

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

**VAZOMOTOR SEMPTOMLARDA
GHRELİN, OBESTATİN VE HEAT SHOCK PROTEİN 70'İN
SERUM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Korcan SOYA GEÇ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

ELAZIĞ
2009

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Doç.Dr. Bilgin GÜRATES, Doç.Dr. Hüsnu ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e;

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Süleyman AYDIN'a,

Tezimin yazım aşamasında katkıları olan Uzm.Dr. Adem YAVUZ'a;

Beraber çalıştığım ebe, hemşire ve tüm hastane personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme;

Asistanlık eğitimim süresince her durumda yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, oğlum ve kızkardeşime;

ÖZET

Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki vazomotor semptomlar, endokrinolojik sistemde değişikliklere bağlanmakla birlikte patofizyolojisi henüz tam açığa kavuşturulamamıştır.

Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, premenopozal ve postmenopozal dönemde görülen ateş basması ile ghrelin, obestatin, ısı şok proteini 70 (HSP 70) lipid paneli, hormon profili arasındaki ilişkilerin saptanması ve reproduktif yaş grubu ile premenopozal, postmenopozal gruplar arasında ilgili parametrelerin karşılaştırılması; ısıya bağlı olarak ilgili parametrelerin değişimlerinin incelenmesidir.

Çalışmaya 30 postmenopozal, 30 premenopozal ve 30 sağlıklı kadın dahil edildi. Gruplardan pre ve postmenopozal olgular ise ayrıca aksiller ısılarına göre gruplandırıldı. Açıl, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70, gonadotropinler, östradiol ve lipidlerin serum düzeyleri ölçüldü.

Açıl, deaçil ghrelin, obestatin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). HSP 70 postmenopoz ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$). Gonadotropinler üç grupta istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$). Yüzde olarak hesaplandığında premenopozal ve postmenopozal grupta kontrol grubuna göre açıl (%6.3,%3.2), deaçil ghrelin (%1.5,%14.5), HSP 70 (%26.1,%17.5) azalırken, obestatin (%6.25) artmış olarak bulundu. Isı grupları kendi aralarında açıl, deaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 düzeyleri değişimi açısından % olarak karşılaştırıldığında, yüksek (37.3°C ve üstü) ve orta dereceli (36.9°C - 37.2°C) deneklerde normal dereceli (36.3°C - 36.8°C) olanlara göre açıl (%3.3,%1.6), deaçil ghrelin (%21.3,%0.9), HSP 70 (%36.7,%10.1) artarken, obestatin (%5.8,%0.1) azalmış olarak bulundu.

Sonuç olarak, hormon profillerindeki dalgalanmaların; biyoaktif peptidlerde istatistiksel anlamlı değişiklik gözlenmez iken ısı arttıkça HSP 70' in artmasının premenopozal ve postmenopozal dönemde görülen değişikliklere katkı yaptığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Menopoz, obestatin, ghrelin, ısı şok proteini 70.

ABSTRACT

The Investigation of Serum Ghrelin, Obestatin and Heat Shock Protein 70 Levels on the Vasomotor Symptoms.

Vasomotor symptoms in premenopausal and postmenopausal period are attributed to changes in endocrine systems but pathophysiology is not clear till now.

The purpose of this study is to diagnose the correlation between hot flushes and ghrelin, obestatin, heat shock protein 70 (HSP 70), lipid and hormone profile.

Second purpose is to compare these parameters between reproductive age and pre-postmenopausal groups.

Third purpose is to determine the changes in these parameters due to heat.

30 premenopausal, 30 postmenopausal and 30 healthy women are admitted to the study. Premenopausal and postmenopausal cases are grouped according to axillary temperature. Serum levels of acylated, desacylated ghrelin, obestatin, HSP70, gonadotropins, estradiol and lipids are measured.

No statistically significant difference is found between acylated, desacylated ghrelin, obestatin and levels between groups ($p>0.05$). Statistically significant difference is found HSP 70 levels between postmenopausal group and control group ($p<0.05$). Statistically significant difference is found between gonadotropin levels of the three groups ($p<0.05$). When calculation is made in percentage it is found that acylated (%6.3,%3.2), desacylated ghrelin (%1.5,%14.5), HSP 70 (%26.1,%17.5) is lowered, obestatin (%6.25) is increased in the pre-postmenopausal group when compared to control group. When heat groups are examined according to changes in percentage of acylated, desacylated ghrelin, obestatin and HSP 70 levels, it is found that acylated, desacylated ghrelin, HSP 70 is increased but obestatin is decreased in high degree (37.3°C and higher) and mid-degree(36.9°C– 37.2°C) group when compared to normal degree (36.3°C-36.8°C) group.

In conclusion, with an increase in heat level HSP 70 increases but no statistically significant change occurs in the level of bioactive peptides and we conclude that this is the reason of the observed changes in premenopausal and postmenopausal periods.

Key words: Menopause, ghrelin, heat shock protein 70

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. MENOPOZ	3
1.1.1. Tanımlar	3
1.1.2. Menopoz Tarihçesi	3
1.1.3. Menopoz Yaşı	5
1.1.4. Klimakteriumda Meydana Gelen Endokrinolojik Değişiklikler	5
1.1.5. Menopoz Semptomları	7
1.1.5.1. Vazomotor Semptomlar	8
1.1.5.1.1. Ateş Basmasının Fizyolojisi	9
1.1.5.1.1.1. Termal Hemostaz ve Ateş Basması	9
1.1.5.1.1.2. Termoregulator Disfonksiyon	10
1.1.5.1.1.3. Menopozla Bağlı Termoregulator Disfonksiyon	11
1.1.5.1.1.4. Endokrinoloji	13
1.1.5.1.1.4.1. Östrojenler	13
1.1.5.1.1.4.2. Gonodotropinler	15
1.1.5.1.1.4.3. Katekolaminler	15
1.1.5.1.2. Ateş Basmasının Ölçümü	16
1.1.5.1.2.1. Deri Isısı Ve Kan Akımı	16
1.1.5.1.2.2. Terleme ve Deri İletkenliği	17
1.1.5.1.2.3. Santral Vücut Isısı	17
1.1.5.1.2.4. Metabolik Hız	17
1.1.5.1.2.5. Kalp Hızı	17
1.2. GRELİN VE OBESİTİN	18
1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	18

1.2.2. Grelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı	19
1.2.3. Dolaşımdaki Grelin Gen Ürünü Peptidler	20
1.2.4. Grelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması	22
1.2.4.1 Grelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması	22
1.2.4.2. GHS'lar ve Grelininin Sinyal Yolları	22
1.2.4.3. Obestatin Reseptörü	23
1.2.5. Grelin Gen Ürünlerinin Etkileri	23
1.2.5.1. GH Sekresyonu	23
1.2.5.2. İştah ve Vucut Ağırlığı	24
1.2.5.3 Metabolizma	25
1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması	25
1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması	25
1.2.5.4. Grelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem	26
1.2.5.5. Grelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	28
1.2.5.6. Otonom Sinir Sistemi üzerine Etkisi	29
1.2.5.7. Isı üzerine etkisi	29
1.3. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HEAT SHOCK PROTEİN 70)	29
1.3.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı	29
1.3.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	30
1.3.3. Isı Şok Protein Ailesi Ve Fonksiyonları	31
1.3.3.1. Şaperon Fonksiyonu	31
1.3.3.2. Termotolerans	32
1.3.3.3. Protein İndirgenmesi	33
1.3.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	33
1.3.3.5. Antiapoptotik Etki	34
1.3.3.6. Isı Şok Proteinleri Ve İmmünite	34
1.3.3.7. Hüresel Stres Cevabı	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	38
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	39
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	39

2.4. İstatistiksel Değerlendirme	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
7. ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri	28
Tablo 2. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının demografik özellikleri	41
Tablo 3. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının hormon profilleri, HSP70 düzeyleri	42
Tablo 4. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının biyokimyasal parametreleri	43
Tablo 5. Isı gruplarının demografik özellikleri	44
Tablo 6. Isı gruplarının hormon profilleri VE HSP70 düzeyleri	45
Tablo 7. Isı gruplarının biyokimyasal parametreleri	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Isı şok protein ekspresyonu

30

KISALTMALAR LİSTESİ

AGRP:	İştah Etkili Protein
ARC:	Arkuat nukleus
ATP:	Adenozin Trifosfat
ATPaz:	Adenozin Trifosfataz
BKO:	Bel Kalça Çevresi Oranı
DAG:	Diacilgliserol
ER:	Endoplazmik Retikulum
E2:	Östradiol
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
GH:	Büyüme Hormonu
Grp 75:	Mitokondrial Glukoz ile Regüle Olan Protein 75
Grp78/BiP:	Mitokondrial glukoz ile regüle olan protein 78/BiP
GnRH:	Gonadotropin Serbestleştirici Homon
GHS-R:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GHS-R1a:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü 1a
HSP:	Isı Şok Proteinleri
Hsc:	Heat Shock Soydaş Proteini
HSE:	Isı Şok Elementi
HSF:	Isı Şok Faktörü
HSP-PC:	HSP-Peptid Kompleksi
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ICAM-1:	İntersellüler Adezyon Molekül
IP3:	İnozitol Trifosfat
IL 1:	İnterlökin 1
IL 8:	İnterlökin 8
kDa:	Kilodalton
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH:	Lüteinizan Hormon
NE:	Norepinefrin
MHPG:	3-methoxy-4-hidroxyphenylglycol
NPY:	Noropeptid-Y

PRL:	Prolaktin
POA:	Preoptik Alan
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SRE:	Serum Cevap Elementi
SSRIs:	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
SNRIs:	Serotonin- Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TLR:	Toll-like Reseptörler
TRL:	Trigliseridden Zengin Lipoproteinler
TGF beta:	Transforming Growth Faktör beta
TNF alfa:	Tümör nekroz Faktör alfa
UPR:	Katlanmamış Protein Cevabı
VCAM-1:	Vasküler Cell Adezyon Molekülü 1
VHDL:	Çok Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VMA:	Vanil Mandalik Asit
VMS:	Vazomotor Semptom
5HT:	Serotonin

1.GİRİŞ

Geçen yüz yılda tıp alanında, halk sağlığında ve insanların refah düzeyinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak kadınların yaşam beklentileri de artmıştır. Günümüzün kadını, ömrünün yaklaşık olarak 1/3'ünü klimakteryum ve sonrası dönemde geçirmektedir. Bu bakımdan, bu döneme ait sağlık sorunları giderek büyük önem kazanmaktadır. Ortalama ömrün uzaması ve postmenopozal dönemi yaşayan kadın popülasyonunun artmasıyla menopoza bağlı yakınmaların fizyopatolojisi giderek daha önem kazanmaktadır.

Menopoz, kadında over aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Klimakteryum süreci içerisinde bir nokta olarak kabul edilir ve menopoz tanısı, ortaya çıkışından 1 yıl sonra konur. Menopoz, belli bir anda gerçekleşmekle birlikte; yıllar öncesinden başlayan çeşitli fizyolojik değişiklikleri kapsayan bir süreçtir. Bu dönem, kendine özgü bir dizi şikayetlerin yanı sıra; uzun dönemde ciddi hastalıklara neden olabilecek patolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Bu süreçte kadınların yaklaşık % 70-80'inde östrojen yetmezliği, semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkarken, kadına postmenopozal dönemde ağır morbidite ve mortalite yükleyen kardiovasküler hastalıklar ve osteoporozla ilgili patolojiler ise geç dönemde ortaya çıkmaktadır (1-3).

Menopoz döneminde biyolojik değişikliklere ek olarak psikolojik ve sosyal sorunlar da ortaya çıkar. Bu semptomların ortaya çıkmasına neden olan biyolojik değişimler kimi hormonların artmasına (FSH, LH), kimi hormonların azalmasına (östradiol) bağlıdır (4,5).

Son yıllarda endokrin sisteme ait birçok biyoaktif yapıda doku hormonları keşif edilmiştir. Ghrelin hormonu bunlardan biri olup, 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin mide fundusunun X/A hücrelerinden sentezlendiği bulunmuştur (6). İnsanlarda ise başlıca mide fundusunun P/D₁ hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Daha sonra bu hormonun böbrekler, tükürük bezi, uterus, overler dahil birçok organ tarafından retildiği bulunmuştur (7-10). Lipopeptid yapıdaki bu hormon 28 aminoasit içermekte olup N-terminal ucundaki üçüncü serin aminoasidine sekiz karbonlu yağ asidi bağlıdır. Yağ asidi bağlı ise bu hormona açile

ghrelin denmektedir. Eğer hormondan yağ asidi ayrılırsa deaçile ghrelin olarak adlandırılmaktadır. Bu hormon, dolaşımda HDL ve VHDL ile taşınmaktadır (11). Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak keşfedilmesinden sonra; büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin (PRL) salınımını, iştahı, gastrik asit sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve hücre proliferasyonunu arttırması, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olması, insanlarda arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürmesi gibi değişik sistemler üzerine olan birçok etkisi tanımlanmıştır. Patofizyolojik durumlarda hormon salınımı değişmektedir. Hormon salınımının vücut ısısı değişimleri ile değiştiiği rapor edilmiştir. Endokrin sistemin başka bir yeni üyesi olan obestatin, 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır (12). İlk bulgular ghreline zıt etki ettiği yönünde ise de daha sonraki çalışmalarla bu ilk gözlem teyit edilememiştir. Mevcut bilgiler sıcak basmaları ve gece terlemeleri ile ghrelin ve obestatin hormon konsantrasyonları arasında bir ilişki olabilir mi sorusunu akla getirmektedir.

Bilindiği gibi menopozun en önemli semptomlarından biri ateş basmalarıdır. Vücut ısısı değişimlerinden etkilenen en önemli protein ısı şok proteini olup, 1962'de Ritossa tarafından keşfedilmiştir. Isı Şok Proteinleri (HSP); iske mi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum artması, etanol, aminoasid ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir (13,14). Özellikle Isı Şok Proteinleri 70 (HSP 70) ve HSP 27'nin yüksek ısı, iske mi, oksidatif stres ve antikanser ilaçlarla uyarıldığı izlenmektedir (13).

Ateş basmasının fizyolojisi ve biyokimyası henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır. Tüm bu verilen bilgiler bir arada düşünöldüğünde bu çalışmada, ateş basması anında premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile reproduktif yaş grubundaki kadınlarda ghrelin, obestatin ve ısı şok proteini 70'in serum düzeylerinin karşılaştırılması, lipid parametreleri ile ilişkisinin araştırılması ve ayrıca ateş düzeyi ile ghrelin, obestatin ve HSP-70'in serum düzeyleri arasındaki ilişki ya da ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. MENOPOZ

1.1.1. Tanımlar:

Menopoz; men (ay) ve pausis (kesilme) kelimelerinden türemiş eski Yunanca kökenli bir terim olup; fonksiyon gören over foliküllerinin tükenmesi sonucu adet kanamasının kalıcı olarak kesilmesidir. Ancak on iki aylık amenore periyodundan sonra retrospektif olarak kesin tanısı konabilir (2).

Dünya Sağlık Örgütü, menopozu "Ovaryen foliküler aktivitenin kaybından sonra mensturasyonun kalıcı olarak sona ermesi" olarak tanımlanmaktadır (15).

Klimakteryum; daha eski, daha genel ve daha az kesinliği olan, Yunanca merdiven basamağı anlamına gelen, hayatın reproduktif dönemi ile postmenopozal yaşlılık dönemi arasında yer alan süreyi kapsayan bir terimdir. Menopoz, klimakteryumda bir nokta olmasına karşın; kadın hayatında önemli bir kilometre taşıdır. Klimakteryum 40-45 yaşlar arası başlar ve ihtiyarlık döneminin başlangıcı olan 65 yaşa kadar devam eder; perimenopozal geçiş yılları, menopoz ve postmenopozal yılları kapsar.

İlk menopoz semptomlarının başlamasından itibaren mensesin kesildiği dönemi içine alan menopoz öncesi yıllar, perimenopozal geçiş yılları olarak adlandırılır ve bu dönemin en belirgin özelliği, menstrual siklustaki düzensizliktir.

Menopoz ile başlayıp 65 yaşına kadar süren evre ise postmenopozal evre olarak tanımlanır (2). Menopoz bulgularının başlaması ile başlayan ve menopozdan sonraki bir yıllık süreyi kapsayan dönem perimenopoz olarak adlandırılır. Yaşı ne olursa olsun adet görmekte olan kadının overleri herhangi bir nedenle çıkarılırsa cerrahi menopoz; 40 yaşın altında ortaya çıkarsa prematür (erken) menopoz olarak tanımlanır (16).

