bir çalışmada anoreksia nervosa ile sağlıklı bireyler nesfatin-1 düzeyi yönünden karşılaştırılmış ve anoreksia grubunda nesfatin-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Hiperemesis Gravidarum grubu gebelerde nesfatin-1 düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiş ancak bu sonuç HEG ilişkilendirilememiştir. Nesfatin ve gebelik ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır ve ileri çalışmalar gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızda trigliserit, HDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerleri istatistiksel olarak HEG kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,007$, $p=0,0009$). Total kolesterol ve LDL kolesterol ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Lipit profili ve HEG ile ilgili literatür çalışması az olmakla birlikte sonuçlar genel olarak uyumludur.

Aksoy ve ark. (191) 2009 yılında yaptığı çalışmada HDL kolesterol HEG grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p=0,01$) TG, VLDL kolesterol ve LDL kolesterol de çalışılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Üstün ve ark. (192) 2004 yılında yaptığı çalışmada HDL kolesterol ve LDL kolesterol HEG grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Özellikle bizim çalışmamızda trigliserid ve trigliserid yoğunlukta olan VLDL düzeyleri HEG grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. HEG grubu kadınlar beslenememe ve kusmalara bağlı uzun süreli açlık durumları söz konusu olmakta bu lipolizi tetiklemektedir. Lipolizde de öncelikle trigliseritlerin ve trigliserid yoğun kolesterolün (VLDL kolesterol) yıkımı gerçekleştiğinden bu sonuçlar bu kurama göreme yorumlanabilir.

Yine çalışmamızda lipit düzeyleri gebelerin VKİ'leri ile korele edilmiş ve trigliseridler ile trigliserid yoğun olan kolesterol (VLDL) ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:931-937.
2. Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:135-75.
3. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137-1141.
4. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 961-968.
5. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, Giorgio I. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy. Acute electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 702-707.
6. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlation of nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Res* 1978; 22: 1-5.
7. Iatrakis GM, Sakellaropoulos GG, Kourkoubas AH, Kabounia SE. Vomiting and nausea in the first twelve weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988; 49: 22-24.
8. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 201-234.
9. Chihara H, Otsubo Y, Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Power GG, et al. Basal metabolic rate in hyperemesis gravidarum Comparison to normal pregnancy and to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 434-438.
10. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Validity of modified Pregnancy-Unique Quantification of Emezis and Nause (PUQE) scoring index

- to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 1-7.
11. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 527-539.
 12. Grjibovski AM, Vikanes A, Stoltenberg C, Magnus P. Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 20-25.
 13. Bailit JL: Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 811-814.
 14. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 277-284.
 15. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum, *Obstet Gynecol* 2006; 107: 285-292.
 16. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. *J Reprod Med* 1994; 39: 605.
 17. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 549-564.
 18. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137-1141.
 19. Kauppila A, Ylikorkala O, Järvinen PA, Haapalahti J. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 11-16.
 20. Koussen M. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician* 1993; 48: 1279-1284.

21. Arslan EO, Cengiz L, Arslan M. Thyroid function in hyperemesis gravidarum and correlation with serum leptin levels. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 187-188.
22. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S at al. Familial Gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339:1823-1826.
23. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-657.
24. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Mattsson LA, Samsioe G. Serum lipids and lipoproteins in pregnancies associated with emesis gravidarum. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 51-60.
25. Goodwin TM, Nwankwo OA, O'Leary LD, O'Leary D, Romero R, Korst LM. The first demonstration that a subset of women with hyperemesis gravidarum has abnormalities in the vestibuloocular reflex pathway. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 417.
26. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and tretment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 210-214.
27. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated With *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615-657.
28. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of *Helicobacter pylori* is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003; 48: 809-812.
29. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48: 578-582.

30. Penney DS. Helicobacter pylori and severe nausea and vomiting during pregnancy. J Midwifery Womens Health 2005; 50: 418-422.
31. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 906-909.
32. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. Lancet 1957;273: 117-119.
33. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 291-302.
34. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 2006; 61: 255-268.
35. Castillo RA, Ray RA, Yaghmai F. Central pontine myelinolysis and pregnancy. Obstet Gynecol 1989; 73: 459-461.
36. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. BMJ. 1992 29; 305: 517-518.
37. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 685-694.
38. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. Am J Perinatol 1997; 14: 119-124.
39. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 899-906.
40. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 2004; 111: 940-943.

41. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 33-36.
42. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 881-884.
43. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921-924.
44. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 849-856.
45. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38: 19-24.
46. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 129-135.
47. Heazell A, Thorneycroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 815-820.
48. Power ML, Milligan LA, Schulkin J. Managing nausea and vomiting of pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2007; 52: 922-928.
49. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.

50. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
51. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
52. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin And Its Biochemical Functions *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
53. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006; 27: 878-82.
54. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006; 95: 991-995.
55. Aydin S, Ozercan HI, Geckil H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, et al. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 368-372.
56. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
57. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980; 106: 663-667.
58. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 31-39.
59. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-254.

60. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.
61. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005; 126: 11-19.
62. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.
63. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76–89.
64. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
65. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 1995-2000.
66. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003 3; 278: 64-70.
67. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, Chopin LK. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology*. 2005: 432-40.
68. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 325-338.
69. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Sci* 2007; 44: 1-18.

70. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
71. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1141.
72. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-25.
73. Aydin S, Geckil H, Zengin F, Ozercan IH, Karatas F, Aydin S, et al. Ghrelin in plants: what is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006; 27: 1597-602.
74. Tizzano M, Sbarbati A. Hormone fatty acid modifications: gram negative bacteria and vertebrates demonstrate common structure and function. *Med Hypotheses*. 2006; 67: 513-516.
75. Howarth JR, Domínguez-Solis JR, Gutierrez-Alcala G, Wray JL, Romero LC, Gotor C. The serine acetyltransferase gene family in *Arabidopsis thaliana* and the regulation of its expression by cadmium. *Plant Mol Biol* 2003; 51: 589-598.
76. Aydin S. Ghrelin may be an universal peptide in all living organisms. *Türk J Med Sci* 2007; 37: 123-124.
77. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
78. Aydin S, Ozercan IH, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol. Rhythm Res* 2006; 37: 169-177.
79. Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klussmann S, Dötsch J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and

- potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem*. 2005; 51: 997-1006.
- 80.** Gröschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Köhler H. Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut* 2006; 55: 433-434.
 - 81.** Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol* 1975; 42: 223-286..
 - 82.** Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142:788-794.
 - 83.** Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 400-409.
 - 84.** Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Diéguez C. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 687-690.
 - 85.** Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
 - 86.** Doyle MJ, Loomis ZL, Sussel L. Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify alpha-cells and a small number of beta-cells in the pancreatic islet. *Development*. 2007; 134: 515-23.
 - 87.** Doi A, Shono T, Nishi M, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. IA-2beta, but not IA-2, is induced by ghrelin and inhibits glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103: 885-90.

- 88.** Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total Ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006; 66: 81-88.
- 89.** Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006; 191: 481-489.
- 90.** Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
- 91.** Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 240-244.
- 92.** Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:
- 93.** Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003; 116: 101-107.
- 94.** Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.
- 95.** İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fak. Dergisi* 2007; 70: 82- 92.
- 96.** Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4679-4684.
- 97.** Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4908-4911.

- 98.** Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637-643.
- 99.** Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
- 100.** Leal-Cerro A, Torres E, Soto A, Dios E, Deghenghi R, Arvat E, et al. Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 390-396.
- 101.** Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, et al. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol* 2002; 173: 239-245.
- 102.** Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, et al. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2335-2340.
- 103.** Itoh F, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143: 97-102.
- 104.** Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313-323.
- 105.** Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008;63: 245-247.

106. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
107. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227-232.
108. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908-913.
109. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1875-1880.
110. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:1483-1487.
111. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977-982.
112. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-77.
113. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.
114. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123:1120-1118.

115. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 228-235.
116. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-242.
117. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35.
118. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-2547.
119. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458-462.
120. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
121. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4268-4272.
122. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.

123. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14: 555-560.
124. Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 241-244.
125. Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept.* 2008; 146: 230-237.
126. Heijboer AC, van den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006; 49: 732-738.
127. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1055-1060.
128. Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5478-5483.
129. Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 203-207.
130. McCowen KC, Maykel JA, Bistrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002;175:7-11.
131. Briatore L, Andraghetti G, Cordera R. Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 403-406.

132. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-79.
133. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.
134. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 593-597.
135. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2008; 32: 129-135.
136. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007; 28: 981-987.
137. Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides* 2008; 29: 1354-1361.
138. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Wang LG, Wang WZ, Lin L, et al. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 369: 969-9672.
139. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Pept.* 2009; 152: 61-66.
140. Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, Mandl M, Bischof MG, Nowotny P, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1393-1398.

141. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.
142. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006; 89: 71-84.
143. Gourcerol G, St-Pierre DH, Taché Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141: 1-7.
144. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13-15.
145. Sibilio V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
146. Rüter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003; 991: 26-33.
147. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005; 54: 18-24.
148. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S, Uchiyama M et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish. *Peptides* 2006; 27: 2321-2335.
149. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 2306-2314.

- 150.** Taylor VJ, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Wilson CA. Ghrelin and peptide YY (PYY) profiles in gastrointestinal tissues and the circulation of the rat during pregnancy and lactation. *Peptides* 2009; 30: 2213-2220.
- 151.** Szczepankiewicz D, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmala E, Zimmermann D, Andrzejko K, Kaczmarek P, et al. Importance of ghrelin in hypothalamus - pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 443-449.
- 152.** Saylan F, Köken G, Cosar E, Köken T, Saylan A, Ariöz DT, et al. Maternal and fetal leptin and ghrelin levels: relationship with fetal growth. *Arch Gynecol Obstet* 2010: 111-255.
- 153.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- 154.** Rau H, Reaves BJ, O'Rahilly S, Whitehead JP. Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity undergoes proteasomal degradation after defective intracellular transport. *Endocrinology* 1999;140: 1718-1723.
- 155.** Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-464.
- 156.** Brabant G, Horn R, von zur Mühlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-442.
- 157.** Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest* 1997; 99: 592-595.
- 158.** Rohner-Jeanraud F, Jeanraud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334: 324-325.

159. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137: 3144-3147.
160. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*. 1997; 99: 391-395.
161. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 1219-1228.
162. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides*. 1997; 18: 1275-1278.
163. Kratzsch J, Höckel M, Kiess W. Leptin and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12: 501-505.
164. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4504.
165. Bodner J, Ebenbichler CF, Wolf HJ, Müller-Holzner E, Stanzl U, Gander R, et al. Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. *Placenta* 1999; 20: 677-682.
166. Dötsch J, Nüsken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2755-2758.
167. Widjaja A, Hofmann R, Bruhn J, von zur Mühlen A, Brabant G. Free and bound leptin levels during human pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 264-269.
168. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.

- 169.** Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
- 170.** Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140: 1581-1585.
- 171.** Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-320.
- 172.** Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-1180.
- 173.** Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
- 174.** Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
- 175.** Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-1066.
- 176.** Kalra SP, Dube MG, Iwaniec UT. Leptin increases osteoblast-specific osteocalcin release through a hypothalamic relay. *Peptides* 2009; 30: 967-973.
- 177.** Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 590-591.
- 178.** Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002; 60: 20-29.

- 179.** Antin J, Gibbs J, Smith GP. Cholecystokinin interacts with pregastric food stimulation to elicit satiety in the rat. *Physiol Behav* 1978; 20: 67-70.
- 180.** Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Biegelmayer C, Schneider B, Ludvik B, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164-1672.
- 181.** Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, Dunlop D, Medley GF, O'Hare P et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 300-306.
- 182.** Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998; 50: 276-283.
- 183.** Dötsch J, Nüsken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2755-2758.
- 184.** Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kiliç D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 274-277.
- 185.** Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-7012.
- 186.** Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
- 187.** Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039-1042.

188. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.
189. Demir B, Erel CT, Haberal A, Oztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 193-196.
190. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32: 150-153.
191. Aksoy H, Aksoy AN, Ozkan A, Polat H. Serum lipid profile, oxidative status, and paraoxonase 1 activity in hyperemesis gravidarum. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 105-109.
192. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Dökmeci F, Söylemez F. Serum concentrations of lipids and apolipoproteins in normal and hyperemetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15: 287-290.
193. Unsel N, Benian A, Erel CT. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 162-163.

6. ÖZGEÇMİŞ

07.08.1977 yılı Elazığ doğumluyum. İlk orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2002 yılında mezun oldum. Elazığ Sivrice Sağlık Ocağında bir yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. Askerlik hizmetimi İstanbul'da tamamladım. 2004 yılında İstanbul Siyami Ersek Kalp Hastanesinde Araştırma Görevlisi olarak bir yıl çalıştıktan sonra istifa edip 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım, halen aynı bölümde görev yapmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.