1.1.2. Menopoz Tarihçesi:

Yazılı tarih öncesinde birçok fiziksel ve mental durum menopoza bağlanmıştır. Menopozla ilgili ilk yazılı bilgilere M.Ö. 322 yılında Aristote'nun Historia Animalium adlı eserinde rastlanmaktadır. Aristote, bu eserinde 50 yaş civarında adet görmenin bittiğini belirtmektedir. Dönemin diğer önemli isimlerinden Hipokrat'ın da bu bilgileri doğrular nitelikteki yazılı eserleri bulunmaktadır (17). Orta çağ döneminde menopoz; ahlaki, psikolojik ve fizyolojik tanımlamalarda bir

“eksiklik” olarak ifade edilmiştir. 18. ve 19. yüzyıllara ait tıbbi kanıtlar incelendiğinde menopozun, kadını duygusal olarak kararsız ve fizyolojik olarak hassas bir konuma soktuğu gözlenmektedir (18-20).

Klinik anlamda menopoz ilk kez 1816'da Fransız jinekolog De Gardenné tarafından "La Menespausie" diye adlandırılmış ve Fransız Hastalığı olarak kabul edilmiştir (21). Bu dönemde kadının fiziksel ve mental durumu menopoza bağlanmış; ancak yapılan açıklamaların çoğu, bilimsel verilerden yoksun yanlış açıklamalar olarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşımı ifade eden 1887 yılına ait bir açıklamada “çalışma yeteneklerini kaybeden overlerin uyarıcı hale geçtiği” hipotezi kabul görmektedir. Abdominal ganglionlar yardımıyla beyine ulaşan uyarı, beyinde düzensizliklere yol açmakta ve bu durum, kadının ileri derecede sınırlı olmasına ve karakterinde bir takım değişikliklere neden olmaktadır denmiştir (2,18).

Alman cerrah Paul Bruns (1882), el bileği kırıklarının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü gözlemlemiş ve bunu o zamanlar moda olan uzun etek boylarına bağlı düşmelere bağlamıştır. Ressam James McNeal Whistler (1872), annesinin portresinde osteoporozun yaygın bir bulgusu olan ve dönemin beyaz, zengin yaşlı kadınlarına özgü olduğu düşünülen kifoza ölümsüzleştirmiştir. Menopozlu kadınlarda izlenen bu tespitler, 19 yy. hekimlerini overle ilgili menopoz sonrası hastalıkların insidansındaki artışı açıklamaya yönelik çalışmalara yöneltmiştir (18,19).

Cinsiyet endokrinolojisi teorisi, 20 yy. başlarında gelişmeye başlamış ve menopoza hormonal fonksiyon terimleri ile yeni bir açıklama getirmiştir. Hormonlar kadınlığın ve erkekliğin tanımlayıcı özelliği olarak kabul edilmiştir (18). Robert Wilson, 1960'lı yıllarda menopozun bir hormon eksikliği olarak tanımlanması ve pratikte kabul görmesi bakımından anahtar kişi olarak görülmektedir. Wilson, kadınların menopoz sonrası fizyolojik ve psikolojik olarak risk altındaki durumlarını incelemiş ve menopozda hormon tedavisi kullanımının gerekliliğini savunmuştur (18,22).

Bugün modern anlamda menopoz, kadın yaşamının cinsel olgunluk döneminin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasındaki klimakteryumda son menstruasyonun görüldüğü bir nokta olarak kabul edilmektedir (23). Menopoz, overlerin foliküler aktivitesinin kaybı sonucu; üretkenliğini kaybeden kadının

sağlığının kişisel, sosyal, biyolojik ve kültürel faktörlerle birlikte etkilendiği karmaşık bir geçiş dönemidir (24-26).

1.1.3. Menopoz Yaşı:

Menopozun ortalama başlangıç yaşını belirlemek zordur. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalar, menopozun ortalama olarak 50 ile 52 yaş aralığında olduğunu göstermiştir (27). Kadınların %95'inde menopoz, 44 ile 56 yaşları arasında gerçekleşmektedir (28). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Türk kadınının menopoza girme yaşının 46-49 yaş arasında olduğu belirtilmektedir (1,29-31). Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, menopoz yaşı 46,7 olarak tespit edilmiştir (32,33).

Yapılan çalışmalarda, menarş ve menopoz yaşları arasında ilişki bulunamamıştır. Ev kadınları ve kırsal kesim kadınlarının, işçi ve diğer meslek grubu kadınlara göre menopoza bir yıl daha geç girdiği; bekar kadınlarda menopozun evli kadınlara göre daha erken başladığı; sigara bağımlılarının 1.5 yıl kadar daha önce menopoza girdiği, son gebelik yaşının menopoz yaşının yüksekliği ile bağlantılı olduğu, kötü beslenme ile erken menopoz arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüş; alkol tüketimi ve obesitenin geç menopoza neden olabileceği belirtilmiştir (2,34-36).

Erken menopozun başlaması; sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik seviye ile ilişkili bulunmuşken; geç menopozun ise parite sayısı ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (37). Kadınların yaklaşık %1'inde menopozun 40 yaşından önce başladığı gözlenmektedir (38). Uluslararası Kadın Sağlığı çalışmasında da bu oran %1.1 olarak saptanmıştır.

1.1.4. Klimakteriumda Meydana Gelen Endokrinolojik Değişiklikler:

Menarşı takiben ilk 5-7 yıl diğerlerine göre daha uzun olan sikluslar, zamanla kısalarak düzenli hale gelir; 40 yaşlarında sikluslar tekrar uzamaya başlar. Anovuluar siklusun en yüksek görüldüğü dönem 20 yaş altı ve 40 yaş üstüdür (2). İdeal olan 28 günlük sikluslar, reproduktif dönem siklusların yaklaşık %15'inde görülmektedir. Çoğu kadının 24 ile 35 gün süren siklusu vardır. Kadınların en az

%20'si düzensiz sıklusa sahiptir. Kırklı yaşlarda, menopoz öncesi 2-8 yılda, kadınlarda anovulasyon meydana gelmekte ve sikluslar uzamaktadır. Foliküler faz siklus uzunluğunun ana belirleyicisidir. Kadınlarda hızlanan foliküler azalma ve fertilitede düşme, 37-38 yaşlarda başlar ve menopoz bunu takip eden yaklaşık 13 yıl sonra (ortalama 51 yaş) meydana gelmektedir. Menopoz, yaşa bakılmaksızın folikül sayısı eşik değeri olan 1000'in altına düşünce olmaktadır (2).

Premenopozal geçiş döneminde, foliküler stimulan hormon (FSH) seviyelerinde artma, inhibin seviyelerinde azalma, östradiol seviyelerinde hafif yükselme olmakta, luteinizan hormon (LH) seviyeleri normal kalmaktadır (4,5). Östradiol seviyeleri, premenopozal dönemde dereceli olarak azalmaz. Foliküler büyüme ve gelişmenin kesilmesinden önceki bir yıla kadar normal sınırlarda, hatta hafif yükselmiş olarak bulunmaktadır. Aslında artmış olan FSH salınımına folikül cevabının artması nedeniyle perimenopozal geçiş döneminde daha yüksek östrojen seviyeleri mevcuttur. Perimenopozal geçiş süresince ovaryan foliküller, son folikül tükeninceye kadar hızlanmış şekilde kaybolurlar. FSH'da gerçek bir artış, inhibinde azalma olur. FSH'daki artış yaşanan folikülün kalite ve kapasitesindeki azalmayı yansıtır. İnhibindeki azalma, FSH salınımı üzerine negatif feedback etkinin değiştiğini gösterir. İnhibin A luteal faz seviyeleri, İnhibin B foliküler faz seviyeleri yaş ile azalır ve bu azalma, FSH'da yükselme olmadan önce ortaya çıkar. FSH'daki artışın inhibin B'deki azalma ile korele olduğu, cevap olarak östradiol seviyesinde hafif bir artışın olduğu gösterilmiştir. Folikül sayısının azalması, yaşlı foliküllerin fonksiyonel kapasitesinin azalması ya da her ikisinin sonucu olarak, inhibin üretimi azalır (2).

FSH seviyesinin artışı ile foliküler faz kısalmır; siklus başında ilerlemiş foliküler gelişim ve dominant folikülün erken seçilmesi sonucunda östradiol seviyeleri erken olarak artmaktadır (2). Menopozla girmeden önceki 8-10 yıl içinde ortalama siklus uzunluğu ve değişkenliği artar ve ovulasyon regülasyonu bozulur, sıklığı azalır. Menstrual siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişim, ilerleyici foliküler azalma sonucu oluşmaktadır (2,39,40).

Menopozdan kısa bir süre sonra over foliküllerinin kalmadığı söylenebilir. Menopozdan 1 ile 3 yıl sonra maksimum seviyeye ulaşacak şekilde FSH'da 10-20 kat, LH'da 3 kat artış meydana gelir (2,41). FSH yüksekliği LH'dan daha fazladır; çünkü LH'un yarılanma ömrü kısadır. (LH'un yarılanma ömrü 20 dakika iken;

FSH'ın yarılanma ömrü 3-4 saattir) ve LH üzerinde inhibin gibi spesifik bir negatif feedback yapıcı bir peptid yoktur. Postmenopozal over, esas olarak androstenedion ve testosteron salgılar; menopoz sonrası belirgin olarak değişen androjen/östrojen oranı nedeniyle hafif hirsutizm meydana gelir. Androstenedionun çoğu adrenal kaynaklıdır. Overlerde testosteron üretimi, artmış gonadotropin düzeyinin ovaryan stromaya olan etkisiyle artmıştır. Ancak testosteronun primer kaynağı olan androstenediondan periferik dönüşüm azaldığından dolaşımdaki total testosteron düzeyleri azalır. Postmenopozal dolaşımdaki östradiol düzeyleri 10-20 pg/mL dir ve temel kaynağı östron ve androstenedionun periferik dönüşümüdür. Androstenedionun periferik dönüşümü, vücut ağırlığı ile direk ilişkilidir. Vücut ağırlığı arttıkça periferik aromatisasyon artar. Ayrıca obezite ile dolaşımdaki seks hormon bağlayıcı globülin sentezi de artar; ortaya çıkan serbest androjen artışı bu duruma katkıda bulunur. Postmenopozal dolaşımdaki estron düzeyleri, estradiolden daha yüksektir ve yaklaşık 30-70 pg/ml'dir. Östrojen düşüşü ile androjen/östrojen oranı azalmıştır. Buna bağlı postmenopozal orta düzeyde hirsutizm tablosu gelişir (2). Birçok kadında over siklusunda görülen değişimlerden önce hipofiz gonadotropinlerinin artışı gözlenir. Diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarında ise menopozla birlikte değişim gözlenmez (42).

1.1.5. Menopoz Semptomları:

Menopoz, normal fizyolojik bir durum olmakla birlikte değişik semptomların görüldüğü bir tablo olarak karşımıza çıkar. Semptomlar, her ne kadar menopozdan hemen önce veya sonraki ilk bir yılda daha belirgin olsa da; şiddeti, zamanı ve sıklığı değişebilir (43,44).

Menopozdaki değişiklikler üç ana grupta toplanmıştır:

1- Biyolojik (östrojen azlığına bağlı) değişiklik ya da semptomlar olan vazomotor semptomlar (sıcak basmaları, gece terlemeleri), endokrin ve metabolik değişiklikler (deri- meme atrofisi, osteoporoz, senil vajinit, dispareni, sık idrara çıkma, hirsutizm)

2- Psikolojik semptom ya da bulgular (depresyon, irritabilite, duygu durum değişiklikleri, uyku bozuklukları, kaygı)

3- Sosyal sorunlar (aile içi zorlamalar, çekiciliğin azaldığı düşüncesi, aile dışı zorlamalar, çevrenin kültürel tutumu) (45).

Klimakterik semptomlar, ayrıca erken dönemde ortaya çıkan akut geçici semptomlar ve geç dönemde ortaya çıkan kalıcı semptomlar olarak sınıflandırılabilir.

A) Akut geçici semptomlar

1- Vazomotor semptomlar

2- Nöropsikolojik semptomlar

B) Kalıcı bulgular

1- Reprodüktif sistem

2- Deri

3- Kemik

4- Kardiyovasküler sistemde, görülen bulgular.

1.1.5.1. Vazomotor Semptomlar:

Vazomotor semptomlar, klimakteriyumun ana bulgusudur ve postmenopozal kadınların çoğunda bulunur. Ateş basması terimi; baş, boyun ve göğüs derisinin ani kızarması ile beraber yoğun olarak vücut sıcaklığının artması hissini ve yoğun terleme ile bitmesini tanımlar. Ateş basması, geceleri daha sık ve ciddidir. Kadınların yaklaşık %40'ı, sıcak basması başlayacağını hissederler. Ilımlı ateş basması, geçici ısınma hissi olarak görülürken; ağır semptomlar, sıcaklık hissi, yüz, baş, boyun, göğüste, nadiren alt vücutta terleme, kızarıklık ve anksiyete olarak tarif edilir. Ateş basması epizodları ile bağımlı diğer semptomlar, baş ve göğüste basınç hissi, anksiyete, mide bulantısı, kalp hızı ve solunum değişikliklerini içerir. Gece terlemeleri, uyku boyunca ağır terleme ile meydana gelen ve uykuda bozulmaya sebep olan vasomotor semptomdur. Bir çalışmada, semptomatik kadınların yarısından çoğunda ateş basmasını, ürperme ve titremenin takip ettiği gösterilmiştir (46).

Çeşitli çalışmalarda, premenopozal kadınların %40'ı ve menopozal kadınların %85'i vasomotor şikayetleri rapor etmektedir (2,46). Doğal menopozlu kadınlarda prevalansı USA'da %68-%82, İsveç'te %60, Avustralya'da %62 (40) olarak rapor edilmiştir. Ateş basması premenopozda görülse de esas olarak postmenopozun major semptomudur. Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışması'nda premenopozal periyotta ateş basması oranı %10; menopozdan hemen sonra bu oran %50 olarak saptanmıştır

(2). Ooforektomi yapılan kadınlar arasında ateş basması sıklığı yaklaşık olarak %90'dır. Feldman Et Al., çalışmalarında kadınların %64'ünün sıcak basmasını 1-5 yıl hissettiklerini bulmuşlar, semptomatik periyodu ortalama 4 yıl olarak raporlamışlardır (40).

Semptomlar, perimenopozal periyotta başlar ve postmenopozda devam eder. Sıklığı ve şiddeti kadınlar arasında ve kadının yaşam periodu içerisinde farklılıklar gösterir. Ateş basması episodları 1-5 dakika sürer, kadınların az bir kısmında 15 dakika sürdüğü bildirilir (46). Ilık ortamda, sıcak ortama göre ateş basmaları daha seyrek, daha hafif, zaman olarak daha kısa olur. ABD'de zenci ve beyaz kadınlarda yapılan bir çalışmada vazomotor semptomların prevalansı açısından fark tespit edilmemiştir. Premenopozal dönem boyunca sigara içen zayıf kadınlar ile sigara içmeyen şişman kadınlarda vasomotor semptom sıklığı ve şiddeti benzerdir (2). Ateş basması ile sosyoekonomik durum, yaş, parite, menarş yaşı, menopoz yaşı, gebelik sayısı arasında anlamlı birliktelik bulunamamıştır (2,46). Kültürel faktörler, ateş basması şikayetini etkilemektedir. Japon kadınların %80' inden fazlasında ateş basması görülmemektedir. Bu durum, Japonların diyetinde bulunan yüksek orandaki fitoöstrojenlerden kaynaklanabilir. Zeytinyağının bol kullanıldığı bazı Yunan Adalarında, Endonezya ve Meksika'da ateş basması çok az görülmektedir (40). Şişman kadınlar, muhtemelen fazla yağın daha yüksek vücut ısısı yaratması nedeniyle sıcak basmasından daha fazla şikayet etmektedir (2).

1.1.5.1.1. Ateş Basmasının Fizyolojisi:

Ateş basmasının fizyolojisi anlaşılamamıştır. Hormon replasman tedavisi ateş basması ve gece terlemeleri için standart olmuştur; ancak vazomotor semptomlar için etkili ve güvenli nonhormonal tedavilere ihtiyaç vardır (46).

Bu ihtiyaç nedeniyle vazomotor semptomların ana fizyopatolojisi, potansiyel yolaklar, mekanizmalar ve ısı regülasyonu ile ilgili mekanizmaların anlaşılması gerekir.

1.1.5.1.1.1. Termal Hemostaz ve Ateş Basması:

Vücut ısısı regülasyonu, iç ve dış ortam arasında denge için dinamik bir süreçtir. Termoregulator sistem, çevre ısısına bakılmaksızın organ fonksiyonu ve

bütünlüğü için santral vücut ısısını spesifik sınırlar içerisinde tutar. Santral vücut ısısı optimal sınırın altına düştüğü zaman vücut ısısını korumak ve iç ısıyı yükseltmek için periferik vasokonstriksiyon ve titreme başlar. Optimal sınır aşıldığı zaman, ısı kaybı için periferik vasodilatasyon ve terleme tetiklenir. Isı kaybını tetikleyen üst terleme eşiği ile ısı korunmasını tetikleyen alt terleme eşiği arasındaki alan, termonötral zonu tanımlar. Termonötral zon, sirkadyen ritimde değişerek santral vücut ısısını belirli limitlerde sürdürür (46).

Vücut ısısı, nöroendokrin, otonomik, somatomotor cevaplar arasındaki karışık mekanizmalarla düzenlenir. Isı devresi, üç major iletişim merkezi arasında çift yönlü bildirim döngüsüdür. Termoregulator fonksiyonun üç önemli komponenti: santral vücut ısısı hakkında bilgi sağlayan afferent termosensitif yollar, santral sinir sistemindeki merkezler, termoregulator cevapların kontrolünde efferent sinyalleri kabul eden periferik damarlardır. Beyinde hipotalamus, özellikle ön hipotalamus/preoptik alan santral sinir sistemi, termoregülasyon merkezi olarak kabul edilir (46).

Santral vücut ısısı regülasyonunun ana mekanizması deri ve subkutan alana doğru olan kan akımının değişmesi ve terlemedir. Periferik damarlar vasodilatasyon ve vasokonstriksiyon cevaplarının her ikisinin kontrolü için sempatik input alırlar. Bu nedenle santral vücut ısısı, önceden belirlenen limitlerin üzerine çıktığı zaman periferik vasodilatasyon tetiklenir; sonuç olarak periferik damarlarda kan akımı artar. Tersine ısı önceden belirlenen sınırların altına düştüğü zaman, periferik damarlardaki kan akımında azalma meydana gelir, ısı kaybı azalır (46). Aşırı ısı kaybını önlemek için, ateş basması ve gece terleme periyotlarını ürperme ve titreme takip edebilir.

Termoregülasyon mekanizmasının birçok seviyesi, santral ve periferik katekolinerjik ve/veya serotoninergik kontrol altındadır. Vazomotor kontrolün periferik vasodilatasyon ve vasokonstriksiyon ile düzenlenmesi, serotoninergik ve noradrenergik inputlarla olur (46).

1.1.5.1.1.2. Termoregulator Disfonksiyon

Termoregulator disfonksiyon, beyin, santral vücut ısısı ve periferik damarlar arasındaki kompleks sinyallerde bir ve ya daha fazla seviyede kesinti sonucu oluşur. Hastalık durumları, ilaçla indüklenen durumlar, gonadal hormon değişimleri sebep

olabilir. Santral sinir sisteminde özellikle hipotalamusta hastalık ya da yaralanma nedeniyle oluşan hasarlar ısı homeostazını bozabilir.

Termoregulator disfonksiyonda yaygın kabul edilen örnek, menopoz ilişkili vazomotor semptomlardır. Menopozal olmayan bazı hastalarda da dolaşımdaki hormon seviyelerinin değişimine ya da östrojen reseptörlerine spesifik ilaç etkilerine bağlı olarak vazomotor semptomlar görülebilir (46). Örneğin; meme kanserinde kullanılan kemoterapotik ajanlar nedeniyle oluşan prematür ovaryan yetmezliğe bağlı oluşan ani hormon değişimleri sonucu, vazomotor semptomlar meydana gelebilir. Bu kadınlar, kanser tedavisi için tamoksifen ya da aromataz inhibitörleri gibi bir antiöstrojenik ajan kullanmışlardır. Ateş basması, prostat kanseri tedavisi için androjen ablasyon tedavisi yapılan erkeklerde de görülür (46,47).

1.1.5.1.1.3. Menopoza Bağlı Termoregulator Disfonksiyon

Menopozdan yıllar önce over fonksiyonlarında azalma meydana gelir ve östrojen seviyelerinde dalgalanmalar oluşur (46-49). Çeşitli çalışmalarda, perimenopozal östradiol seviyelerinde ve salgılanma paternlerinde ani artış ve azalma şeklinde olan değişik varyasyonlar tanımlanmıştır (2). Bu östrojen insitabilitesinin, menopozal şikayetlerin fiziksel (VMS, uyku bozuklukları, ürogenital semptomlar), psikolojik (irritabilite, depresif semptomlar, düşük libido) ve somatik semptomları içeren menopozal şikayetlerin çeşitliliğine katkıda bulunduğu düşünülür (46).

Vazomotor semptomların patofizyolojisinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemektedir; sadece öne sürülen hipotezler mevcuttur.

Ateş basması etyopatogenezi hakkında hipotezler:

1- Vücutta, önceden belirlenen geçerli ısı limitlerinde değişiklik olması sonucu termonötral zonda daralma meydana gelir. Isı ayar noktasının düşürülmesi sonucunda otonom sistem, santral ısıyı yükselmiş olarak algılar ve vasodilatasyon mekanizması başlar, kan akımı artar. Terlemeyle birlikte ısı kaybı olur, merkez ısı düşer. Ancak seks steroidlerinin ısı ayar noktasını nasıl düşürdüğü bilinmemektedir; düşürdüğü varsayılmaktadır (50-53). Isı çalışmaları, santral vücut ısısında çok az artışın VMS'lu menopozal kadınlarda terleme ve vasodilatasyonu aşırı tetiklediğini göstermiştir (40).

2- LH yükselmesinin ateş basmalarında etkili olduğu düşünülür. Ateş basmaları ile geçici LH yükselmesi olur. Hasta, subjektif olarak ateş basmasının başladığını hisseder; bu önseziyi tüm vücut yüzeyinde ölçülebilir bir sıcaklık artışı takip eder, deri iletiminde değişiklikler olur ve ısı düşer. LH yükselmesi ile beyindeki sıcaklık değişimi ilişkisi anlaşılamamıştır. Ancak bu tek başına etkili değildir. Hipofizektomi geçiren ya da LH salınımı baskılananlarda ateş basması semptomunun görülmemesi, mekanizmanın direkt LH salınımına bağlı olmadığını göstermektedir (53,54).

3- GnRH sekresyonunun artması ile ateş basmasının direkt ilişkisi olduğu öne sürülmüştür; ancak GnRH çıkışı bloke edildiğinde ateş basmasının devam ettiği saptanmıştır (54,55). Düşük doz seks steroidlerinin hipotalamik bölgede termoregulator merkeze yakın olan preoptik alanda yerleşen GnRH nöronlarını uyandırarak; termoregülasyondan sorumlu nöronları da uyarması ile açıklanmaktadır (46).

4- Seks steroidlerinin santral nörotransmitterlere etkisi sonucu ateş basmalarının oluştuğu düşünülmektedir. Seks steroidlerinin noradrenalin, dopamin, serotonin, endorfin üzerine etki ederek vazomotor semptomlara neden olduğu ileri sürülmüştür (46,53-56). Antikolinergik ilaçlar, klonidin, gabapentin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRIs), serotonin- noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRIs), VMS'larda kullanılmış ve etkileri gösterilmiştir (46,57). Bu bileşiklerle oluşan etki, beyindeki nörokimyasal imbalansın termoregulator disfonksiyonun altında yatan neden olduğunu desteklemektedir.

5- Östrojen ve progesteron çekilmesinin vazomotor semptomlarda etkili olduğu düşünülmektedir. HRT ile semptomların gerilemesi bunun kanıtıdır. Ateş basmalarının ooforektomi sonrası hemen başlaması, östrojen eksikliği ile ateş basmaları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak ateş basmalarının olabilmesi için östrojene maruz kalınır; sonra östrojen eksikliğinin olması gerekmektedir. Primer hipogonadizmi kadınlarda ancak östrojen verilmesi, sonrasında östrojenin azalması ile vazomotor semptomlar görülür (2). Progesteron desteği ile de vazomotor semptomlar azalmaktadır; ancak östrojenler kadar etkin değildirler.

6- Periferik damar sisteminin çabuk yanıt verdiği düşünülür. Deri dolaşımındaki termoregulator kontroldeki lokal ve refleks bozukluklar ısı kontrol

mekanizmasında disfonksiyona neden olabilir. VMS'lar, vücut boşluğundan gönderilen ısı, çok yüksek ve düşürülmeye ihtiyacı var sinyaline damar sistemi cevaplarında gecikmeden dolayı ortaya çıkabilir. Östrojen ve progesteronun ikisi birden deri kan akımının kontrolüne etki ediyor görülür. Östrojen seviyelerinde perimenopoz süresince dalgalanmalar meydana gelir, bu da kutanöz vasodilatasyon için eşiği düşürerek vasküler cevabı etkileyebilir. Postmenopozal period boyunca düşük östrojen seviyeleri, kan damarlarında elastisitenin azalmasına katkıda bulunabilir (46).

1.1.5.1.1.4. Endokrinoloji

1.1.5.1.1.4.1. Östrojenler

Ateş basmasının doğal ya da cerrahi menopozu takiben oluşması, östrojendeki azalmanın vazomotor semptomların başlamasında rolü olduğunu düşündürür. Ancak östrojenler ateş basması için tek faktör değildir; çünkü plazma, idrar ve vajinal östrojen seviyeleri ile ateş basması arasında ilişki yoktur (40,46). Unkonjuge plazma östrojen seviyelerinde semptomatik ve asemptomatik kadınlar arasında fark bulunamamıştır. Östrojenler, SSS'de çok sayıda nöronal devrenin fonksiyon ve yapısını düzenleyen etkili nöromodulatörlerdir. Yaşam boyunca kadın beyni, östrojen seviyelerinin değişimine adapte olup cevap vermelidir. Kadınlar, menstruel sıklusa bağlı hormonal dalgalanmalara cevap verebilme kapasitesine ve esnekliğine sahiptirler. Reprodüktif yıllar boyunca kadın beyni ovulatuvar olaylara bağlı senkronize ve siklik değişimlere adaptasyon mekanizmaları geliştirir. Menopozal geçiş süresince sikluslar asenkronize olur, ovaryan hormon seviyelerinde dalgalanmalar olur. Bu da nöronal cevap verme yeteneğinde daha fazla esneklik gerektirir (40,46). Menopozdan sonra kadın beyni, ovaryan hormonların siklik düzeninin olmayışına adapte olmalı ve homeostazisi sürdürmek için normal beyin fonksiyonunda yeni sınırlar belirlemelidir. Nöronal fonksiyonlarda yeni sınırları belirleme ve cevap oluşturmada yetersizlik sonucunda termoregulator disfonksiyon meydana gelebilir. Östrojenlerin; nöron membran akım patenlerinde direkt değiştirmeye ek olarak hücre sinyal yollarının çok sayıda bileşeninin up ve ya downregulasyonunda, nörotransmitterlerin membran reseptör protein, ileticiler ve enzimleri içeren karmaşık sentez ve yıkımlarında, gen ekspresyonunun kontrolünde

rolleri gösterilmiştir (40,46,58). Gonadal hormonlarda meydana gelen dalgalanma ve azalmaların, östrojenler tarafından düzenlenen nöronal sistemleri etkilediğine inanılır. Hipotalamustaki östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu gonadal hormonlardaki değişikliklerden etkilenir. Hipotalamusun, termik bilginin bütünleşmesi ve termoregulator yanıtın kontrolü için anahtar bölge olduğu düşünülür. Hormon düzeylerinin azalması, 5HT, NE gibi ısı regülasyonunda karışık rol oynayan anahtar nörotransmitterlerde değişikliğe sebep olarak nöronal fonksiyonları etkileyebilir (40,46).

Östrojenler, termoregulator yolağın herhangi bir seviyesini ayarlayabilir. Östrojen, POA'da nörotransmitter sistemin aktivitesini regüle edebilir (46). Menopozal geçiş süresince bu alanlar östrojene cevap verir ve POA'nın yapı ve fonksiyonları, östrojen seviyesindeki değişimlerden etkilenir. Östrojenin beyin ve periferde ısı regülasyonunun sürdürülmesinde rolü olduğuna inanılan serotoninerjik ve noradrenerjik sistemin nöromodulatorü olduğu in vivo ve in vitro preklinik çalışmalarla desteklenmektedir (46). Östrojenler; üretim, salınım, geri dönüşüm/eliminasyon ve reseptör aktivitelerini değiştirerek serotoninerjik ve adrenerjik sistemin her ikisini de regüle edebilir (46,59). Hayvan modellerinde östrojen seviyelerindeki dalgalanmanın NE ve 5HT üzerinde, özellikle termoregulator fonksiyonda etkileri incelenmiştir. Östrojenlerin 5HT ve NE sentezi, pre ve postsinaptik bağlantılardaki yoğunluğu, nörotransmitter yıkım ve reuptake'i ile deaktivasyonunda etkileri gösterilmiştir. Östrojenler, 5HT'ini transmitter sentez kapasitesini destekleyerek ve yıkımını yavaşlatarak artırır. Ayrıca 5HT reseptör yoğunluğunu ve bağlanmasını, sinapstan hareketini regüle eder. İn vitro ve invivo tekniklerin her ikisinin kullanımı östrojenlerin 5HT için olan benzer yollarla noradrenerjik sistemde sentez, yıkım, reseptör fonksiyonlarını module ettiğini göstermiştir (46).

NE ve 5HT sinyallerinin östrojen bağımlı düzenlenmesi, hormonal değişimler sırasında meydana gelen termoregulator disfonksiyonun açıklanmasında düşünülmüştür. Klinik çalışmaların sonuçları, 5HT ve NE' in termoregülasyonda önemli rol oynadığı hipotezini destekler. SSRIs ve SNRIs' nin VMS'ları baskılayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca araştırmalar, plazma NE seviyelerinin ateş basması öncesi ve süresince yükseldiğini göstermiştir ve hipotalamusta NE üretimi

ve salımı östrojenden üretilen metabolitlerle inhibe edilmektedir (46). İnvitro ve invivo prelinik data ile klinik bulgular, değişen östrojen seviyelerinin ısı regülasyonunda önemli rol alan nörokimyasal süreçte etki yaptığı hipotezini destekler.

1.1.5.1.1.4.2. Gonodotropinler

Menopozda gonodotropinlerin yükseldiğinin bilinmesinden beri ateş basmasının başlamasında muhtemel rolleri incelenmiş, bununla birlikte LH seviyeleri açısından ateş basması olan ve olmayan kadınlar arasında hiçbir fark bulunmamıştır. LH pulsarı ile ateş basmasının ortaya çıkması arasında ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte GnRH defekti olan (izole gonadotropin eksikliği) kadınlarda ateş basması, LH pulse olmamasına rağmen vardır. Anormal GnRH nöron girişi olan (hipotalamik amenore) kadınlarda LH pulsı vardır; fakat ateş basması yoktur. Bununla birlikte ateş basması hipofizektomili LH salınımı olmayan kadınlarda, pituitar yaralanması ve hipoöstrojenemisi olan kadınlarda, GnRH analogu ile LH salınımı baskılanmış kadınlarda meydana gelir (40).

1.1.5.1.1.4.3. Katekolaminler

Alfa 2 adrenerjik reseptörler üzerinden norepinefrinin termoregülasyonda önemli rol oynadığı bilinir. Preoptik hipotalamusa norepinefrin enjeksiyonu periferel vasodilatasyonu tetikleyerek ısı kaybı ile santral vücut ısısı düşmesine neden olur. Buna ek olarak, gonadal steroidlerin santral noradrenerjik aktiviteyi değiştirdiği konusunda kanıt vardır. Norepinefrin plazma çalışmaları, ateş basması öncesi ve sırasında, norepinefrin düzeylerinde artış saptayamamıştır. Bununla birlikte, beyin norepinefrin düzeyleri periferel organlarda geniş dağılımı olması nedeniyle plazmadan ölçülemez. Bu nedenle ateş basması sırasında santral norepinefrin düzeylerinin artıp artmadığını saptayabilmek için beyin norepinefrin ana metaboliti olan plazma MHPG (3methoxy-4hidroksifenilglikol) ölçülmüştür. Semptomatik kadınlarda, bazal MHPG seviyelerinin dinlenme sırasında yüksek olduğu ve ateş basması sırasında anlamlı arttığı bulunmuştur. Asemptomatik kadınlarda, MHPG seviyelerinde değişiklik görülmemiştir.

Bununla birlikte serbest MHPG'nin yaklaşık %50'si periferik VMA'e metabolize olur, VMA oluşumu MHPG üretimi ile rekabet eder (40). Bu nedenle eşzamanlı olarak her ikisi ölçülmüş, semptomatik kadında ateş basması öncesi ve sonrasında plazma MHPG seviyelerinin anlamlı arttığı; fakat VMA seviyelerinde anlamlı değişim olmadığı saptanmıştır (60). Böylece, beyin norepinefrin düzeylerinin ateş basmasından önce yükseldiği kanıtlanmış; bu seviyelerin ateş basması meydana geldiği zaman anlamlı arttığı gösterilmiştir.

Klonidin, santral noradrenerjik aktivasyonu ve ateş basmasını azaltan alfa 2 adrenerjik agonisttir. Yohimbin, santral noradrenerjik aktivasyonu arttıran alfa 2 adrenerjik antagonisttir. Çalışmalarda ateş basması sıklığını klonidinin azalttığı görülmüştür. Bu, data santral noradrenerjik sistemde alfa 2 reseptörlerin ateş basması başlangıcında kolayca anlaşılabilen rolü olduğunu gösterir. Hayvan çalışmaları, yohimbinin presinaptik alfa 2 adrenerjik reseptör inhibitörlerinin blokajıyla norepinefrinin salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu otoreseptörler feedback mekanizmada norepinefrin turnoverında aracılık eder ve sayılarında ve/veya sensitivitesinde azalma norepinefrin salınımında artış ile sonuçlanır. MHPG'nin plazma seviyelerini yohimbin artırır; klonidin azaltır. Bu yüzden yohimbin provokasyonu ve klonidin inhibisyonu ateş basması olan semptomatik kadınlarda alfa 2 reseptör inhibisyonundaki açığı yansıtır. Hipotalamusa klonidin enjeksiyonu vücut ısısını düşürür, ateş düzenleme mekanizmalarını aktive eder. Bu etkiler, yohimbin tarafından bloke edilir (40). Östrojenlerin birçok dokuda adrenerjik reseptörleri düzenlediği konusunda kanıt vardır. Hipotalamustaki alfa 2 adrenerjik reseptörlerin menopozla ilişkili östrojen çekilmesi tarafından etkilenmesi olasıdır.

1.1.5.1.2. Ateş Basmasının Ölçümü:

1.1.5.1.2.1. Deri Isısı Ve Kan Akımı

Artmış deri ısısı kanıtı olarak, ölçülebilen tüm alanlarda periferik vasodilatasyon ateş basması sırasında ortaya çıkar. Bu alanlar el ve ayak parmakları, yanak, alın, ön kol, alt kol, göğüs, karın, kalçayı içerir. Parmak kan akımı ve el, kalça, ön kol kan akımı ateş basması sırasında artar (40,60). Ateş basması sırasındaki termografik ölçümler, deri ısısı ile elde edilen data ile benzerlik sağlamıştır (40).

1.1.5.1.2.2. Terleme ve Deri İletkenliği

Terlemenin elektriksel ölçümü, ateş basması sırasında artar. Çalışmada, terleme hızı ve deri iletkenliği sternumdan eş zamanlı ölçülmüş ve her iki ölçüm ateş basması sırasında önemli artış göstermiştir. Ölçülebilir terleme, ateş basmalarının %90'ında meydana gelir ve her iki ölçüm arasında, yakın zaman benzerliği vardır.

1.1.5.1.2.3. Santral Vücut Isısı

Vücut sıcaklığı, terleme ve vasodilatasyonun olduğu üst eşik ve titremenin olduğu alt eşik arasında regüle edilir. Eğer, ateş basması sırasında vücut ısısı yükselirse, terleme ve periferal vasodilatasyon semptomları açıklanır. Bununla birlikte özefagial, rektal ve timpanik ısılar ateş basmasından önce yükselmez (40).

Bu çalışmaların tamamı, ateş basmasını takiben ısı kaybı (periferal vasodilatasyon) ve serinlemeden (terleme) dolayı 0.3°C sapma bulmuştur. Bununla birlikte özefagial ve rektal ısılar uzun termal gecikme zamanları, ateş basmasındaki hızlı periferal olaylar boyunca güç cevap verir. Buna ek olarak timpanik ısının periferik vasodilatasyon ve terlemeden etkilenmesi nedeniyle gerçek vücut ısısını yansıtmadığı gösterilmiştir. Birkaç çalışmada, vücut sıcaklığını ölçmede özefagial ve rektal ısıdan daha hızlı cevaplı radiotelemetri pill kullanılmış ve anlamlı vücut ısısı değişimi ateş basması sırasında saptanmıştır; ancak rektal ısıda anlamlı değişim olmamıştır (40).

1.1.5.1.2.4. Metabolik Hız

Vücut ısısının artması, metabolik hızın artışına (ısı üretimi) ve periferal vasokonstruksiyona (ısı kayıp azalması) neden olur. Anlamlı metabolik hız artışları, terleme ve periferik vasodilatasyonla eş zamanlı olarak meydana gelir.

1.1.5.1.2.5. Kalp Hızı

Kalp hızında ılımlı artış 7-15 atım/dakika periferal vasodilatasyon ve terleme ile eş zamanlı meydana gelir (40).

1.2. GRELİN VE OBESTATİN

Oreksijenik hormon olarak bilinen ghrelin'in; hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (61). Daha sonra bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin 1999 yılında ilk olarak Masayasu Kojima ve ark. tarafından (62) farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, iştah üzerine etkilerinin tespit edilmesi üzerine "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (63). 2005'de Zhang ve arkadaşları, ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlar ve Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan, selektif olarak orfan reseptör GPR39'ya bağlanan bu proteini: "obestatin" olarak adlandırmışlardır (64).

1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı.

Ghrelin geni, insanlarda 3p-25-26'da bulunur. İnsan ghrelin geni, alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak desaçil ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (65-67). Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere gruplandırılabilir.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin, 117 amino asit'den oluşur. Preproghrelin, 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir(62,67). Bununla birlikte, fare deneylerinde proghrelinin prohormon konvertaz 1/3 (PC1/3) ile enzimatik olarak ghreline parçalanabildiği gösterilmiştir (68).

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 açılmasına göre ise dört tiptir: [açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif formu 3. pozisyondaki 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), des-açıl ghrelin (1-28) ve des-açıl ghrelin (1-28) den oluşan farklı ghrelin analogları da midede olduğu gibi insan serum, plazma, tükürük gibi diğer vücut sıvılarında da tespit edilmiştir (12,66-68).

Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki 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. amino asidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür.

Ghrelinde oluşan bu açilasyon, aktivite ve GHS-R'e bağlanma için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz olmak üzere beyin dokusuna geçişine olanak sağlamaktadır (62,69). 14. pozisyondaki glutamin'in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln (14) ghrelin adını alır.

Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asit dizisinden türemektedir. Obestatin'in C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (12,64,70).

1.2.2. Ghrelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı:

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili oksintik bez ve santral sinir sistemi olmak üzere iki hücresel alan bulunmaktadır. Ghrelin, çoğunlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (62). Dolaşımında bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın çoğu ince barsak kaynaklıdır (6).

Santral sinir sisteminde ghrelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta arkuat nukleus (ARC)'da ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir ancak ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (62,71). Bu dokulara ek olarak ghrelin; hipofiz, tükürük ve tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokarda, damar dokularında,

nöroendokrin tümörlerden tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da saptanmıştır (7-10).

İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince bağırsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste (64) ve perinatal rat pankreasında (72) obestatin varlığı gösterilmiştir. Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik pleksus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir (73).

1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler:

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında açile ve desaçile olmak üzere iki formda bulunur. Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir. Des-açile ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır. Dolaşımdaki ghrelinin 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki P/D₁ hücreleri tarafından üretilir ve kalan ghrelinin çoğunluğu ince barsakdaki P/D₁ hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma ghrelininin %90'nını des-açil ghrelin oluşturur. Bu durum ghrelinin sistemik dokularda GHS-R'ye bağlanması ve dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün des-açil ghrelinde daha kısa olmasına bağlı olabilir (74). Ghrelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil ghreline hızla desaçilasyonu da sorumludur (75).

Açil ve desaçil ghrelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikisi de midede olduğu gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür:

1- İki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için, desaçile ghrelin peptidin inkomplet açilasyonu sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen des-açil ghrelinin ghrelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

2- Desaçil ghrelin, ghrelinin deaçilasyonu sonucu oluşmuş olabilir (74).

Desaçil ghrelin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken; açil ghrelinin önemli bir kısmı, özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (11,76,77). Ghrelinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TRL), HDL, çok yüksek dansiteli lipoproteinler (VHDL) ve bir dereceye kadar da LDL ilişkisi mevcuttur. Aktif ghrelinin açil yan zincirinin hidrofobik özelliğinin artması,

kan dolaşımında büyük plazma proteinlerine bağlanmasına neden olabilir (11). Ghrelin gen ürünlerinin değişik miktarlarda ekspresiyonuna neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Açlık; ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken; obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme ise ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (78,79). Ancak, postprandial açıl ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Beslenmenin, obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Beslenmenin, obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (78,80,81).

Pre-prandial ghrelin/obestatin oranları, aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. VKİ; pre-prandial ghrelin/obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (82). Orta zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli triaçilgliserolün her ikisinin de alınması, total (açıl ve desaçil) ghrelin miktarını değiştirmeden açıl ghrelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (83).

Son olarak Yoshimoto ve arkadaşları, (84) desaçil ghrelin plazma konsantrasyonunun serum kreatin düzeyi ile anlamlı düzeyde korele olduğunu ve normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde plazma des-açıl ghrelin düzeylerinin 2.8 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

1.2.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması:

1.2.4.1 Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması:

GHS-R, 3q26.2'de kodlanmış gendedir. Bu genin pre-mRNA'nın GHS-R1'i alternatif işleme tabi tutması sonucu GHS-R1a ve GSR-1b olmak üzere iki izoformu oluşur. Ghrelin GSR-1a'ya bağlanır. GSR-1b, GSR-1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilir; fakat farklı olarak GSR1b' ye ghrelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) bağlanmaz ve GSR-1b'nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir (85). Ghrelinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GSR-1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir (86). Biyolojik ritim, mood, kognisyon, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği santral sinir sisteminin hipokampus, substantia

nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS-R1a ekspresyonu gösterilmiştir (87).

Ayrıca, GHS-R1a aktivasyonu ghrelinin birçok etkisine aracılık eden vagal nod ganglionlarında (87) ve mide, bağırsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi birçok periferel organda da gösterilmiştir (88). GHS-R1a aktivasyonu açılasyon gereklidir (89).

Bütün modifiye açıl-ghrelin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS-R eksprese eden hücrelerde Ca^{2+} artışını sağlayarak aynı şiddette GH salgılanmasına neden olmaktadır (66).

Desaçile ghrelin GHS-R1a'ya bağlanamadığı için, etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmelidir. Des-açıl ghrelin için spesifik ve des-açıl ghrelin ve açıl ghrelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber; şu ana kadar bunların hiçbiri karakterize edilememiştir. Desaçıl ghrelinin hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyozit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağlandığı gösterilmiştir (72,90-92).

1.2.4.2. GHS' lar ve Ghrelininin Sinyal Yolları:

GHS'lar, GH salınmasını stimule eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki gösterirler (93,94). GHS-R aktivasyonu ve ghrelinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artışı ile olur.

GH salgılayıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır:

1. GHS-R1a'ya bağlanan ghrelin, fosfolipaz C'yi aktifler; plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diacilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağlanır ve Ca^{2+} depolarından kalsiyum salınır. IP3, GH salınımını kolaylaştırır.

2. Diğer yolda DAG plazma membranındaki protein kinaz C'yi aktiveleştirir. Protein kinaz C tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve

depolarizasyona neden olur. Böylece, voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır. GHRP-6'nın Na^{+} 'a duyarlı iyon kanallarının açılımasını kolaylaştırdığı ve depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir (95,96).

1.2.4.3. Obestatin Reseptörü:

Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (64), Moechars ve arkadaşları (97), 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 (98-100). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

1.2.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri:

1.2.5.1. GH Sekresyonu:

Ghrelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerdeki GSR1-a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak GH salgılanmasına neden olur (101). Hipotalamustaki GHRH-nöronları aktivasyon, somatostatin nöronlarında inhibisyon yapar ve vagal afferent aktivasyonu uyandır (87,102).

Normal şartlarda desaçil ghrelin, GHS-R1a'ya bağlanamadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde des-açil ghrelinin aşırı ekspresyonu, GH-IGF-I aksını modüle edebilir (ghrelin verilmesi azalmış GH cevabı) (103). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (104-106).

1.2.5.2. İştah ve Vücut Ağırlığı:

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (107,108).

Memelilerde ghrelin oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı başlar; ama etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusda iştah üzerine etkisini üç yolla yapar (62):

1. Mideden salgılanan ghrelin, kan yoluyla hipotalamik ARC hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.

2. Periferde sentezlenen ghrelin, vagal etkileşimlerle GHS-R ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nukleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.

3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve Noropeptid Y (NPY) / iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer.

Ghrelin üreten nöronlar, hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur (9). İntraserebroventrikuler ghrelin uygulaması ARC'de NPY düzeylerini artırır, periferel ghrelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alınımını stimüle eder (109). Uzun dönemde ghrelin vücut ağırlığını da kontrol edebilir, kilo verilmesini takiben ghrelin düzeyleri artar ve kilo alınımı takiben azalır (110).

Birçok araştırmacı tarafından, desaçil ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişki gösterilmiş olup öte yandan gıda alınımını stimüle ettiğine dair araştırmalar da mevcuttur (111-114). Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar mevcut değildir ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Bazı araştırmalar da bazal ve ghrelin ile stimüle edilmiş durumlarda, ghrelinin gıda alınımını azalttığı ve kilo alınmasını baskılayabileceği belirtilirken (115,116); bazı araştırmalarda da obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (117,118).

Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmen de olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alınımı baskılamıştır (119).

1.2.5.3. Metabolizma:

1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması:

Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemostazına katılır (120).

Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması, insanlarda insülin salınımını inhibe eder (66) ve plazma glukoz seviyesini artırır (121). Bu etkileri insan ve hayvanların endokrin pankreasında tespit edilen GHS-R1a aracılık etmesi (85), insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen glukagon stimülasyonu

yapması, hepatositlere direkt etkisi sonucu hepatik glukoz yapımını arttırması ile meydana gelir (122-124).

Desaçil ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde, des-açil ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonu ile uyumlu bir şekilde açil ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açil 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. (126). Desaçil ghrelin, primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (123).

Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve stümilasyon (127), inhibisyon (125) etki etmediği (116) şeklinde birbirleri ile çelişen yayınlar mevcuttur.

1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması:

Ghrelin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde, yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken, lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserid içeriğini indükler. Ghrelin gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitekondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (128). Bu şekilde ghrelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunu sağlamaktadır.

Bundan başka, ghrelin adipositler üzerine direkt etkilere de sahiptir. Ghrelin adipositlerde *invivo* ve *invitro* olarak peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı ve insülin bağımlı glukoz alınımlarını artırarak lipogenezisi stimüle eder. *Invitro* olarak isoproterenol ile stimüle edilen lipolizi antagonize eder ve preadipositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır (10).

Desaçil ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açil ghreline benzer şekilde des-açil ghreline *invivo* koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen

lipolizi inhibe etmektedir (10). Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

1.2.5.4. Ghrelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem

Reprodüktif fonksiyonlar temel olarak: hipotalamo-pituiter- gonadal (HPG) aksındaki hipotalamik GnRH, hipofizer gonadotropinler (LH, FSH), gonadlardaki seks steroidleri ve peptid hormonlar arasındaki karmaşık etkileşimler ile düzenlenmektedir (129).

Ghrelin ve GHS-R 1a'nın insan overinde periyodik olarak bulunduğu ve hücresel lokalizasyonu poliklonal antikorlar kullanılan immünohistokimyasal metodlarla gösterilmiştir (130). Ovarian hilusdaki interstisyel hücrelerde, genç ve matür CL'da ghrelin varlığı gösterilmiş; ancak herhangi bir aşamadaki ovarian folikülde, yeni gelişmekte olan CL'da ve gerileyen luteal dokuda ghrelin varlığı gösterilememiştir (131).

Ghrelin sinyal sisteminin ligand ve reseptör komponentinin her ikisinin de over içerisinde var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rolünün olabileceği fikrine yol açmaktadır.

İnsan ve primatlarda ghrelinin reprodüktif sistemin kontrolündeki potansiyel etkileri hakkında şu ana kadar çok az bilgi mevcuttur. Ghrelinin, insanlarda akut olarak verilmesinden sonra prolaktin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (132-134). Foliküler GHS-R1a peptid ekspresyonu folikül büyümesi ile paralellik gösterir (131).

Ghrelin, sağlıklı kadınlarda ve hayvan deneylerinde hipofiz bezinde pulsatil LH sekresyonunu farklı şekillerde baskılar (134). Overektomize dişi ratların hipotalamusuna yerleştirilen eksplantlarla ghrelinin GnRH salınmasını, prepubertal ve yetişkin ratların estrous sikluslarının farklı safhalarında GnRH ile indüklenen LH salınımını azaltabildiği gösterilmiştir (134,135). Fareler üzerinde yapılan bu gözlemlerden elde edilen sonuçlar, ghrelinin LH pulsatilesini etkilediğini ve hipotalamik bölgede gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkisinin olduğunu desteklemektedir. Ghrelinin in vivo olarak FSH sekresyonu üzerine olan etkisi konusunda şu ana kadar kayda değer veri yoktur. Reprodüktif aks üzerine santral etkisinin dışında, ghrelinin birçok bölgede eksprese edildiği ve gonadal seviyede direk olarak spesifik biyolojik etkilerinin olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt

vardır. Kültüre domuz folikülleri ile yapılan izole bir çalışmada ghrelin tedavisinin östradiol sekresyonu ve aromataz aktivitesinde artmaya neden olduğu rapor edilmiştir (136).

Ghrelin, aynı zamanda preimplantasyon dönemindeki embriyonun gelişiminin regüle edebilmektedir. Farelerde, kültür ortamında preimplantasyon embriyonun gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (137). Yapılan bir çalışmada ghrelinin spontan ve ya oksitosinle oluşturulmuş izometrik kontraksiyon durumundaki myometrial liflerde inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (138).

Menstrüel fonksiyonların başlaması ve düzenli bir şekilde sürmesi için vücut ağırlığının kritik bir düzeyin üzerine çıkması, dolayısıyla vücuttaki yağ miktarının belirli bir düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir.

Ghrelin ve leptinin konsantrasyonları, hipotalamusta “feedback” mekanizma ile kontrol edilmektedir. Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder. Ayrıca gıda kısıtlaması ve enerji azlığında direk etki gösterir. Obestatinin insanlarda kilo alımı ve enerji tüketiminde ghreline ters etkiler oluşturduğu düşünülmektedir (116).

Desaçil ghrelin’in yetişkin erkek ratlara akut olarak verilmesi, açil ghrelinin LH sekresyonu üzerine olan inhibe edici etkisine benzer etkiler oluşturmaktadır. Ayrıca tekrarlayan dozlarda desaçil ghrelin uygulamaları, pubertede gonadotropin aksının aktivasyonunun parsiyel baskılanmasında açil ghrelin kadar etkilidir (139,140).

Obestatin’in reproduktif fonksiyonlara etkisi hakkındaki bilgiler, rodentler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bilgiler ile sınırlıdır. Son dönemde yapılan bir çalışmada obestatin in domuz overinde granüloza hücre proliferasyonu, apoptozisi ve progesteron sekresyonunu stimüle ederek granüloza hücre fonksiyonlarını direk olarak kontrol edebileceği belirtilmektedir (141).

1.2.5.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri:

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış; tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri (12).

Etki	Ghrelin	Desaçil ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑ (pankreas)	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelial koruma	↑	nd	Nd
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔ (jejunum)	↓(mide-jejunum) /↔
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda dilatasyon	↑ (sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	Nd
Küçük damarlarda	↑	nd	Nd
Endotel fonksiyonları	↑	nd	Nd
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün fonksiyonlar			
İmmün hücre üretimi	↑	↔	Nd
Sitokin üretimi	↓	↔	Nd
Nötrofil aktivasyonu	↓	nd	Nd
Kemik			
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	nd	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksivete	↑	↔	↓
İris kas relaksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	Nd
Dilatör	↑	↔	Nd

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

1.2.5.6. Otonom Sinir Sistemi üzerine Etkisi:

Ghrelinin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vasodilatasyona sebep olarak kan basıncını düşürmektedir. Üçüncü ventriküle ghrelinin enjeksiyonu kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili olan sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (143).

1.2.5.7. Isı üzerine etkisi:

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelinin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin, ghrelinin intraperitoneal (IP) verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken; intraserebroventriküler (ICV) verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden, henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (142).

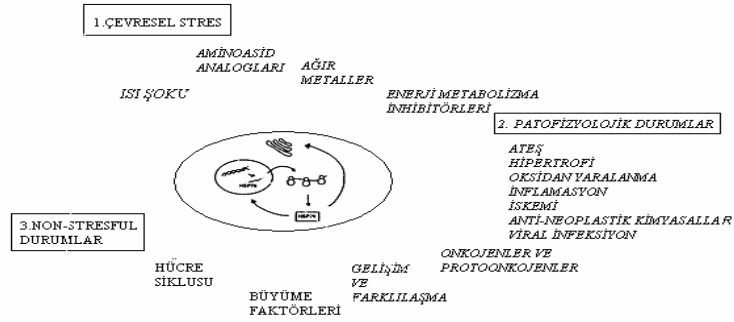
1.3. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HEAT SHOCK PROTEİN (70))

1.3.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı:

1962'de Ritossa tarafından keşfedilen Isı Şok Proteinleri (HSP), ilk olarak 30 dakika süreyle 37°C'de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükrük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (13,144). Takip eden onlu yıllarda birçok araştırmacı, HSP'lerin filogenetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan çok korunmuş ailelerden biri olduğunu göstermişlerdir (144). 1980'lerin sonunda rat embriyo hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, hücre içi moleküller olarak bulunan HSP'lerin hücre dışı kompartmana da salındığı bildirilmiştir (145). Tüm organizmalar, ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. HSP'lerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum ajanının artması, etanol, aminoasit ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve

diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya inflamasyon sayılabilir (13,144,146-148). Çeşitli uyarıcılar tarafından oluşturulan ortak sinyalin protein hasarı olması olasıdır; fakat hücrenin stresi fark eden mekanizmaları henüz bilinmemektedir.

Şekil 1. Isı şok protein ekspresyonu (13. kaynaktan alınmıştır.)



1.3.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı

HSP'nin pek çoğu, oldukça korunmuş bir amino (N)-terminal adenosine trifosfataz (ATPaz) ucu ve bir Karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşurlar. HSP 70, moleküler yapısı 44kDA, 18kDA, 10kDA olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. HSP 70'in 44 kDA bileşeni, 136 aminoasid rezidüsünden oluşur ve N terminali aralarında derin bir yarıık bulunan 2 lobtan oluşan 4 bileşen içermektedir: ATP'az domain içerir. 18 kDA peptid bağlayan bileşen 384-543 aminoasid rezidüsünden oluşur ve iki tane 4 bağlamli antiparalel yaprak ve tek helixten oluşmaktadır ve katlanmış ve katlanmamış peptidlerin bağlanmasından sorumlu peptid bağlayan kısmı içerir. 10 kDA bileşen, C terminalinde 542-546 aminoasid rezidüsü içerir (13). Örneğin, ATP bağlanması, peptid bağlayıcı uca konformasyonel değişikliklere yol açar ve substratlara afinitesini değiştirir. Substrat, yeni bir ATP siklusuna girerken serbest bırakılır. HSP 70'deki tekrarlayan katlanmamış polipeptidlerin bağlanması ve serbest bırakılması siklusu, HSP 40 ailesi üyeleri gibi çeşitli şaperonlar tarafından modüle edilir.

HSP 70 aile üyeleri, insan genomunda çeşitli kromozomal lokuslarda kodlanmıştır. HSP 70, 6. kromozomun MHC klas 3 bölgesinde bulunur.

1.3.3. Isı Şok Protein Ailesi Ve Fonksiyonları:

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların homologları, 100, 90, 70, 60 ve 40 kilodaltonluk (kDa) ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15-30 kDa'luk HSPs leride içerirler. Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73,72 ve 20, nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (13). Sellüler seviyede HSP'ler endoplasmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde vardır (13,146). İnsan hücreleri, ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP 70 ailesi üyelerini içerirler. HSP 70 ailesi; stresle oldukça indüklenebilir olan HSP 70, temel olarak eksprese olan heat shock soydaş proteinini HSC 70, mitokondrial glukoz ile regüle olan protein Grp75, ve Grp78/Bip'i içerir.

Pek çok proteinin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan moleküler şaperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Moleküler şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve ER deki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP90 ve koşaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır.

1.3.3.1. Şaperon Fonksiyonu:

Şaperonların esas karakteristiği, polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonları tanıma ve translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açıkta kalan hidrofobik rezidüleri bağlayarak agregasyondan koruma yetenekleridir. Yeni sentezlenen polipeptidler, katlanmaya uygun halde saklanmaları ve etkin katlama, polipeptidlerin şaperonlara bağlanma ve ayrılma siklusları ile elde edilir. HSP 70 proteinleri, yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna rehberlik ederek, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünü

sağlayarak, ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak görev yaparlar (149). Ek olarak, temel olarak eksprese olan HSC 70, hücre boyunca membran komponentlerinin transportu esnasında kltrin–kaplı veziküllerin parçalanmasında ATPaz olarak görev yapar.

Fonksiyonel olarak farklı bir şaperon ailesi olan şaperoninler de sitozolde protein katlanmasına katılırlar. Şaperoninler, benzer veya yakın ilişkili, rotasyonel olarak simetrik yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerin arka arkaya halkalarından oluşan oligomerlerdir. Şaperoninler çeşitli yeni sentezlenmiş, kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarını sağlamak için, şaperonin merkez kavitesindeki tüm doğal olmayan polipeptidleri kapatarak ve ATP-hidrolizi bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yardım ederler (150).

a-Crystallinler, gözde lens proteinleri olarak belirlenmiş olup, ısı ile indüklenebilirlikleri için küçük HSP'ler olarak değerlendirilirler. Küçük HSP'lerin sellüler aktivitelere, aktin filamentlerinin polimerizasyonunda ATP'den bağımsız moleküler şaperonlar olarak etki göstermeleri de dahil olmak üzere, oldukça geniş bir aralıkta rolleri vardır (151). Küçük HSP'ler, büyük oligomerik yapılar oluşturmak üzere ilişkilenerak irreversibl agregasyondan korumak için ara ürünleri katlanarak stabil kompleksler oluşturmasını sağlayabilirler. Ara ürünlerin serbest kalması ve yeniden doğal formlarına katlanması, sellüler şaperonlar ile yakın ilişki gerektirir.

1.3.3.2. Termotolerans:

Ölümcül olmayan sıcaklığa maruziyet ile önceden hazırlanma, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya strese koruyarak termotoleransı indükler, HSP'lerin bu sürece dahil olmaların ilk göstergesi, indüklenebilir sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur. Daha sonra, HSP 70, HSP 27 ve HSP 110'un, strese karşı hücrel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir (152). HSP 70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokard iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Sıçanlarda serebral iskemide, geçici kısa iskemiye bağlı artmış HSP 110 ve HSP 70 seviyeleri gösteren hippokampal nöronlar, ardı sıra gelen daha ciddi iskemiye karşı

tolerans kazanırlar. İlginç olarak, sodyum salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar, zaten febril aralıkta olan HSP 70 ekspresyonunu potansiyelize ederek termotolerans gelişimini arttırmışlardır. İskemi esnasında, iyi huylu bir stres proteini olan ubiquitin ekspresyonunda artış izlenmektedir ve ubiquitin sistemi üzerinden protein indirgenmesinin serebral iskemiye takiben nöronal iyileşmenin bir parçası olduğu düşünülmektedir.

1.3.3.3. Protein İndirgenmesi:

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, başarılı bir şekilde katlanamazlar ve yok edilmeleri gerekir. Bu esas olarak, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. HSP 70 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, kistik fibrozis, alzheimer ve parkinson hastalığı, prion bozuklukları ve poliglutamin hastalıkları (örn huntington hastalığı) gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Poliglutamin hastalığının fare modelinde, yüksek HSP 70 seviyeleri nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır ki, protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar olduğunu göstermektedir. Bilinen şaperonlar arasında, HSP 104, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'da bulunan HSP 100 ailesinin bir üyesi, agregasyonu engellememesi; fakat yüksek moleküler ağırlıklı agregatları çözmesi yönü ile eşsizdir (153). Mayanın termotolerans kazanması içinde gereklidir. Agregat durumundan yeniden katlama yalnızca HSP 104'ü değil, Hsp 70 ve HSP 40 gibi diğer şaperonlar ile özel etkileşimleri de gerektirir. HSP 104'ün memeli homologue halen gösterilememiştir.

1.3.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü:

Granüllü ER, polipeptidlerin birleştirilmesi ve katlanmasında özelleşmiş bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması, akümüasyonu ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu, ER-yerleşik şaperonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu selektif olarak aktifleyen bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak,

grp78/bip ve diğer şaperonlar anormal proteinlere bağlanırlar ve çözünürlüklerini sağlarlar. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı (UPR) denilir.

Sekretuar yolun proteinlerinin birleştirilme ve modifikasyonu, ER'de gerçekleşir ve golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. GRP 78'in hücreden protein transportunun izlenmesi esnasında anahtar bir görevi vardır. Eğer grp78/bip'in kendisi sekrete edilmez ve ER'de kalırsa, ona bağlı proteinlerde kalır. Kalite kontrolü, proteinler doğru bir şekilde katlanıp modifiye edilinceye kadar sekresyonun gecikmesi anlamına gelir. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya yüzeyine ulaşamaz (154). Aberan proteinler, ER içinde Ubiquitin-proteazom yolu ile indirgeninceye kadar moleküler şaperonlar ile kompleks halinde tutulurlar.

1.3.3.5. Antiapoptotik Etki:

Stres cevabını indükleyen uyarın, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (veya programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücrenel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptotik sinyal merkezinde apoptotik efektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen protezlardan oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreye parçalar. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere dahi yol açabilir. Küçük HSP'ler, özellikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70, apoptozu, sinyal kaskadına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller (155). HSP'lerin apoptozu engelleme yetenekleri, çeşitli antikanser ilaçlar ve diğer uyarınlar tarafından indüklenir ve kanser terapisinin etkinliğini sınırlayabilir.

1.3.3.6. Isı Şok Proteinleri Ve İmmünite:

HSP ve onun gen ürünleri, biyolojide çok yüksek şekilde korunmuş sistemlerden biridir. Bakteriyel HSP'ler sıçan ve insan immün yanıtlarının en potent bilinen aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenleridir. Son zamanlarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-

reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda, HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (156).

HSP'nin temel görevi, hücreyi korumaktır. Bu görevini; hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'leri hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (146). HSP ekspresyonu, özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birliktedir. Son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse, tümörle ilgili aktivasyon yapısı (örneğin; HSP 70) olarak fonksiyon görebilir; böylece Natural Killer hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'nde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immün yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'ler; selektif kemokinler (CC ve CXC kemokinler) ve onların reseptörleri, sitokinler (IL 1, IL 8, İnterferon, TGF beta, TNF alfa), akut faz proteinleri, Natural Killer hücre reseptör ve molekülleri, toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin "tehlike sinyalleri " olduğu keşfedilmiştir (144). HSP'lerin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarca gözlemlenmiştir.

HSP 70 ve HSP 27 pek çok malign insan tümöründe oldukça fazla eksprese olur ve meme kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde ekspresyonları kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkilidir.

İmmün yanıt, HSP, febril yanıtın oluşturduğu triadın henüz geniş şekilde karakterize edilememiş moleküler etkileşimleri ve fonksiyonel sonuçları biyomedikal araştırmalarda en önemli çözülmemiş sınırlardandır ve gelecek yıllarda termal terapinin biyomedikal çıkarımlarında adres gösterilen çoğu soru için temel oluşturur (156). Yapılan çalışmalarda hem klamidyal, hemde insan HSP 60'ın E-selectin,

ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (147).

1.3.3.7. Hücresel Stres Cevabı:

Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin indüklediği, indüklenebilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni, geçicidir ve başlıca başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon baş thermal uyarıyı takiben 16-18 saat içinde meydana gelir ve süresi 3-5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenmemiştir (13).

Hücrelerin 42°C'lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra, fatal doz olan 46 °C'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil; hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak üretimlerinin artması "stres proteinleri" olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (147).

HSP'ler, protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (144). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (157). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP'ler hücre stresi sırasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve degrade ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder. HSP'ler proteinlerin hatalı katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını (refolding) ve degradasyonunu

kolaylaştırır (13,144,157). Ek olarak şaperonlar, matür proteinler oluştuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (153).

HSP'lerin şaperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda diğer koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP 70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı gösterilmiştir (13,158-161). İnvivo ve invitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (159).

Isı şok cevabının transkripsiyonu, Isı Şok Faktörü (HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF'ler, Isı Şok Elementi ,(HSE) olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile eder, sitozolde HSF'lerin trimer formları oluşur. Bu HSF timerleri nükleusa girer ve HSP 70 genindeki HSE'ye bağlanır. Bağlanmayı takiben HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP'ler sentez edilir (translasyon). HSF'ler, sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler, HSP geninde promoter bölgede bulunur, HSE'lere ek olarak promoter bölgede Serum Cevap Elementi (SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesini mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA'sının kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun kodlanmasıdır. HSP mRNA ve HSP'ler; HSP mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmediği için stres uyarılarda aşırı hızlı üretilebilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 07.02.2008 tarih ve 2007-2008/17 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra Nisan 2008- Nisan 2009 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilerek; aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, FÜBAP'ın 1718 nolu projesi ile sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi:

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Nisan 2008- Nisan 2009 tarihleri arasında, vazomotor semptomları olan 30 premenopozal, 30 postmenopozal hasta ve düzenli menstrual siklusa sahip, tamamen sağlıklı olan 30 gönüllü katılımcı olmak üzere toplam 90 olgu üzerinde yürütüldü.

Olguların seçiminde postmenopozal olguların menoz süresinin 5 yıldan kısa olması, premenopozal olguların belirgin vazomotor semptomlarının olması, reproduktif dönemdeki olguların 30 yaşında, menstrual siklusları düzenli ve menstrual siklusun luteal fazında olması kriterleri arandı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri alındı, fizik muayenesinde; boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılacak, bel / kalça çevresi oranı matematiksel olarak ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) standart formül olan vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplandı. Hastaların klinik parametreleri olarak yaş (yıl), boy (cm), ağırlık (kg), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), son adet tarihi, postmenopozal hastaların; menoz yaşı, vazomotor semptomların türü, sıklığı ve süresi belirlenerek kayıtları tutuldu. VKİ, 20-28 kg/cm² arasında olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Yapılan incelemelerde, diabet ya da ailede diabet öyküsü olanlar, gastrointestinal sistem veya abdominal cerrahi geçirmiş olanlar, alkol, sigara ve sigara ürünleri kullanımı öyküsü olanlar, düzenli spor yapmış olanlar, kronik medikal hastalığı olanlar, ailede obezite öyküsü olanlar ve enfeksiyon bulgusu olanlar, son üç

ay içerisinde medikal tedavi alan, migren, depresyon ve anksiyete gibi vazomotor semptomlarla karışabilen hastalığı olan olgular çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen olgular üç gruba ayrıldı:

Grup I : Postmenopozal olgular, (n=30).

GrupII : Premenopozal olgular, (n=30).

GrupIII: 30 yaş üstü düzenli siklusları olan olgular (n=30).

GrupI ve GrupII'deki toplam 60 olgu ateş basmasının olduğu dönemde aksillar bölgeden ölçülen vücut ısısına göre alt gruplara ayrıldı:

Grup I_I : (Normal) Vücut ısısı; 36.3 °C -36.8 °C arasında olan olgular, (n=20).

GrupII_I : (Orta Dereceli) Vücut ısısı; 36.9 °C -37.2 °C arasında olan olgular, (n=30).

GrupIII_I : (Yüksek Dereceli) Vücut ısısı; 37.3 °C ve üzeri olan olgular, (n=10).

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması:

Grup I ve II'deki tüm olgulardan ateş basmasının olduğu dönemde, grup III'deki olgulardan menstrual siklusun midluteal döneminde sabah 08.00-10.00' da, 10 ml bir gecelik açlık venöz kan örnekleri alındı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum ghrelin ve obestatin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 50 µl (kallikrein inaktivatör ünite) eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Böylece bu örnekler, – 20 °C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedirler.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler:

Elde edilen venöz kan örneklerinde AGhr, DGhr, obestatin ve HSP-70 düzeyleri, ilave olarak E₂, FSH, LH, progesteron, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL düzeyleri belirlendi.

Kan örneklerinde; Millipore (Cat.EZGRA-88K) marka Human Ghrelin (Active) ELISA kiti kullanılarak [LOT No.1460610,determinasyonu aralığı 30,6-63.5 piko gram/mililitre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2] ve T-Ghr aynı firma tarafından üretilen (Cat.EZGRT-89K) Human Ghrelin (Total) ELISA kiti [LOT No. Egt-2K, determinasyonu aralığı 170-352 pg/ml, intra

assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Kan obestatin düzeyleri BACHEM marka (Cat. No. S-1285, Peninsula Laboratories, LLC, a member of the BACHEM group) Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak [limit determinasyonu 0-25 nano gram (ng/ml)] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Deaçil ghrelin düzeyi, total ghrelin değerinden açil ghrelin değerinin matematiksel olarak çıkarılması ile belirlendi.

HSP-70, Assay Design marka (Cat.No. EKS-715) [determinasyon aralığı 0.2-12,5 ng/ml, intra assay katsayısı %3.9-11.4, inter assay katsayısı %12.8-19.1] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

FSH, LH, E₂ seviyeleri Immulite2000 (IEMA; Diagnostic Products Corporation, Los. Angeles, USA) analizöründe, lipidler Olympus AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) klinik kimya analizöründe üretici firmanın önerdiği kitler kullanılarak ölçüldü.

Gruplar arası ghrelin, obestatin ve HSP-70'in serum düzeyleri karşılaştırılarak reproduktif dönemde, vazomotor şikayetlerin mevcut olduğu premenopozal ve postmenopozal dönemde GAH, obestatin ve HSP-70'in serum düzeylerindeki değişim belirlenmeye çalışıldı. Ayrıca subgruplar arasında GAH, obestatin ve HSP-70'in serum düzeyleri karşılaştırılarak sıcak basması ve bu parametreler arasındaki olası ilişki veya ilişkiler belirlenmeye çalışıldı. Elde edilen verilerle vazomotor semptomların fizyopatolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlamak ve bu semptomlara yönelik tedavilerin geliştirilmesine ışık tutmak amaçlandı.

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Ayrıca çalışmaya katılan her hasta için hasta onam formu hazırlanarak ve hastalar çalışma ile ilgili olarak yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizler için sürekli değişkenler; ortalama±standart deviasyon, kategorik değişkenler; frekans ve % şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Student T, "ki-kare" testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Grup 1; postmenopozal 30 kadından, grup2; premenopozal dönemde olup vazomotor semptom yaşayan 30 kadından, grup 3; 30 yaşında düzenli siklusları olan 30 kadından oluşmakta idi.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; gravida, parite ve VKİ açısından menopoz ile premenopoz arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Çalışmanın tasarımındaki hasta seçimine uygun olarak yaş açısından tüm gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Gravida, parite, VKİ ve bel kalça çevresi oranı açısından gruplar karşılaştırıldığında menopoz ile premenopoz arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p>0.05$); menopoz ile kontrol ve premenopoz ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Demografik özellikleri açısından grupların karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir (Tablo.2).

Tablo 2. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının demografik özellikleri

	MENOPOZ (I) (n=30)	PREMENOPOZ (II) (n=30)	KONTROL (III) (n=30)
Yaş (yıl)^a	51.03±6.18	45.16±4.85	29.13±3.04
Gravida (adet)^b	5.30±3.14	4.50±2.70	1.13±0.74
Parite (adet)^c	3.90±2.46	3.30±1.85	0.06±0.37
VKİ (kg/m²)^d	28.44±2.14	27.41±2.53	22.86±2.89
Bel-kalça oranı^e	0.87±0.07	0.84±0.07	0.79±0.07
Vücut ısısı(oC)^f	36.95±0.32	37.02±0.20	36.7±0.26

^aI vs II, $p=,000$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^bI vs II, $p= 2.95$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^cI vs II, $p= 2.66$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^dI vs II, $p= 2.36$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^eI vs II, $p= 0.20$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,005$.

^fI vs II, $p= 0.34$; IvsIII, $P=,003$; IIvsIII, $P=,000$.

FSH ve LH düzeyleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Estradiol düzeyi açısından yapılan gruplar

arası karşılaştırmada menopoz ile premenopoz ve kontrol arasında anlamlı farklılık tespit edilirken ($p<0.05$), premenopoz ve kontrol arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Menopoz ile kontrol ve premenopoz ile kontrol arasında progesteron düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 3).

Premenopoz ve postmenopoz grupları ve kontrol grupları; total ghrelin, açile ghrelin, deaçile ghrelin ve obestatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında grup arasında istatistiki anlamlı fark ($p>0.05$) tespit edilmedi. HSP 70 ortalamalarında ise menopoz ile premenopoz ve premenopoz ve kontrol grupları arasında anlamlı fark ($p>0.05$) bulunmamışken; menopoz ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) tespit edilmiştir (Tablo4).

Tablo 3. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının hormon profilleri ve HSP 70 düzeyleri

	MENOPOZ (I) (n=30)	PREMENOPOZ (II) (n=30)	KONTROL (III) (n=30)
FSH(mIU/mL)^a	73.63±41.96	47.0±23.83	5.30±2.73
LH(mIU/mL)^b	27.35±11.44	18.71±12.14	6.79±5.28
E2(pg/mL)^c	26.06±6.29	90.13±73.21	64.31±39.13
Proges(ng/mL)^d	0.31±0.24	1.55±3.75	4.71±6.95
Açile Gh(pg/mL)^e	63.03±10.15	61.24±10.55	59.82±11.99
Deaçil Gh(pg/ml)^f	465.5±187.2	536.1±163.1	458.8±193.0
Obestatin(ng/ml)^g	16.94±3.26	16.25±2.87	17.45±2.98
HSP 70(pg/mL)^h	536.6±252.8	480.0±232.5	396.5±261.1

^aI vs II, $p=,004$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^bI vs II, $p=,006$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^cI vs II, $p=,000$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,098$.

^dI vs II, $p=,076$; IvsIII, $P=,001$; IIvsIII, $P=,033$.

^eI vs II, $p=,505$; IvsIII, $P=,271$; IIvsIII, $P=,631$.

^fI vs II, $p=,125$; IvsIII, $P=,892$; IIvsIII, $P=,102$.

^gI vs II, $p=,386$; IvsIII, $P=,530$; IIvsIII, $P=,119$.

^hI vs II, $p=,370$; IvsIII, $P=,041$; IIvsIII, $P=,200$.

Gruplar biokimyasal parametreleri açısından karşılaştırıldığında LDL ve trigliserit ortalamaları her üç grupta istatistiksel olarak farklı ($p<0.05$) bulundu.

Kolesterol, HDL ve VLDL ortalamaları açısından menopoz ve premenopoz grupları arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0.05$) tespit edilmedi. Kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit ortalamaları açısından menopoz ve kontrol, premenopoz ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark ($p<0.05$) bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo4. Kontrol, premenopoz ve menopoz gruplarının biyokimyasal parametreleri

	MENOPOZ (I) (n=30)	PREMENOPUZ (II) (n=30)	KONTROL (III) (n=30)
Kolesterol(mg/dl)^a	228.33±61.03	204.56±45.14	163.68±27.32
HDL(mg/dl)^b	53.73±12.39	51.33±11.63	55.31±12.37
LDL(mg/dl)^c	151.03±39.84	151.03±39.84	100.96±20.95
VLDL(mg/dl)^d	49.02±76.96	28.33±13.82	19.06±8.32
TG(mg/dl)^e	191.33±96.68	142.36±69.2	90.20±32.49

^aI vs II, $p=,092$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^bI vs II, $p=,442$; IvsIII, $P=,627$; IIvsIII, $P=,208$.

^cI vs II, $p=,058$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,000$.

^dI vs II, $p=,153$; IvsIII, $P=,042$; IIvsIII, $P=,003$.

^eI vs II, $p=,028$; IvsIII, $P=,000$; IIvsIII, $P=,001$.

Vücut ısısı ile obestatin, deaçil ghrelin, açile ghrelin ve HSP 70 ile yapılan korelasyon testinde vücut ısısı ile deaçil ghrelin, açile ghrelin arasında pozitif ilişki, vücut ısısı ile obestatin arasında negatif ilişki bulundu ancak aradaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) değildi. HSP 70 ile vücut ısısı arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ($p<0.05$) korelasyon bulundu.

FSH, LH ile vücut ısısı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$). Östradiol ve progesteron ile vücut ısısı arasında negatif ancak istatistiksel anlamlı olmayan ilişki bulundu. FSH, LH ile ghrelin ve HSP 70 arasında pozitif, obestatin arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki bulundu ($p>0.05$). Östradiol ve progesteron ile açile ghrelin, deaçile ghrelin, obestatin ve HSP 70 arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki bulundu ($p>0.05$).

Açile ghrelin ile lipidler arasında pozitif, deaçile ghrelin ve obestatin ile lipidler arasında negatif zayıf ilişki saptandı ($p>0.05$).

Postmenopoz ve premenopoz grupları ile kontrol grubu açıl ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 düzeyleri değişimi açısından % olarak hesaplandı, postmenopoz ve kontrol grubu arasında açıl ghrelin (%6.3), deaçil ghrelin (%1.5), HSP 70 (%26.5) azalırken, obestatin (%6.2) artmış olarak bulundu. Premenopoz ve kontrol grubu arasında açıl ghrelin (%3.2), deaçil ghrelin (%14.5), HSP 70 (%17.5) azalırken, obestatin (%6.2) artmış olarak bulundu.

Postmenopozal ve premenopozal olgular ayrıca olgular aksiller bölgeden ölçülen vücut ısılara göre normal (36.3 °C-36.8 °C), orta dereceli (36.9 °C -37.2 °C) ve yüksek dereceli (37.3 °C ve üzeri) olmak üzere ısı alt gruplarına ayrıldıktan sonra, ısı alt grupları demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında; yaş, gravida, parite, VKİ ve bel kalça çevresi açısından tüm ısı alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). (Tablo 5)

Tablo 5. Isı gruplarının demografik özellikleri

	36.3°C-36.8°C (I)	36.9°C-37.2°C (II)	37.3°C-üzeri (III)
	(n=20)	(n=30)	(n=10)
Yaş (yıl)^a	47,14± 3,57	48.31±6.63	47,50±6,25
Gravida (adet)^b	4,14±2,11	4.91±2.99	5,66±3,44
Parite (adet)^c	3,28±1,49	3,57±2,24	4,33±2,58
VKİ (kg/m²)^d	28.47±3,78	27.87±3,26	27,7±4,13
Bel-kalça oranı^e	0,85±0,081	0,86±0,075	0,85±0,049

^aI vs II, p= ,650; IvsIII, P= ,900; IIvsIII, P= ,776.

^bI vs II, p= ,516; IvsIII, P= ,349; IIvsIII, P= ,572.

^cI vs II, p= ,744; IvsIII, P= ,381; IIvsIII, P= ,446.

^dI vs II, p= .658; IvsIII, P= ,754; IIvsIII, P= ,944.

^eI vs II, p= ,743; IvsIII, P= ,831; IIvsIII, P= ,953.

FSH, LH, E2 ve progesteron düzeyleri açısından ısı alt grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 6).

Isı alt grupları total ghrelin, açile ghrelin, deaçile ghrelin, obestatin ve HSP 70 açısından karşılaştırıldığında, ısı alt grupları arasında hiçbir parametre için anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Isı gruplarının hormon profilleri ve HSP düzeyleri

	36.3°C-36.8°C (I)	36.9°C-37.2°C (II)	37.3°C-üzeri (III)
	(n=20)	(n=30)	(n=10)
FSH(mIU/mL)^a	47,00±27,65	59,14±36,28	85,00±40,18
LH(mIU/mL)^b	19,65±11,69	22,41±12,29	31,83±13,09
E2(pg/mL)^c	28,28±8,53	65,27±66,47	36,66±24,84
Proges(ng/mL)^d	0,32±0,16	1,11±3,04	0,23±0,05
Açile Gh(pg/mL)^e	59,22±9,35	62,70±10,77	61,05±8,04
Deaçil Gh(pg/ml)^f	422,81±149,33	511,02±182,05	512,18±176,99
Obestatin(ng/ml)^g	17,27±4,33	16,49±2,99	16,61±2,31
HSP 70(pg/mL)^h	414,28±167,61	514,89±255,57	566,66±206,55

^aI vs II, p= ,401; IvsIII, P= ,069; IIvsIII, P= ,110.

^bI vs II, p= ,580; IvsIII, P= ,104; IIvsIII, P= ,085.

^cI vs II, p= ,151; IvsIII, P= ,418; IIvsIII, P= ,304.

^dI vs II, p= ,501; IvsIII, P= ,220; IIvsIII, P= ,486.

^eI vs II, p= ,422; IvsIII, P= ,717; IIvsIII, P= ,718.

^fI vs II, p= ,228; IvsIII, P= ,344; IIvsIII, P= ,988.

^gI vs II, p= ,548; IvsIII, P= ,747; IIvsIII, P= ,923.

^hI vs II, p= ,319; IvsIII, P= ,170; IIvsIII, P= ,637.

Kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve TG düzeyleri açısından ısı alt grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Isı gruplarının biyokimyasal parametreleri

	36.3°C-36.8°C (I)	36.9°C-37.2°C (II)	37.3°C-üzeri (III)
	(n=20)	(n=30)	(n=10)
Kolesterol(mg/dl)^a	231,57±68,12	213,27±52,12	223,66±63,88
HDL(mg/dl)^b	52,85±7,33	52,70±13,04	50,83±7,57
LDL(mg/dl)^c	150,42±49,24	142,44±35,46	129,66±32,76
VLDL(mg/dl)^d	39,42±22,26	38,88±62,26	36,16±21,92
TG(mg/dl)^e	197,57±111,99	160,40±80,98	181,50±108,74

^aI vs II, p= ,409; IvsIII, P= ,834; IIvsIII, P= ,655.

^bI vs II, p= ,976; IvsIII, P= ,635; IIvsIII, P= ,734.

^cI vs II, p= ,600; IvsIII, P= ,399; IIvsIII, P= ,406.

^dI vs II, p= ,982; IvsIII, P= ,796; IIvsIII, P= ,916.

^eI vs II, p= ,286; IvsIII, P= ,799; IIvsIII, P= ,565.

Isı ile HSP-70, total ghrelin, açile ve deaçile ghrelin arasında arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken; obestatin ile negatif ilişki, diğer parametreler ile pozitif ilişki tespit edildi.

FSH, LH ile ghrelin ve HSP 70 arasında pozitif, obestatin arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki bulundu ($p>0.05$). Östradiol ve progesteron ile açile ghrelin, obestatin, HSP 70 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif ilişki tespit edildi ($p>0.05$).

Isı grupları kendi aralarında açil ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 düzeyleri değişimi açısından % olarak karşılaştırıldığında, yüksek dereceli ile normal dereceli olanlar arasında açil ghrelin (%3.3), deaçil ghrelin (%21.3), HSP 70 (%36.7) artarken, obestatin (%5.8) azalmış olarak bulundu. Orta dereceli ile normal dereceli olanlar arasında açil ghrelin (%1.6), deaçil ghrelin (%0.9), HSP 70 (%10.1) artmışken, obestatin minimal azalmış (%0.1) olarak bulundu.

4.TARTIŞMA

Günümüzün kadını, ömrünün yaklaşık olarak 1/3'ünü klimakteryum ve sonrası dönemde geçirmektedir. Bu bakımdan, bu döneme ait sağlık sorunları giderek büyük önem kazanmaktadır. Ortalama ömrün uzaması ve postmenopozal dönemi yaşayan kadın popülasyonunun artmasıyla menopoza bağlı yakınmaların fizyopatolojisi giderek daha önem kazanmaktadır. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki vazomotor semptomlar, endokrinolojik sistemde değişikliklere bağlanmakla birlikte patofizyolojisi henüz tam bilinmemektedir.

Ghrelinin 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak keşfedilmesinden sonra büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin (PRL) salınımını, iştahı, gastrik asit sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve hücre proliferasyonunu arttırması, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olması, insanlarda arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürmesi gibi değişik sistemler üzerine olan birçok etkisi tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda açılmiş ghrelin, desaçil ghrelin ve obestatinin aynı gen tarafından kodlandığı ayrıca birçok organ ve sistemde aralarında etkileşimin olduğu tespit edilmiştir (12).

Bazı çalışmalarda ghrelinin direkt vazodilatatör etkisinin olması (162,163), hayvan çalışmalarında östrojenin ghrelin sekresyonunun düzenlenmesinde etkili olduğunun, overektomize ratlarda östrojen tedavisinin ghrelin üreten hücrelerin sayısını, midede ghrelin mRNA seviyesini ve plazma ghrelin düzeylerini azaltması; ilave olarak aynı hücrelerde ghrelin ve östrojen reseptör α immunoreaktivitesinin gösterilmiş olması (164), menopozal dönemde östrojenin kan düzeyinde azalma şeklinde olan değişiklik nedeniyle plazma ghrelin düzeyinde de bu dönemde değişiklik olabileceği fikrine yol açmaktadır.

Jonathan Q. ve arkadaşları (165) ghrelin seviyesi ile insülin seviyesi, insülin rezistansı, HDL-kolesterol, kortizol seviyelerini ve menopoz durumunu araştırdıkları çalışmalarında 19 premenopozal, 9 postmenopozal ve HRT alan 11 postmenopozal kadında ghrelin seviyesinin benzer olduğunu rapor etmişlerdir.

Mevcut çalışmamızda postmenopoz, premenopoz ve kontrol grupları total ghrelin, açile ghrelin ve deaçile ghrelin açısından karşılaştırıldığında grup arasında istatistiki anlamlı fark ($p>0.05$) tespit edilmedi.

Eija Kellokoski ve arkadaşları (166) östrojen replasman tedavisinin plazma aktif ghrelin seviyesi üzerine etkilerini belirlemek için 64 histerektomize kadına, 6 ay süreyle perioral veya transdermal östrojen tedavisi vermişler ve çalışmalarının sonucunda östrojen tedavisinin, plazma aktif ghrelin seviyesini arttırdığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar transdermal östrojen tedavisinin plazma ghrelin seviyesini anlamlı derecede artırmadığını belirtmişlerdir. Östrojen tedavisi sırasında plazma aktif ghrelin seviyesi ve plazma total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, total trigliserid ve VLDL-kolesterol arasında negatif ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da östradiol ile açile ve deaçile ghrelin arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit ortalamaları açısından reproduktif yaş grubundaki kadınlar ile premenopozal kadınlar arasında, premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p<0.05$) bulunmuştur ve açile ghrelin ile lipidler arasında pozitif, deaçile ghrelin ve obestatin ile lipidler arasında negatif istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki saptanmıştır ($p>0.05$).

Mary Fran R. ve arkadaşları (167) ghrelin ve adiponektin'in (leptin, adiponectin, resistin) menopoza geçiş dönemi olan üç basamaktaki düzeylerini, ayrıca bu hormonların E2, testosteron ve SHBG ile olan ilişkilerini belirlemek için yapmış oldukları çalışmalarının sonucunda perimenopozal ghrelin konsantrasyonun, premenopoz ve postmenopozal dönemlerdeki ghrelin konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulduklarını, bazal FSH seviyesi ghrelin konsantrasyonunu predikte etmese de, FSH seviyelerindeki değişimin ghrelin konsantrasyonu ile negatif ilişkisinin olduğunu ve E2 konsantrasyonun ghrelin konsantrasyonu ile pozitif ilişkisinin olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine FSH, LH ile ghrelin arasında pozitif, obestatin arasında negatif ilişki bulundu ancak korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Greenman Y ve arkadaşları (168) plazma ghrelin ve serum sex steroid hormon konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek için tasarlamış oldukları çalışmalarında 19 erkek, 12 premenopozal ve 14 postmenopozal kadının kan örneklerinde, grelin, testesteron ve östradiol düzeylerini çalışmışlar, premenopozal kadınlarda ghrelin ve testesteron arasında anlamlı bir korelasyon tespit edememişler, bunun aksine postmenopozal kadınlarda ghrelin ve total testesteron arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda östradiol ve progesteron ile açile ghrelin, obestatin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif ilişki tespit edildi ($p>0.05$). Çalışmamızın tasarımında testesteron düzeyleri değerlendirilmedi.

Tomasik ve arkadaşları çevre ısısı değişiklikleri ve ghrelin arasındaki ısıyı araştırmışlardır. Çalışmacılar 17 sağlıklı erkek olguyu kapalı bir odada 20 °C'de sonraki günlerde 2°C ve 30°C 30 dakika süreyle bekletmişler, bekleme süresini takiben kan örnekleri alarak plazma ghrelin düzeyini araştırmışlardır. Kapalı oda ısısında bekleme döneminde elektronik termometre ile ölçtükleri koltuk altı vücut ısısının olgularda değişmediğini, buna karşılık kısa dönem soğuk maruziyeti sonrası (2°C) plazma ghrelin seviyesinin nötral ısı olan 20 °C derecede elde edilen plazma ghrelin seviyesine göre daha yüksek olduğunu, ayrıca olguların 30 °C'ye maruziyeti sonrası alınan plazma örneklerindeki ghrelin seviyesinin 20 °C'de elde edilen plazma ghrelin seviyesine göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir (169). Tomasik ve arkadaşlarının çalışmasında tespit ettikleri kısa dönem soğuk maruziyeti sonrası plazma ghrelin düzeylerindeki artışın vücut enerji metabolizmasının korunmasına yönelik besin alımını artırmak için mekanizması tam olarak açığa kavuşmamış koruyucu bir refleks sonucu olması muhtemeldir.

Çalışmamızda ısı ile açile ve deaçile ghrelin arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken; açile ve deaçile ghrelin ile ısı arasında pozitif, obestatin ile ısı arasında negatif ilişki tespit edildi. Isı derecelerine göre FSH, LH, obestatin, ghrelin arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde FSH, LH ile ghrelin arasında pozitif, obestatin arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki bulundu ($p>0.05$). Östradiol ve progesteron ile açile ghrelin, obestatin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif ilişki tespit edildi ($p>0.05$).

Klasik parametrelerden FSH, LH, Östradiol, progesteron düzeylerine baktığımızda; östradiol düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada reproduktif yaş grubundaki kadınlar ile premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında anlamlı farklılık tespit edilirken ($p<0.05$), premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Çalışmamızda FSH, LH ile vücut ısısı arasında anlamlı pozitif anlamlı korelasyon bulundu ($p<0.05$). Östradiol ve progesteron ile vücut ısısı arasında negatif ancak istatistiksel anlamlı olmayan ilişki bulundu. Bu verilerimiz daha önceki klasik bilgileri (2,4,5) teyit etmektedir.

Çalışma tasarımı Jonathan Q. arkadaşlarının çalışması ile (165) birebir örtüşmese de premenopozal ve postmenopozal kadınlardaki ghrelin seviyeleri bakımından bulgularımız benzerdi. Mary Fran R. ve arkadaşları (167) perimenopozal ghrelin konsantrasyonun, premenopoz ve postmenopozal dönemlerdeki ghrelin konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulduklarını belirtirler de çalışmamızda ghrelin konsantrasyonu her üç grupta da benzer olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmacıların belirttiği FSH seviyelerindeki değişim ile ghrelin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki ve E2 konsantrasyonun ghrelin konsantrasyonu ile pozitif ilişkisi çalışmamızda tespit edilmemiştir.

Her ne kadar bulgularımız literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olsa da, sonuçlarımızın çalışma gruplarındaki olguların demografik özelliklerinden etkilenmiş olması muhtemeldir. Bu nedenle reproduktif yaş grubunda, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda ghrelin seviyesini belirlemek için daha fazla olgudan oluşan ve daha homojen grupların oluşturulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obestatin düzeyinde, premenopozal ve postmenopozal dönem ile kontrol grubunda kıyaslandığında ghrelinin aksine %6 civarında artış gözlenmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obestatin düzeyleri, ısı derecelerine göre kıyaslandığında, kontrol olarak kabul ettiğimiz gruba göre ısı arttıkça ghrelinin aksine obestatin düzeylerinin azalmış olduğunu bulduk. Daha önce yapılan çalışmalar obestatinin ghrelin ile zıt yönde etki ettiğini göstermesine rağmen en son bulgular bu zıt etkinin olmadığı yönündedir (104-106). Oysaki bizim çalışmamızda bulgularımız ghreline zıt olarak gözlenmiş olup ilk çalışmaları teyit edecek niteliktedir. Şu an itibarı ile yaptığımız geniş literatür taramasında premenopozal ve postmenopozal dönemde obestatin düzeylerinin nasıl değiştiğini gösteren çalışma

olmadığından mevcut bulgularımızı kıyaslama olanağımız yoktur. Ayrıca literatürde ısı değişimlerine göre obestatin düzeylerini gösteren bir çalışma bulunmadığından bulgularımızı kıyaslayamayız. Obestatin konusunda gözlediğimiz bu bulgular, obestatinin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki ekspresyonunun nasıl değiştiği, ısı değişimlerinden obestatin düzeylerinin nasıl etkilendiği konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

HSP'ler protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (144). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (157). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP'ler hücre stresi esnasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve degrade ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder (13,144,157). HSP'lerin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarca gözlemlenmiştir. Ateşin enfeksiyon ve diğer hastalık durumlarına karşı organizmayı koruyan önemli yollarda HSP'leri kullanması ve bu yollarla etkileşmesi; ateş ve HSP'lerin uzun gelişimsel korumasını düşündürür. Hücre, doku ve tüm organizmada başlangıçta subletal ısı maruziyeti gibi stresörlere karşı zamanla direnç gelişir. Bu düşünceyi destekleyen en önemli bulgulardan biri yaşlı bireylerde termal strese karşı azalmış cevaptır. İnsanlarda, yaşlanma süreci ısı gibi stresörlere maruziyet sonrası morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Yaşlanma ile stres toleransının azalmasını açıklamak için HSP 70 akümüasyonu ve fonksiyonlarında azalmayı da içeren birçok mekanizma vardır. Yaşlı popülasyonda termo toleransın azalmasının muhtemel mekanizması olarak HSP 70 defisitinin olup olmadığını belirlemek için yaşlanan organizmada stres protein cevabını araştırmışlardır ve in vitro çalışmalarla yaşlı insanlarda ve yaşlı ratlarda fibroblastların ısıya cevabında HSP 70 mRNA ve total protein seviyesinde azalma şeklinde cevap oluştuğu gösterilmiştir (170-173).

Ueyama ve arkadaşları ratlarda immobilizasyon stresinin takotsubo kardiyomyopatisindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında immobilizasyon stresinin lateral septumda ve santral sinir sisteminin santral sempatik ve östrojen ile immünreaktivite veren nöronlarını içeren medial amigdaloid nükleus, paraventriküler

hipotalamik nükleus, dorsomedial hipotalamik nükleus, laterodorsal tegmental nükleus, ve locus ceruleus da c-Fos immunoreaktivitesini veya c-fos mRNA ekspresyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Ratlarda östrojen tedavisinin kalpte oluşturduğu elektrokardiografik ve sol ventrikülografideki değişiklikleri düzelttiğini ayrıca adrenal bez ile kalpte c-fos mRNA ekspresyonunu down-regüle ettiğini, bu bulguların östrojenin santral sinir sisteminden hedef organlara stresle indüklenen hipotalamo-sempato-adrenal akışı azalttığını desteklediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar östrojen replasman tedavisinin atrial natriüretik peptid ve HSP 70 gibi kardioprotektif maddeleri kalpte upregüle ettiğini belirtmişlerdir(174).

Çalışmamızda HSP 70 ortalamalarında menopoz ile premenopoz ve premenopoz ile postmenopoz grupları arasında anlamlı fark ($p>0.05$) bulunmamışken; beklenenin aksine vücut ısı ortalaması premenopozal grupta daha yüksek olmasına rağmen menopoz ile kontrol arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) tespit edildi (Tablo4). Bu sonuçlara bakarak postmenopozal dönemin HSP 70 üzerine ısıdan farklı bir fizyolojik mekanizmayla etkisi olduğu düşünülebilir. Buna karşılık ısı alt grupları açile grelin, deaçile grelin, obestatin ve HSP-70 açısından karşılaştırıldığında, ısı alt grupları arasında hiçbir parametre için anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) . Isı ile HSP 70 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Bu bulgu daha önce yapılan çalışmaları teyit etmektedir. Çünkü ısı arttıkça gerek dokulardaki, gerekse dolaşımdaki HSP 70 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (170-173). Çalışmamızda FSH, LH ile HSP 70 arasında pozitif, östradiol, progesteron ile HSP 70 arasında negatif, istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Yaptığımız geniş literatür taramasında premenopozal ve postmenopozal dönemde HSP 70 düzeylerinin nasıl değiştiğini gösteren çalışma olmadığından mevcut bulgularımızı kıyaslama olanağımız yoktur. HSP 70 konusunda gözlediğimiz bu bulgular, HSP 70' in premenopozal ve postmenopozal dönemdeki ekspresyonunun nasıl değiştiği konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Biyoaktif yapıdaki peptidler ghrelin, obestatin ve HSP 70 değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, premenopozal ve posmenopozal dönemde kontrol grubu ile kıyaslandığında ghrelin ve HSP 70

azalırken, obestatinin arttığı bulunmuştur. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için premenopozal ve postmenopozal dönemde bu peptidlerin kısmen etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Isı değerleri ile kıyasladığımızda deaçile, açile ghrelin ile ısı arasında pozitif ilişki saptanması, ısı değişiminde ghrelinin (ısı arttıkça artan) HSP 70' e ek olarak rolü olduğunu düşündürmektedir.

Gözlenen bu bulguların daha anlamlı olması için daha fazla olgudan oluşan ve daha homojen grupların oluşturulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi.1994; s: 1319-1351.
2. Sperof L, Fritz A. Menopoz ve Perimenopozal Geçiş Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 2007; Yedinci Baskı Bölüm 17:621-688
3. Hammond CB. Climacteric. In: Scott JR, Disoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds). Danfords Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1994; p:771-789.
4. Buckler HM, Evans A, Mamlora H, Burger HG, Anderson DC, Gonadotropin, steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles, J Clin Endocrinol Metab, 1991;72-116.
5. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Gren A, Dennerstein L, Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women, J clin Endocrinol Metab,1999;4025-4030
6. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, at all. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab.2001; 86: 4753-4758.
7. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. Biochem Biophys Res Commun. 2001;280: 904-907.
8. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. Regul Pept. 2002:63-69.

9. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord.*2001: 56-62.
10. 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;27-35.
11. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007; 2355–62.
12. Joao-Bruno Soares, Adelino F. Leite-Moreira. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008;1255-1270.
13. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1066;222-242.
14. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. Hsp 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002;18(6);490-505.
15. Report of a WHO Scientific Group, Research on the Menopause in The 1990s, WHO Technical Report Series 866, World Health Organization, Geneva, 1996.
16. Keçecioglu, Y. Klimakteryum Tanı ve Tedavi (Çeviri, Huber J: Climacterium, Diagnosis And Treatment), İstanbul, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1997, 18-20.
17. Ertem GK. Menopoz Polikliniğine Başvuran Kadınların Menopoz İlişkin Yakınmalarında Verilen Planlı Eğitimin Etkinliğinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 1998.
18. Murtagh MJ, Hepworth J. Menopause as a Long-Term Risk to Health: Implications of General Practitioner Accounts of Prevention for Women's Choice and Decision-Making. *Sociology of Health & Illness* Vol. 25 No. 2, 2003, p: 185-207.

19. Eker E, Menapozda Psikiyatrik Semptomlar ve Cinsellik .Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Editör. Menapoz ve Osteoporoz İstanbul 2000; Bölüm 5:38-41.
20. Singh A, Kaur S, Walia I. A Historical Perspective on Menopause and Menopausal Age, Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad, 2002;32:121-35
21. Hassa H. Postmenopozal Dönemde Östrojen, Progesteron Destek Tedavisi ve Androjenlerin Tedavideki Yerleri ile Nonhormonal Tedavi Yöntemleri, 2000; s:1 – 20.
22. Utian W. The Menopause in Perspective: from Potions to Patches, Annals the New York Academy of Science: Multidisciplinary Perspective on Menopause, 1990; 592, 1-7.
23. Akman ve Ark, Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, Ed: Erteğünalp E, Seyisoğlu H, 2000; s: 1-462.
24. Dennerstein L, Well-being Symptoms and the Menopausal Transition, Maturitas, 1996; 23, 147-157.
25. Report of a WHO Scientific Group, Research on the Menopause in The 1990s, WHO Technical Report Series 670, World Health Organization, Geneva, 1981.
26. Hammond CB, Management of Menopause, American Journal of Physician, April 1997; 55 (5): 1667-74.
27. McKinlay SM, Bigano NL, McKinlay JB, Smoking and age at menopause, Ann Intern med, 1985; 103:350.
28. Treolar AE, Menarche, menopause and intervening fecundability, Hum Biol, 1974; 46:89.
29. Bağbozan G, Menopoz ve Fizyolojik Değişiklikler, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, cilt:3, sayı 3, Mart-1994; s:84-87.

30. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği "Hormon Replasman Tedavisi" Konsensus Grubu Kararları, 2002. <http://www.menopauseosteoporosis.org/> (10.09.2005 tarihli erişim)
31. Şenol V, Özdemir A, Çetinkaya A, Oztürk Y, Kadınların Menopoza Girme Yaşını Etkileyen Faktörler Bakımından Değerlendirilmesi, V. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Özet Bildiri Kitabı, 1996; s: 362-364.
32. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Kitabevi; 2004; p: 1163-1180.
33. Yanmaz A.P, Cerrahi Menopoz Hastalarında Transdermal ve İntranazal Östrojen Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, 2005.
34. Dawood Y. Menopause. Coppeland L. İn edit. Textbook Of Gynecology. 1993,Chap; (33) : 619-638.
35. Ersoy, T. Menopoz ve Kültür, Ankara , Öteki Matbaası, 1998, 12-113.
36. Kaptanoğlu, C. Psikiyatrik Açından Menapoz , Klinikte Menapoz, (Editör) Hassa, H Inc, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993 , Ankara ,1994.
37. Gold ER, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J, Factors associated with age at naturel menopause in multiethnic sample of midlife women, Am J Epidemiol,2001;153:865.
38. Coulam CB, Adamsen SC, Annegers JF, İncidens of premature ovarian failure,Obstet Gynecol,1986; 67:604.
39. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S, three- dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age, Fertil Steril,2003; 79:190.
40. Freedman RR. Physiology of hot flashes. Am J Hum Biol,2001;13: 453-464.

41. Jiroutek MR, Chen M-H, Johnston CC, Longcope C, Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years, *Menopause*, 1998;5:90.
42. Ertüngealp E, Oral E. Yaşlanmanın Biyolojisi ve Endokrinolojik Değişimler. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Editör. *Menopoz ve Osteoporoz İstanbul*, 2000; Bölüm 2:11-22
43. Limmouzin –Lamonthe, mM. A., Mairon, N.C.R.B., Le Gal, M., Quality of Life After the Menopause: Influence of Hormonal replacement Therapy, *Am J Obstet Gynecol*, 1994;170 (2): 618-624.
44. Lee S. Short-Term use of Estradiol for depression in Perimenopausal and Postmenopausal women: A preliminary report. *The American journal of Psychiatry*. 2003;160(8): 1519-22
45. Stotlana , N.C., Smith ,T.E.:*Psychiatric Consultation to Obstetrics and Gynecology :Systems and Syndromes, Review of Psychiatry ,Consultation –Liaison Psychiatry ,Volume 9 , Section IV , (Eds)France , A.J.,Hales ,R.E., Washington , USA , American Psychiatric Press .Inc ., 1990;178.*
46. Deecher D.C, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages *Arch Womens Ment Health* ,2007; 10: 247–257
47. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*,2006,57: 63–77.
48. Röodström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*,2002; 9: 156–161.
49. Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms: a review of causes, effects and evidence-based treatment options. *J Reprod Med*,2005; 50: 155–165.

50. Shering AG: Hormon Replacment Therapy and The Menopause 2002D-13342 Berlin
51. Tepper R., Pardo J., Ovadia J., Menopausal Hot Flushes, Plasma Calcitonin and B-endorfin, *Gynecol.Obs. Invest*,1992;33:98-101
52. Avis NE, Kaufart PA.: The Evolution of Menopausal Symtoms, *Baillieres Clin Endoc Metab*. 1993,7-17
53. Meldrum D, Erik Y, Objectively recorded hot flushes in patients with pituitar insufficiency, *J.Clin.endoc.metab*.1981;52:684.
54. Sandow J: Clinical applications of LH-RH and its analogues, *Clin Endoc*, 1983;18:571
55. Ranvikar V; Physiology and Treatment of Hot Flushes, *Obstet. Gynecol*. 1990; 75:35
56. Fisfman J., Norton B: 2-0h-lation of estrojens in the brain participates in the initiation of previously LH searge in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. 1980;93:471.
57. Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Clonidine, gabapentin, and some SSRIs effective for hot flashes. *J Fam Pract*,2006a; 55: 662.
58. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res*, 2002; 57: 357–384
59. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc*2002; 77: 1207–1218.
60. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flushes. *Fertil Steril*,1998; 70:1–6.
61. Mc Kee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*1997;46:426-434.

62. 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: 656-660.
63. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5992.
64. Zhang J.V, Ren P.G, Avsian-Kretchmer O, Luo C.W, Rauch R and Klein C., et al. Apeptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake, *Science* 2005;310, pp. 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; 29:995–2000.
66. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003; 278:64–70.
67. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology*. 2005; 146:432–40.
68. Zhu X, Cao Y, Voodg K, Steiner DF. On the processing of proghrelin to ghrelin. *J Biol Chem*.2006; 281:38867–70.
69. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*,2000;3:325-338.
70. Sheng-Qiu Tang, Qing-Yan Jiang, Yong-Liang Zhang, Xiao-Tong Zhu, Gang Shu, Ping Gao, Ding-Yuan Feng, at all. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions *Peptides* 2008; 29.639-645.

71. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.*2000; 279:909-913.
72. Chanoine J.P, A.C. Wong and V. Barrios, Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas, *Horm Res* 2006; 66 (2), pp. 81–88.
73. S.L. Dun, G.C.B.E. Brailoiu, J. Yang, J.K. Chang and N.J. Dun. Distribution and biological action of obestatin in the rat, *J Endocrinol* 2006; 191, pp. 481–489.
74. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6–9.
75. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004;50:1077–80.
76. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.*2003; 278:8877–80.
77. Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, Ghattei MA, Bloom SR. Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.*2005; 90:2205–11.
78. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol.* 2007; 192:313–23.
79. Zhang JV, Ren P-G, Avsian-Kretchmer O, Luo C-W, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.*2005; 11:996–9.

80. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997; 48:23–9.
81. 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; 8;63:245–7
82. 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;92:1875–80.
83. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology*. 2005;146:2255–64.
84. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2748–52.
85. 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; 87:2988–91.
86. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30:470–6.
87. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G1289–97.
88. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007;12:276–88.

89. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure–activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001, 287:42–6.
90. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.*2002; 159:1029–37.
91. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004;150:173–84.
92. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell.* 2007; 18:986–94.
93. Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm.*1979; 9: 93-99.
94. Poykko S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia.* 2003;46: 455-458.
95. Kato M, Sakuma Y. The effect of GHRP-6 on the intracellular Na⁺ concentration of rat pituitary cells in primary culture. *J Neuroendocrinol.*1999, 11: 795-800.
96. Smith RG, LHT, Van der Ploeg AD. H, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher Jr, MH., Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621-645.
97. Moechars D, I. Depoortere, B. Moreaux, B. de Smet, I. Goris and L. Hoskens et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse, *Gastroenterology* 2006;131. pp. 1131–1141.

98. Chartrel N, R. Alvear-Perez, J. Leprince, X. Iturrioz, A. Reaux-Le Goazigo and V. Audinot et al. Comment on “Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake”, *Science* 2007;315. pp. 766–769.
99. Lauwers E, B. Landuyt, L. Arckens, L. Schoofs and W. Luyten. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39, *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351. pp. 21–25.
100. Szentirmai E, Krueger J.M. Obestatin alters sleep in rats, *Neurosci Lett* 2006; 404: 222–226.
101. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodríguez Pacheco F, García-Navarro S, Casanueva FF, et al. Intracellular signalling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology*. 2003; 144:5372–80.
102. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab*.2003; 88:3450–3.
103. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*.2003; 146:355–64.
104. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:RC16–8.
105. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*.2007;148:21–6.
106. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R637–43.

107. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007;138:141–4.
108. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.2003; 6: 361-367.
109. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, Klapp BF, Wiedenmann B, Tache Y, Monnikes H. ntraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003; 991: 26
110. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and foodrelated cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2004; 287:E297–304.
111. Asakawa A, A. Inui, M. Fujimiya, R. Sakamaki, N. Shinfuku and Y. Ueta et al Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin, *Gut* 2005; 54. pp. 18–24.
112. Chen C.Y, Y. Chao, F.Y. Chang, E.J. Chien, S.D. Lee and M.L. Doong, Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats, *Int J Mol Med* 2005;16: 695–699.
113. Matsuda K, T. Miura, H. Kaiya, K. Maruyama, S. Shimakura and M. Uchiyama et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish, *Peptides* 2006; 27: 2321–2325.
114. Toshinai K, H. Yamaguchi, Y. Sun, R.G. Smith, A. Yamanaka and T. Sakurai et al.Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2006;147: 2306–2314.
115. Green B.D, N. Irwin and P.R. Flatt, 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.

116. Zizzari P, R. Longchamps, J. Epelbaum and M.T. Bluet-Pajot. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents, *Endocrinology* 2007; 148: 1648–1653.
117. Gourcerol G, D.H. St-Pierre and Y. Tache. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)?, *Regul Pept* 2007; 141:1–7.
118. Seoane L.M, O. Al-Massadi, Y. Pazos, U. Pagotto and F.F. Casanueva, Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats, *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC13–RC15.
119. Lagaud G.J, A. Young, A. Acena, M.F. Morton, T.D. Barrett and N.P. Shankley. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents, *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264–269.
120. Pénicaud L, C. Leloup, X. Fioramonti, A. Lorsignol and A. Benani. Brain glucose sensing: a subtle mechanism, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458–462
121. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodám 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. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Håkanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice, *Regul Pept* 2004;118: 143–150.
123. Gauna C, Delhanty P.J, Hofland L.J, Janssen J.A, Broglio F, Ross R.J., et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1055–1060.
124. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H., et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells, *J Biol Chem* 2002; 277: 5667–5674

125. Qader SS, Håkanson 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.*(Epub ahead of print).
126. Heijboer A.C, Van den Hoek A.M, Parlevliet E.T, Havekes L.M, Romijn J.A, Pijl H. et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice, *Diabetologia* 2006; 49: 732–738.
127. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V., et al. Obestatin promotes survival of pancreatic-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
128. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M.R, Roder E and Visintin L., et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: 228–235.
129. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors, *Reproductive Medicine, Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*, New York, NY: Parthenon Publishing 2003; pp. 225–244.
130. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 879–887.
131. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M. Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90 :1798–1804.

132. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML & Ghigo E Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 426–457.
133. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M & Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 5625–5629.
134. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro V.M, Barreiro M.L, Castellano J.M, Aguilar E., et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies, *Neuroendocrinology* 2005; 82: 245–255.
135. Lanfranco F, Boneli L, Broglio F, Me E, Baldi M, di Bisceglie C, et al., Ghrelin inhibits LH pulsatility in humans, *Proceedings of the 88th Endocrine Society Meeting (ENDO2006) Boston (2006)*, pp. P3–P807.
136. Rak A, Gregoraszczyk EL. Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2007 (Epub ahead of print).
137. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al., Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro, *Endocrinology* 2003;144: 2623–2633.
138. Hehir MP, Glavey SV, Morrison JJ. Uterorelaxant effect of ghrelin on human myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2008 (Epub ahead of print).
139. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, et al., Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:121-7.
140. Martini A.C, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro V.M, Vigo E, Vazquez M.J., et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and un-acylated ghrelin

- upon luteinizing hormone secretion in male rats, *Endocrinology* 2006;147: 2374–2382.
141. Mészárosóvá M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2007 (Epub ahead of print).
142. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 2007;44 (1): 18.
143. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(2): 477-480
144. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R: Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002;18(6);563-565
145. Hightower, LE. , Guidon, PT. Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock proteins that resemble glia-axon transfer proteins. *J Cell Physiol*. 1989;138, 257-266.
146. Terzioğlu E: Isı Şoku proteinleri. GümüŐdiŐ G, DođanavŐargil E (Ed.): *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul, 1999;51-53.
147. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F: Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000;20(3);187-194.
148. Menoret A, Charllot D, Callahan M, JacQuin C: Hsp 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002;18(6);490-505.
149. Bukau B and Horwich AL. The Hsp 70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell*, 1998;92: 351–366.

150. Netzer WJ and Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and independent mechanisms. *Trends in Biochemical Sciences*, 1998;23: 68–73.
151. Narberhaus F. α -Crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2002;66: 64–93.
152. Morimoto RI and Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnology*, 1998;16: 833–838.
153. Glover JR and Lindquist S. Hsp104, Hsp 70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell*, 1998;94: 73–82.
154. Ellgaard L and Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Current Opinion in Cell Biology*, 2001;13: 431–437.
155. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Experimental Cell Research*, 1999;248: 30–43
156. Repasky E, Issels R: Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002;18(6);486-489.
157. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA: Induction of stress proteins in a panel of Mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 2002;18(6);552-562.
158. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 1991;60:321-347.
159. Nikfarjam M, Muralidharan V, Su K: Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005;21(4);319-332.

160. Mosser DD, Caron AW., Bourget L, Meriin AB: The chaperone of hsp 70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000;20(19):7146-7159.301.
161. Mosser DD, Caron AW, Bourget L: Role of the human heat shock protein hsp 70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997;17(9):5317-5327.
162. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001;280:R1483–R1487.
163. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:779–783.
164. Grinspoon S, Miller KK, Herzog DB, Grieco KA, Klibanski A. Effects of estrogen and recombinant human insulin-like growth factor-I on ghrelin secretion in severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3988–3993.
165. Jonathan Q. Purnell, David S. Weigle, Patricia Breen, David E. Cummings. Ghrelin Levels Correlate with Insulin Levels, Insulin Resistance, and High-Density Lipoprotein Cholesterol, But Not with Gender, Menopausal Status, or Cortisol Levels in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 88(12):5747–5752.
166. Eija Kellokoski, Seppo M. Pöykkö, Anna H. Karjalainen, Olavi Ukkola, Jorma Heikkinen, Y. Antero Kesäniemi, and Sohvi Hörkko Estrogen Replacement Therapy Increases Plasma Ghrelin Levels *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* ,90(5):2954–2963.
167. MaryFran R. Sowers, Rachel P. Wildman, Peter Mancuso, Aimee D. Eyvazzadeh, Carrie A. Karvonen-Gutierrez, Eileen Rillamas-Sun, Mary L. Jannausch. Change in adipocytokines and ghrelin with menopause. *Maturitas* 2008;149–157.

168. Greenman Y, Rouach V, Limor R, Gilad S, Stern N. Testosterone is a strong correlate of ghrelin levels in men and postmenopausal women. *Neuroendocrinology*. 2009;89(1):79-85. Epub 2008 Aug 28.
169. Tomasik PJ, Sztefko K, Pizon M. The effect of Short-Term Cold and Hot Exposure on Total Ghrelin Concentration in Human (Epub ahead of print)
170. Blake MJ, Gershon D, Fargnoli J, and Holbrook NJ. Discordant expression of heat shock protein mRNAs in tissues of heat-stressed rats. *J Biol Chem*,1990; 25: 1527–1527.
171. Fargnoli J, Kunisada T, Fornace AJ, Schneider EL, and Holbrook NJ. Decreased expression of heat shock protein 70 mRNA and protein after heat treatment in cells of aged rats. *Proc Natl Acad Sci USA*,1990;87: 846–850.
172. Hall DM, Sattler GL, Sattler CA, Zhang H, Oberley LW, Pitot HC, and Kregel KC. Aging lowers steady state antioxidant enzyme and stress protein expression in primary hepatocytes. *J Gerontol Biol Sci*,2001;56: B259–B267.
173. Liu A, Lin Z, Choi H, Sorhage F, and Li B. Attenuated induction of heat shock gene expression in aging diploid fibroblasts. *J Biol Chem*,1989;264: 12037–12045.
174. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack,2008;Dec;1148:479-85.

7. ÖZGEÇMİŞ

1976'de İzmir'de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi İzmir'de tamamladım. 1993 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 1999 yılında mezun oldum. 3.5 yıl Samandıra Sağlık Ocağı'nda çalıştıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2003 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim.