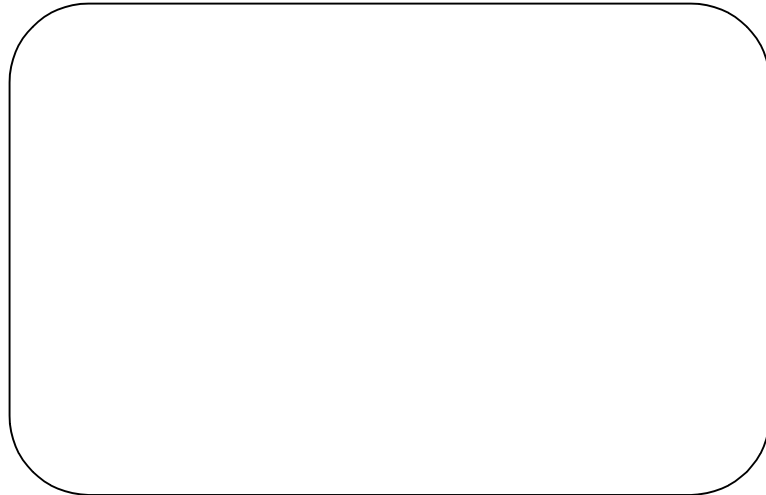




T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SAĞLIKLI GEBELERİN SERUM GHRELİN, LEPTİN,
LİPİD PROFİLİ VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE
YENİDOĞAN DOĞUM AĞIRLIKLARI ARASINDAKİ
İLİŐKI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Filiz SAYLAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Gölengöl NADİRGİL KÖKEN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI

AFYONKARAHİSAR 2008

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALİ

**SAĞLIKLI GEBELERİN SERUM GHRELİN, LEPTİN,
LİPİD PROFİLİ VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE
YENİDOĞAN DOĞUM AĞIRLIKLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Filiz SAYLAN

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Gülelgül NADİRGİL KÖKEN**

AFYONKARAHİSAR 2008

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Sağlıklı Gebelerin Serum Ghrelin, Leptin Düzeyleri ile Büyüme Faktörleri, Lipid Profili ve Yenidoğan Doğum Ağırlıkları Arasındaki İlişki

Tezi Hazırlayan: Dr. Filiz Saylan

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Gülelgül Nadirgil Köken

Tez Savunma Tarihi: 17.11.2008

İşbu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Mehmet Yılmaz

ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Gülelgül Nadirgil Köken

ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Tolga Dağıstan Arıöz

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkıları olan her zaman saygı ile anacağım sayın hocalarım Doç.Dr. Mehmet YILMAZER, Yrd.Doç.Dr.Gülcengül NADİRGİL KÖKEN, Yrd.Doç.Dr Figen KIR ŐAHİN, Yrd.Doç.Dr. Emine ÇOŐAR ve Yrd.Doç.Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ'e sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Gülcengül NADİRGİL KÖKEN'e teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, öğrenci, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Hayatım boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim aileme, minnet dolu duygularımı sunuyorum. Varlıklarıyla bana yaşam motivasyonu veren sevgili eŐim ve oğluma sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Teşekkür

İçindekiler

Kısaltmalar

Tablolar

Şekiller

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ghrelin.....	5
2.1.1 Ghrelin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı.....	8
2.1.2 Ghrelin Sekresyon Mekanizması.....	8
2.1.3 Ghrelin Ekspresyonunun ve Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	9
2.1.4 Ghrelin ve Büyüme Hormonu.....	10
2.1.5 Ghrelin ve Nitrik Oksit	11
2.1.6 Ghrelin ve Enerji Dengesi.....	11
2.1.7 Fetüste ve Yenidoğanda Ghrelin.....	13
2.1.8 Ghrelinin Etkileri.....	14
2.1.8.1. Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi.....	14
2.1.8.2. Hücre Proliferasyonu.....	16
2.1.8.3. Kardiyovasküler Etkiler.....	17
2.1.8.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri.....	17
2.1.8.5. Gastrointestinal Etkiler.....	18
2.1.8.6. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi....	18
2.1.8.7. Diğer Endokrin Etkiler.....	18
2.1.8.8. Leptin Üzerine Etkileri.....	19
2.1.8.9. Obestatin Üzerine Etkileri.....	21
2.1.8.10. Otonom Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	21

2.1.8.11.	Vagus Sinirine Etkileri.....	21
2.2.	Leptin.....	22
2.2.1	Leptin Fonksiyonları.....	23
2.3.	IGF-I ve IGF-II	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1.	Verilerin Toplanması.....	27
3.2.	Biyokimyasal Değerlendirme.....	28
3.3.	İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA	38
6.	SONUÇ.....	44
7.	ÖZET.....	46
8.	SUMMARY.....	48
9.	KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü - I
IGF-II	: İnsülin benzeri büyüme faktörü- II
TK	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
LDL	: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
HDL	: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
GHS	: Büyüme hormonu salgılatıcı
GH	: Büyüme Hormonu
IUGR	: İnter Uterin Gelişme Geriliği
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
PGH	: Plasental büyüme hormonu
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHS-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü
BMI	: Vücut kitle indexi
AGA	: Aproprate Gestasyonel Age
LGA	: Large For Gestasyonel Age
SGA	: Small For Gestasyonel Age
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NPY	: Nöropeptit-Y
MCH	: Melanin Konsantre edici hormon
AGRP	: Agouti-Related protein
POMC	: Proopiomelanokortin
ARC	: Arkuat Nükleus
IP	: İntraperitoneal
ICV	: İntraserebroventriküler
GAH	: Ghrelin Arttırıcı hormon

ACTH	: Adenokortikotropik Hormon
IP3	: İnositol profosfat
cAMP	: Siklik Adenozin monofosfat
MSH	: Melanosit Stimulan Hormon
MC3R	: Melanokortin 3 reseptörü
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü
PVN	: Paraventriküler Nükleus
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
GHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmünosorbant Assay
CPD	: Sefalopelvik Uygunsuzluk

TABLULAR

Tablo 2.1: Ghrelin salgılanımını etkileyen faktörler

Tablo 2.2: Ghrelin hormonun büyüme hormonu üzerine etkisi

Tablo 4.1: Gebelerin sosyo-demografik özellikleri

Tablo 4.2: Bebeklerin demografik özellikleri ve doğum şekilleri

Tablo 4.3: Gebelerin biyokimyasal parametrelerinin trimesterlere göre dağılımı

Tablo 4.4: Gebelerin biyokimyasal parametrelerinin 3 trimester ve doğum düzeyleri

Tablo 4.5: Bebeklerin biyokimyasal özellikleri

Tablo 4.6: Doğum şekli ile 3. trimester biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Tablo 4.7: Doğum şekli ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.8: Gebelerin 3.trimester kilosunun 3.trimester biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Tablo 4.9: Gebelerin doğum kilosunun doğumdaki biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması

Tablo 4.10: Bebek kilosu ile 1.trimester biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Tablo 4.11: Bebek kilosunun gebelerin 3.trimesterdeki biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Tablo 4.12: Bebek kilosunun gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Tablo 4.13: Bebeklerin doğum kilosunun bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Tablo 4.14: Yaş dağılımına göre 1.trimester biyokimyasında değişiklik

Tablo 4.15: Yaş dağılımına göre gebelerin doğum biyokimyası ve bebek kilosundaki değişiklikler

Tablo 4.16: Bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile cinsiyetleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.17: Plasenta ağırlığının bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile korelasyonu

Tablo 4.18: Plasenta ağırlığı ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Açıllanmış grelinin insan ve sıçandaki aminoasit dizilimi

Şekil 2.2: Rat, insan ve domuz ghrelinin yapısı: NH₂ ucunun 3. aa olan serine oktanil grubunun bağlanmasıyla aGAH oluşmaktadır.

Şekil 2.3: Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

1. GİRİŞ

Fetal büyüme ve gelişme. hücrelerden dokuların oluşması ve bunların işlevsel olabilmesi için başkalaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir. Fetüs doğal büyüme kapasitesine sahip olarak. intrauterin gelişimini gerçekleştirir. Fetal büyüme maternal ve plasental çevrenin fetüs ile karşılıklı etkileşimi sonucu fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ile oluşur (1). Fetal büyümede çeşitli hormonlar etkilidir ve bunlar metabolik ve mitojenik etkiler ile büyümeyi düzenler (2). Fetal büyüme üzerine etkili olduğu düşünülen hormon sayısında her geçen gün artmaktadır.

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS). büyüme hormonu (GH) salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir (3). Bunların yanında son zamanlarda tespit edilmiş olan ghrelin adlı hormonun GH üzerine in vitro olarak uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (4.5).

Ghrelin. oreksijenik (iştah artırıcı) hormon olarak bilinen canlılarda büyümeyi stimule eden. asıl mide olmakla birlikte birçok dokudan salınmaktadır. Açlık halinde kanda yüksek miktarda bulunup. yemek yeme ile miktarı azalmaktadır. Ghrelin; yemek yemeyi. enerji kullanımını ve iştahı düzenlemektedir (6).

İmmunoreaktif ghrelin kan örneklerinde hamileliğin 20. haftasından itibaren fetüsün yetişkinle aynı konsantrasyonlarda ghrelin düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Göbek kordonu total ghrelin konsantrasyonları anne kanından daha yüksek miktardadır; cinsiyet veya etnik kökenden etkilenmez (7). Ghrelinin perinatal dönemde kilo artışı ve GH sekresyonuna etkisi bilinmemektedir. GH düzeyleri ile göbek kordonu ghrelin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir (8).

Ghrelın hormonu besın alımını artırırken leptın besın alımını kısıtlar ancak ilginç olarak leptın ghrelın salınımını pozitif olarak etkiler (9).

Esas olarak yağ dokusunda üretilen leptın, vücut ağırlığının düzenlenmesinde (10) ve nöroendokrin sistemde (11), enerji homeostazisinde (12.13) rol oynar. Hayvanlarda ve insanlarda bir dizi üreme fonksiyonu ile yakından ilişkilidir (14).

Leptın, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmaları işlevini, beyindeki doygunluk merkezlerini etkileyerek besın alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran, vücudun major enerji rezervi ile ilgili sinyalleri beyine taşıyan bir metabolik düzenleyici olarak yerine getirir (15).

Gebelikte leptın kaynakları, en çok plasental doku ve immatür fetal yağ depolarıdır. Leptın, gebelikte en çok, plasental sinsityotroblastik aktiviteye bağılı olarak artar (16). Term plasentada sinsityotroblastlara yerleşen leptın reseptörleri, fetoplasental gelişimde etkilidir (17).

Gebelikte leptının işlevleri arasında, gebeliğin büyümesi ve gelişimi, fetal/plasental anjiogenezis, embriyonik hematopoezis ve maternal-fetoplasental ünite de hormon biyosentezi sayılabilir (18).

Plasental GH, maternal insulin-like growth-I (IGF-I)'in temel düzenleyicisidir (19.20). Ayrıca hipofizer GH'nu ile karşılaştırılabilir düzeyde birçok metabolik eylemi ve benzer somatojenik etkisi vardır (21.22). İnsan hamileliğinin orta dönemlerinde ölçülen yüksek PGH seviyelerinin (23), plasental metabolizma ve fetüs substrat desteğı üzerinde direkt ya da IGF-I aracılığıyla bir etkisinin olması muhtemeldir (24.20.25.26). Bu toplam PGH'nun maternal yoğunlukları ve IGF-I'in yüksek derecede ilişkili olduğı ve intra uterin gelişme geriliğı (IUGR) olduğı zamanlarda azaldığı (20.23.27) ve maternal IGF-I'in fetal femur uzunluğu ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğı gözlemleriyle desteklenir (28).

Gebelikte ghrelin fiziyojisi yeni araştırma konularını oluşturmakta ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadı. Ghrelinin plasental lokalizasyonun olması ve growth hormonla olan ilişkisinin bilinmesi gebelikte fetal büyümede rolü olabileceğini düşündürmektedir. Biz alışmamızda; büyüme hormonu salınımı ve enerji hemostazında etkili olduğu bilinen ghrelin, leptin ve diğer büyüme hormonlarının gebelerde serum konsantrasyonları ve bunun varsa yenidoğan doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve doğum şekli üzerine etkisini araştırmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Fetal büyüme ve gelişme. hücrelerden dokuların oluşması ve bunların işlevsel olabilmesi için başkalaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir. Fetüs doğal büyüme kapasitesine sahip olarak. intrauterin gelişimini gerçekleştirir. Fetal büyüme maternal ve plasental çevrenin fetüs ile karşılıklı etkileşimi sonucu fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ile oluşur (1). Büyümede hipofizden salgılanan büyüme hormonu (GH) önemli rol oynamaktadır. GH salınımı iki temel düzenleyicinin kontrolünde gerçekleşir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin. GH salınımında hem uyarıcı hem de inhibitör olarak rol oynar. Bunların yanında son zamanlarda tespit edilmiş olan ghrelin adlı hormonun GH üzerine in vitro olarak uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (4.5). Ghrelinin GH üzerine olan etkileri yanında besin alımı üzerine de etkileri olduğu bildirilmiştir (29).

Düşük ya da yüksek ağırlık ölçümleri olan bebekler doğum sonrası en çok risk taşıyan bebeklerdir (30). Doğum ağırlığının kliniksel ya da ultrasonografik tahmini. ek bazı biyokimyasal ölçümlerle geliştirilebilir. Bu potansiyel biyokimyasal işaretleyiciler. büyüme ile ilgili hormonlar; plasental GH (PGH). IGF-I. IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) ve amniotik sıvı içinde ölçülebilen ya da tercihen. gebeliğin herhangi bir zamanındaki maternal serumda ölçülen leptini de içerir. Büyüme ile ilgili bu faktörler plasental bariyeri aşamaz. fakat plaseenta üzerindeki etkileri aracılığıyla fetal büyümeyi etkileyebilirler (31).

PGH sinsityotrofoblast tarafından salgılanır ve gebeliğin ikinci yarısında IGF-I yoğunluğundaki aşamalı yükselişten sorumlu olduğu düşünülmektedir. çünkü PGH ve IGF-I seviyeleri koreledir (32.33). Dolaşımdaki PGH. gebeliğin ilk zamanlarından itibaren artar (34.35). Hem karaciğer hem de uterus mukozası tarafından salgılanır (36). Gebelik esnasında serum leptininde de yağlı doku birikimi ve leptinin plasental üretimi sebebiyle bir artma olur (37.38).

Birçok çalışma IUGR'li gebelikte, özellikle uteroplasental yetmezlikli gebeliklerde, gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde düşük PGH ve IGF-I, fakat daha yüksek IGFBP-1 seviyeleri gösterilmiştir (33.39.40). Normal (41.42) ve diyabetik gebeliklerde maternal serum IGFBP-1 ile de doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (43). Ayrıca, genç gebeliklerde ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)'lu gebeliklerde maternal leptin seviyeleri doğum ağırlığıyla ters korelasyonlu bulunmuştur (44).

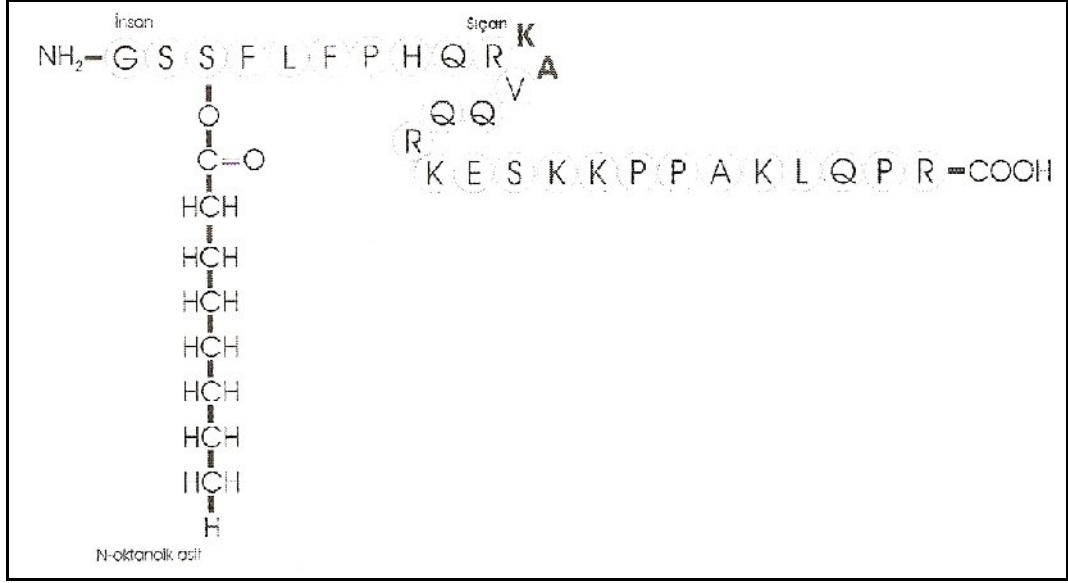
2.1. GHRELİN

Ghrelın, ilk defa 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından tanımlanmış, büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand hormondur. Ghrelın kelimesi, "ghre" yani büyüme ve "relın" büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamındaki iki kelimenin birleşimi sonucu oluşmuştur (45).

Ghrelın keşfedilmeden önce 1996 da reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. Reseptörün tanımlanmasından sonra bunun endojen ligandı olan ghrelın tanımlanmıştır (46).

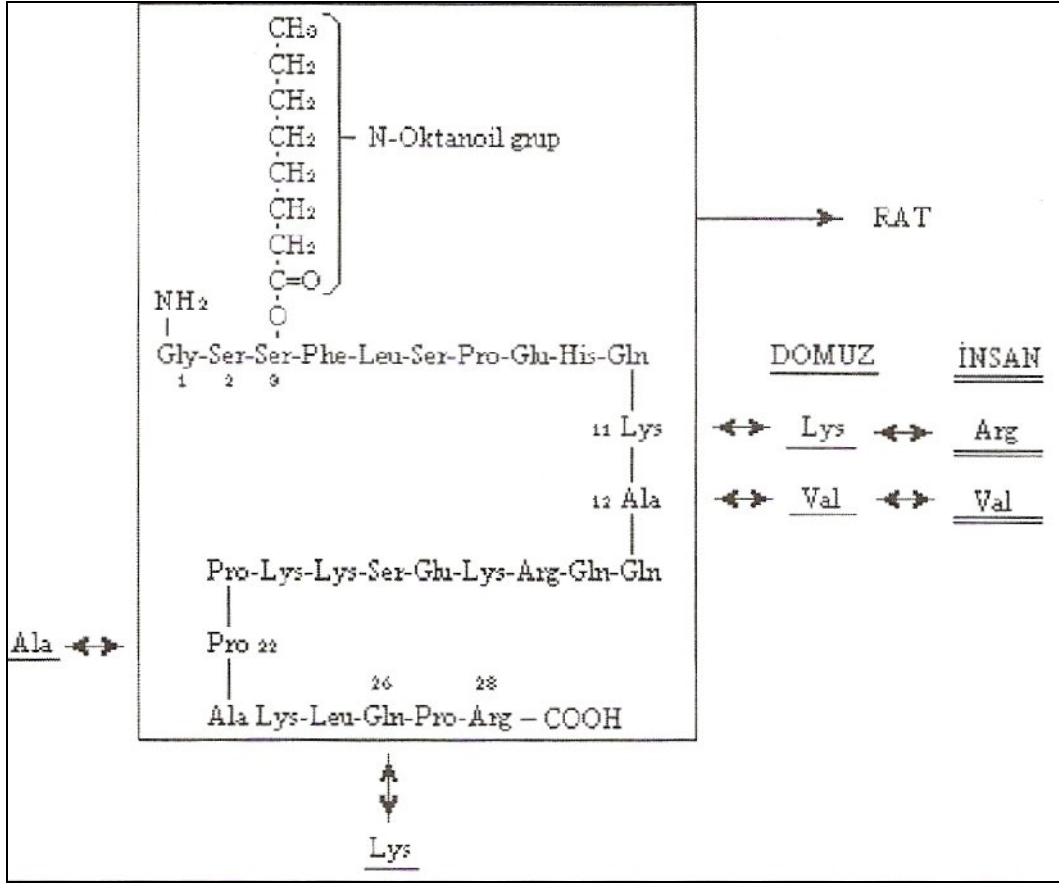
Ghrelın 28 amino asitten oluşmuş bir polipeptiddir. Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile ghrelın fizyolojik olarak aktif şekline dönüşür. Ghrelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi için ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir ve açılasyon sonucunda ghrelın kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir (45).

Ghrelın ilk olarak sıçan midesinde izole edilmiş ve aminoasit dizilişi incelenmiştir. Sıçan ve insan ghrelın prekürsörü pre-pro-ghrelın 117 amino asitten oluşmuştur ve birbirlerinden sadece iki amino asit bakımından farklıdır (45). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Açillenmiş ghrelinin insan ve sıçandaki aminoasit dizilimi (9)

Preproghrelin olarak sentezlenen ghrelin. N terminalinde sinyal peptidi (23 aa) ve C terminalinde kuyruk (96 aa)'dan oluşmuştur. C terminal proghrelin konsantrasyonu insanlarda ölçülmüş ve ghrelinden 1.5 kat daha yüksek bulunmuştur ve BMI'i arasında korelasyon bulunmamıştır (47). Ghrelinin aminoasit dizilişini belirlemek için HPLC ve kütle spektrofotometresi kullanılmıştır. Ghrelindeki 3. serin kalıntısına bağlı n-oktanoil grubu hormonun biyolojik aktivitesi için gereklidir. Sıçan midesinde. Des-Gln14-ghrelin adı verilen ikinci bir tip ghrelin peptidi izole edilmiştir; bu tip de aynı şekilde 3. serin kalıntısından açillenmiştir ancak diğer ghrelinden farklı. 14. aminoasit olan glutaminin olmaması ve dolayısıyla 27 aminoasitten oluşmasıdır. Ana ürün. etkin yapı olan ghrelin 28 aminoasitten oluşur ve moleküler ağırlığı 3314 daldondur (48). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2 : Rat, insan ve domuz ghrelinin yapısı: NH₂ ucunun 3. aa olan serine oktanoil grubunun bağlanmasıyla aGAH oluşmaktadır (6).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ise dört tiptir (49). Açılmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekenooillenmiş (C10:1) ghrelin. Ghrelinin 3. amino asidi olan serin kalıntısının daha uzun alifatik zincirlerle, doymamış veya dallanmış oktanoil grupları ile açılması ghrelin aktivitesini değiştirmez ancak daha kısa hidrofobik gruplar, asetil grupları gibi grupların bağlanması peptidin aktivitesini azaltır. Daha kısalmış ghrelin molekülleri in vitro olarak GH arttırıcı etki gösterir ancak in vivo olarak etki göstermez. Açılmemiş (dezoktanoil veya deaçil) ghrelin, açılmemiş forma göre çok yüksek oranlarda organizmada sirküle olur (50). Ancak bu form in vivo olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir (51,45). Bunun dışında değişik ghrelin peptidleri de bulunmuştur. Bunlar açıl zincirleri 10 veya 11 C'lu olanlar veya ghrelinin 28. aa'i olan argininin olmadığı 27 aa'den oluşmuş farklı formlardır (52,45).

2.1.1 GHRELİN HORMONUNUN DOKULARDAKİ DAĞILIMI

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salımının yapıldığı santral sinir sistemi. Ghrelin çoğunlukla mide fundus mukozasında oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (53). Bu hücreler sıçan ve insan sindirim sisteminde ışık ve elektron mikroskopisi immünohisto-kimyasal yöntemi. ayrıca in situ hibridizasyon metodu kullanılarak tanımlanabilmiştir (54).

Ghrelin mRNA'sının ekspresyonu revers transkripsiyonu PCR yöntemiyle az miktarda da plasenta. testis. böbrek. hipofiz. prostat. ince barsak. pankreas. beyin ve diğer birçok organda gösterilmiş olması. onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir (55.54.56.57.58).

2.1.2. GHRELİN SEKRESYON MEKANİZMASI

Ghrelin pozitif hücreler kapillere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salımının gastrointestinal kanala değil. gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (59).

Ghrelin hipotalamusda lateral. arkuat (besin alınımının düzenlendiği merkez). ventromedial. dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamusdaki bu bölge. suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla içiçe girer (60)

Ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (61) çünkü plazma esterazı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghrelin'e dönüşür ki bu molekül inaktiftir. Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghrelindir. yani biyolojik aktiviteden yoksundur (54).

2.1.3.GHRELİN EKSPRESYONUNUN VE SEKRESYONUNUN DÜZENLENMESİ

Ghrelın salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli faktör yemek yemedir. Plazma ghrelın konsantrasyonları açlıkta yüksektir ve gıda alımı sonrasında azalır (62). Ancak bu faktörlerin ghrelın salgılanmasının düzenlenmesi üzerine etkili olup olmadığı açlık kazanmamıştır. Oral ve intravenöz glukoz uygulanması plazma ghrelın düzeylerini düşürür (63). İnsanlarda plazma ghrelın düzeyi gece 02.00 dolayında tepe noktasına ulaşarak nokturnal artış gösterir. Yemekten önce 2 kez artar ve yemekten 1 saat sonra başlangıç değerine düşer (64). Su alımı sonucu midenin dolması ile plazma ghrelın konsantrasyonları değişmez. Düşük protein diyeti ile beslenmede ghrelın düzeyleri artar ve yüksek yağlı diyetle beslenmede düşer (65). Gastrik by-pass ameliyatından sonra düştüğü gösterilmiştir (66). Ghrelın salgılanımını arttıran ve azaltan faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Ghrelın salgılanımını etkileyen faktörler (9).

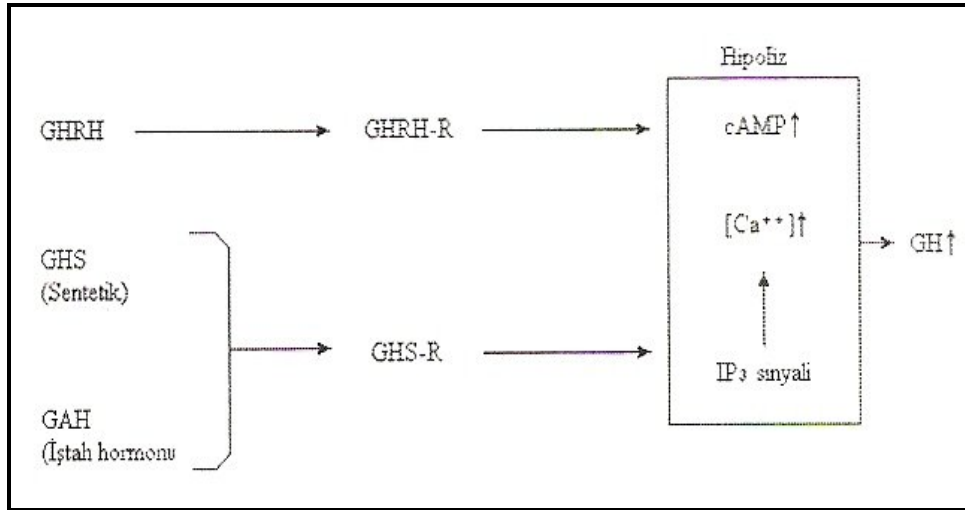
Ghrelın Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelın Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık, düşük BMI	Gıda alımı, yüksek BMI
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsülin(?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS, ghrelın
	Ürokortin -I

2.1.4. GHRELİN VE BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir (3). GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand. ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştır (67).

İnsan GHS-R'ü. Howard ve arkadaşlarınca tanımlanmış ve klonlanmıştır (68). GHS-R mRNA'sının tip 1a ve 1b olarak tanımlanan iki izoformu vardır (69). Bu iki tip reseptör de beyin ve periferik organlarda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Sentetik GH salgılatıcılar GHS-R1a ile doğrudan bağlanarak hipofiz bezi somatotrop hücrelerinden GH salınımına yolaçarlar. Ghrelin'in etkisini GHS-R1a üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Des-acyl ghrelin, ghrelin'den daha yaygın olarak bulunmasına rağmen, GHS-R1a' ya bağlanmaz ve endokrin aktivitesi yoktur (70).

Tablo 2.2: Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi (6).



2.1.5. GHRELİN VE NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO), mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L-arginin'den sentezlenir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindedir ve L-NAME gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur. NO'nun besin alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması hipotalamustaki NOS seviyelerini artırır. Ghrelin'in gıda alımını arttırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu durum, ghrelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (71).

2.1.6. GHRELİN VE ENERJİ DENGESİ

Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (72). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (73.74). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (75). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (76).

Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromedial çekirdek ile beraber paraventricüler ve dorsomedial çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (77). Lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (78).

Nöropeptit Y (NPY). santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir (79). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup. lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (80.81). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta üretilen “agouti-related protein” (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (82).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta. hipokampusta. substansia nigra. ventral tegmental bölgede. dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (83).

Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de. leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan *c-fos*'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (84). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir (84). Nöropeptit Y. Y₁ reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi. ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (72).

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (85). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin. beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla

yağ birikimini engeller (86). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (72).

Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir (87). Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (87). Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir (87).

Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildirilmemiştir (88,89). Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır (72).

2.1.7. FETÜSTE VE YENİDOĞANDA GHRELİN

İmmunoreaktif ghrelin kan örneklerinde hamileliğin 20. haftasından itibaren yetişkinle aynı konsantrasyonlarda ghrelin saptanmıştır (7). Göbek kordonu total ghrelin konsantrasyonları anne kanından daha yüksek miktardadır; cinsiyet veya etnik kökenden etkilenmez. Fetal ghrelin kaynağı bilinmemektedir. Postmortem çalışmalar, ghrelinin fetal tiroid, akciğer ve pankreasta çok, ancak fetal midede daha az bulunduğunu göstermiştir (90). Ghrelinin perinatal dönemde

kilo artışı ve GH sekresyonuna etkisi bilinmemektedir. Kordon kanındaki yüksek GH konsantrasyonları ghreline bağlı olabilir. Bununla birlikte GH düzeyleri ile göbek kordonu ghrelinin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir. Fetal midede ghrelinin ekspresyonu doğumdan sonra başlar (8).

2.1.8. GHRELİNİN ETKİLERİ

Ghrelinin organizmada çok çeşitli sistemler: üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (9).

1. Yemek yeme ve uyku üzerine etkisi
2. Hücre proliferasyonu üzerine etkisi
3. Kardiovasküler etkiler
4. Karbonhidrat metabolizması ve enerji metabolizması üzerine etkileri
5. Pankreatik ekzokrin ve endokrin fonksiyonu üzerine etkisi
6. Gastrointestinal sistem üzerine etkisi
7. Diğer endokrin etkiler
8. Leptin üzerine etkileri
9. Obestatin üzerine etkileri
10. Otonom sinir sistemi üzerine etkileri
11. Vagus sinirine etkileri

2.1.8.1 Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi

Yemek yemek, yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. Bu nedenle, iştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (91). Ghrelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır. GHS'ların (MK-0677, pamorelin, hekzarelin ve farmakolojik HS analogları) yemek yeme üzerine pozitif etkili olduğu 1995 yılından itibaren ratlar üzerinde gösterilmiştir. Ghrelinin oreksijenik etkisi ob/ob leptin eksikliği olan farelerde gözlenmiştir ve ghrelinin antagonisti olan D-Lys3-GHRP-6 ile inhibe edilmiştir (92).

Memelilerde ghrelin oreksijenik ve adipogenik. yağ depolanmasını artırıcı bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı ve kısa ömürlüdür. Hipotalamus. enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusda iştah üzerine etkisini üç yolla yapar:

1. Mideden salgılanan ghrelin kan yoluyla ARC (Arkuat nükleus) hücrelerine ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşır.
2. Periferde sentezlenen ghrelin. vagal etkileşimlerle GHS-R ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nükleus traktusa erişerek hipotalamusu etkiler.
3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve NYP/AGRP ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunur. Ancak beyinde ghrelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir (45).

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptid Y (NPY) ve iştah etkili protein (AGRP) adlı oreksijenik peptidler. ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (93).

İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı. periferal ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimule ettiği gösterilmiştir. Genellikle. periferal olarak enjekte edilen peptidler kan-beyin bariyerini geçemezler. Periferal ghrelinin bariyeri geçme hızı son derece yavaştır. İndirekt etki yoluyla hipotalamik bölgeyi etkilediği düşünülmektedir (94).

Uyku Üzerine Etkisi: Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (95).

Isı üzerine etkisi: Santral ya da periferal yolla uygulanan grelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta. uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin grelin intraperitoneal (IP) verilirse ısı artışı 5-20

dakika arasında olurken intraserebroventriküler (ICV) verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişimin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (96).

2.1.8.2 Hücre Proliferasyonu

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir (97.98). GHS-reseptörleri. meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümoral dokularında bulunmuştur (99).

İn vitro çalışmalarla ghrelinin. hem açillenmiş hem de açillenmemiş şeklinin ve bazı sentetik analoglarının tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün. fakat aynı zamanda gastro-entero-pankreatik karsinoidlerin. akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği hem immunohistokimyasal hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır (99.100.101).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada. açillenmiş ve açillenmemiş ghrelinin GHS-R1a reseptörü yoluyla değil. farklı GHS reseptör alt grubu aracılığı ile hücre proliferasyonunu azalttığı belirtilmiştir (102).

Kemik ve diş dokusuna etkileri: Ratlarda GAH osteoblastların proliferasyon ve arklılılaşmasını uyarmaktadır. Dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (103.104).

Gastrektomi canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Ghrelinin ana sentez yeri olan midenin yani fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması sonucunda ghrelin havuzunda bir açık oluşması ve buna bağlı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir. Dişlerde bulunan ghrelinin

diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin oluşum dönemlerinde de diş gelişimine katkı yaptığı tezi ileri sürülmüştür (105).

2.1.8.3. Kardiovasküler Etkileri

Kalp ve aortada ghrelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (106.107). İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir (108.109). Ghrelinin primer yetişkin ve H9c2 kardiomyositlerin ve endotel hücrelerin in vitro olarak apoptozunu inhibe ettiği bildirilmiştir (110.111).

2.1.8.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) intravenöz ghrelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder (112). Ghrelinin GH salınımını artırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (113). Ghrelinin sıçan adacık α hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilmiştir. Sitozolik serbest Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve insülin sekresyonunu stimüle eder (114). Ghrelin akut olarak intravenöz enjeksiyonu sonrasında insanlarda insülin sekresyonunu inhibe eder (normal kilolu ve obez kişilerde) ve glukoz düzeyleri artar (112). Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da bulunmuştur. Ghrelin GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini artırır. Özetle, ghrelinin insülin salınımı üzerine etkisi GH yolu ile dolaşımdaki glukoz düzeylerini düzenleyerek, insülin direncini artırarak ve glikoneogenezini stimüle ederek olduğu düşünülmektedir (113).

Yağ dokusuna etkileri: Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı vücut yağ düzeylerini artırır (115). Ghrelin veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunun artırır ve resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder (92). İnsülin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur. Bunlar ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir (116).

HDL üzerine etkisi: Doku ve serumda bulunan iki çeşit grelinden des- açıl grelin (dGAH)'in derişimi. açillenmiş grelinden (aGAH) daha fazladır (96). Grelın. kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlıdır. Hatırlanacağı gibi grelinin üçüncü amino asidi olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi bağlanmıştır (6). Muhtemelen paraoksanaz bu yağ asidinin açıl bağlarını des-açılasyonla kırarak grelini inaktif forma getirmektedir (96.117).

2.1.8.5. Gastrointestinal Etkiler

Ghrelın ilk defa mide dokusunda bulunmuştur; ardından midedeki ve iştahı düzenlemekteki etkisi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelın uygulanmasının doza bağımlı gastrık asit salgılanmasını ve gastrık hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (118) .

Ghrelıne maksimum yanıtın özellikle gastrık asit salgılanması yönünde deri altı histamin (3 mg/kg) enjeksiyonu sonucu olan artış kadar olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt daha öncesinde uygulanan atropin veya bilateral servikal vagotomi sonucu engellenebilir ancak histamin H2-reseptör antagonisti bu yanıtı engellemez. Ghrelının intraserebroventriküler uygulanması da gastrık asit salgılanımını artırır (119).

2.1.8.6. Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu Üzerine Etkisi

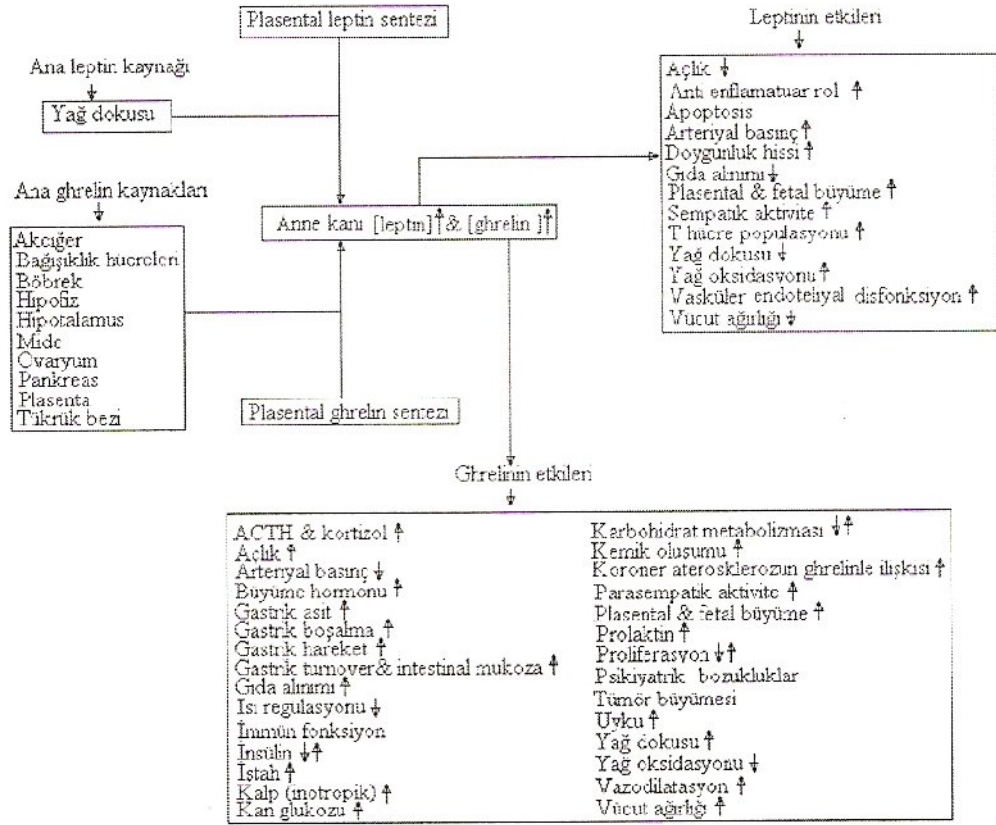
Pankreas. ghrelın üreten bir organdır. Ghrelının pankreasda yeni tanımlanan e adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir (120.121.90). Pankreatik ghrelın profili fetal oluşumdan itibaren değişim gösterir; pankreatik ghrelın eksprese eden hücreler erken postnatal dönemde fazla sayıdadır (yaklaşık tüm endokrin hücrelerin %10'u kadar) ve doğumdan sonra bu sayıda azalma görülür. Ghrelın mRNA ekspresyonu ve ghrelın konsantrasyonu (özellikle açillenmemiş ghrelın) fetal pankreasda fetal mideye nazaran birkaç kez daha yüksek düzeydedir (122).

2.1.8.7. Diğer Endokrin Etkiler

İntravenöz ghrelin uygulanmasının, sağlıklı kişilerde GH salınımını dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe arttırdığı gösterilmiştir (123). Ghrelinin ve GHRH'nin birlikte verilmesi GH salgılanmasında sinerjik etki gösterir (124). Ghrelin, GHS-R üzerine IP3 yolu ile etki ederek hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve GH düzeyi yükselir. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu sıçanlarda ve insanlarda GH salınımını artırır. (45). GH salgılanması ghrelin enjeksiyonundan yaklaşık 5-15 dk sonra tepe noktasına ulaşır ve 1 saat sonra başlangıç değerlerine azalır. Ghrelin ve GHRH, GH salınımı üzerine sinerjik etki gösterir; bu ikili uygulama sadece GHRH veya ghrelin etkisinden daha fazla GH salgılanmasına neden olur (124). Bu sinerjik etki, GHRH, sentetik ghrelin agonistleri ve GHSs'in birlikte verilmesi ile de gözlemlenebilir. Ghrelinin diğer endokrin etkileri arasında GH, ACTH, Kortizol, Prolaktin salınımını arttırmak görülmektedir (125).

2.1.8.8. Leptin Üzerine Etkileri:

Hematopoetik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4 α sarmal yapmakta ve Cys 96–Cys 146 arasında bir disülfit bağı içermektedir. Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsityotrofoblast gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (6). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3 : Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri (126).

Ghrelin ve leptin. “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte. vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık tokluk. glukoz ve diyet. insülin. barsak hormonları. leptin. parasempatik aktivite. yaş. gebelik. obezite. cinsiyet. polikistik over sendromu. enerji düzeyi. insülin direnci ve diabetes mellitus. GH eksikliği. akromegali. hipo ve hipertiroidizm. neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler (6.127) gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında. arteriyel basınçta yükselme (128). ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (129.130).

2.1.8.9. Obestatin Üzerine Etkileri:

Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (131). Ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiştir. Bu hormonun etkilerinin ise şunlar olabileceği belirtilmiştir (132.133).

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

2.1.8.10. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın GAH, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir (134).

Ghrelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (134.135).

2.1.8.11. Vagus Sinirine Etkileri:

Vagus siniri (10. kranial sinir). GAH'ın etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus, afferent dorsal beyin sapının nukleus traktus soliteryusununda sonuçlanmaktadır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine ve hipotalamus amyglada ve korteks de dahil olmak üzere beynin değişik bölgelerine dağılmaktadır. Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı

periferal GAH'ın indüklediği beslenme etkisini kesmekte. NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagatomi ile inhibe edilmektedir (136). GAH spontan vagal afferent frekansını düşürmekte buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece, GAH'ın vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da ghrelin derişiminden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (137).

2.2. LEPTİN

Obezite geni (ob gen) ve bu genin kodladığı bir polipeptid olan leptin, ilk olarak Zhang ve arkadaşları (138) tarafından farelerde gösterilmiştir. İnsanlarda ise leptin gen lokalizasyonu 7q31 ve leptin reseptör gen lokalizasyonu 1q31 kromozomu üzerindedir (139). Esas olarak yağ dokusunda üretilen leptin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde (10) ve nöroendokrin sistemde (11), enerji homeostazisinde (12,13) rol oynar. Hayvanlarda ve insanlarda bir dizi üreme fonksiyonu ile yakından ilişkilidir (14).

Leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmaları işlevini, beyindeki doyumluk merkezlerini etkileyerek besin alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran, vücudun major enerji rezervi ile ilgili sinyalleri beyine taşıyan bir metabolik düzenleyici olarak yerine getirir (15). Gebelik, vücut yağ, enerji ve nöroendokrin metabolizmalarının çok yoğun yaşandığı bir süreçtir. Bu süreçte, leptinin de önemli rollerinin olması beklenir. Gerçekten de, diğer etkenlerden bağımsız olarak, fetal kordon kanı leptin düzeyiyle intrauterin fetal gelişmenin ilişkili olduğunun bulunması (140), gebelikte leptinin işlevi ve öneminin daha çok araştırılmasına yol açmıştır. Gebelikte leptin kaynakları, en çok plasental doku ve immatür fetal yağ depolarıdır. Leptin, gebelikte en çok, plasental sinsityotrofoblastik aktiviteye bağlı olarak artar (16). Term plasentada sinsityotrofoblastlara yerleşen leptin reseptörleri, fetoplasental gelişimde etkilidir. Evrimin daha alt basamaklarındaki canlıları gebeliklerinde, yağ dokusundan ve

belki de plasentadan kaynaklanan artışlarla. ilerleyen gebelikle birlikte maternal leptin düzeyi de artar (17).

Leptinin gebelikteki rolü tartışmalıdır. Gebelikte leptinin işlevleri arasında. gebeliğin büyümesi ve gelişimi. fetal/plasental anjiogenezis. embriyonik hematopoezis ve maternal-fetoplasental ünite de hormon biyosentezi sayılabilir. Ayrıca invitro çalışmalarda. preeklampsi gibi utero-plasental yetmezlik sonucu gelişen plasental hipoksi durumlarında. serum leptin düzeyinin yükselmesi. gebelikte plasental leptin üretiminin önemini göstermektedir (18).

Bununla beraber halen. leptinin maternal ve fetal dolaşıma ne ölçüde salındığı açık değildir. Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla. intrauterin büyüme ve gelişme geriliği. makrozomi. plasental yetmezlik veya prematüritenin önlenmesini sağlayarak perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması umulmaktadır (16.141).

2.2.1. Leptin Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü. beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (142). Ayrıca. metabolizmanın düzenlenmesi (143). cinsel gelişim (144). üreme (145). hematopoez (146). immünite (147). gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (148). sempatik sinir sistemi aktivasyonu (142). anjiyogenez (149) ve osteogenezis’de de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır (150).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptin’in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y’nin arkuat nükleus’dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (151). Yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye

ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α - MSH) dur. α -MSH. proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dür. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi. MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırladığını göstermiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (152).

Enerji homeostazisinde nükleus arkuatus nöronlarının aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken. lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken. iki nöron arasında koordinasyonda sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı). enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur (152).

Sonuçta leptin. beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe. enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı

direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken. büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinin ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinindir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinin'e olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur (152).

Nükleus Traktus Solitaryus (NTS). gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler. Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir (153).

2.3. IGF-I ve IGF-II

Hamileliğin ortasından itibaren maternal değişimde PGH. ilerleyerek hipofizer GH' nun yerini alır. Plasental GH. maternal (IGF-I) (19.20) in temel düzenleyicisidir ve hipofizer GH'nunkilerle karşılaştırılabilir birçok metabolik eylemi ve benzer somatojenik etkisi vardır (21.22). İnsan hamileliğinin orta dönemlerinde ölçülen yüksek PGH seviyelerinin (23). plasental metabolizma ve fetüs substrat desteği üzerinde direkt ya da IGF-I aracılığıyla bir etkisinin olması muhtemeldir (24.20.25.26). Bu. toplam PGH nin maternal yoğunlukları ve IGF-I nin yüksek derecede ilişkili olduğu ve gelişme geriliği (IUGR) olduğu zamanlarda azaldığı (20.23.27) ve maternal IGF-I nin fetal femur uzunluğu ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gözlemleriyle desteklenir (28). Ayrıca. hamile olan farelerde GH fetal ağırlığı etkiler (154.155). Gebe farelerde. GH nin plasentayı aşmadığı görülmüştür. bu yüzden bunun fetal büyüme üzerindeki etkilerinin direkt olmadığı ve maternal IGF-I yoğunlukları ve fetüs substrat desteği üzerindeki etkisi aracılığıyla olması muhtemeldir (156).

IGF-I'in temel kaynağı karaciğerdir; bununla birlikte hem IGF-I hemde IGF-II tüm vücut dokularında üretilebilir. Büyüme hormonu etkileri lokal IGF-I salınımı ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle dokulardaki IGF konsantrasyonları plazma değerinden daha önemlidir. Büyüme hormonunun intrauterin etkileri postnatal hayata oranla daha fazladır. IGF-II asıl insülin tarafından uyarılarak fetal büyümede rol oynar. İnsülin büyümedeki mitojenik etkilerini IGF-II reseptörlerine bağlanarak gösterir (2). Fetal plazma IGF-I ve IGF-II seviyeleri 32. ve 34. haftalarda yükselmeye başlar. Fetal hayatta IGF regülasyonunun önemi tam olarak anlaşılammıştır (157).

PGH nin maternal metabolizma. plasenta ve dolayısıyla fetal büyüme üzerindeki etkisi potansiyel olarak GH-binding proteinin (GHBP) yüksek çekim etkisi tarafından oluşturulur (158.159). Maternal dönüşümde. GHBP yoğunlukları. gebelik yaşına bağlı olarak. gebe olunmayan durumdaki seviyelerle karşılaştırılabilir ya da daha yüksektir (160). Gebelik esnasındaki GH eksenini daha iyi anlamak için. normal ve patolojik gebelerde serbest PGH nin gebelik profilinin ölçümlerinin bilinmesi gerekir. Serbest PGH ile büyüme parametreleri arasında ve toplam PGH ile büyüme parametreleri arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması. maternal GHBP nin fetal büyüme üzerindeki. daha genel olarak GHBP nin canlı organizmanın içindeki GH eylemlerinin kontrolündeki fizyolojik rolüne uygun delil sağlar (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2006 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan onam alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışma projesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 07. Tıp. 06 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Bilgilendirme sonrası rızaları alınan 19-36 yaşları arasındaki 75 tane sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin ilk vizitinde sistemik değerlendirmesi yapılmıştır ve herhangi bir sistemik hastalığı (kardiyovasküler hastalık, diabet, hipertansiyon, tiroid bozukluğu v.b) ve ilaç kullanımı olmayan (demir ve vitamin desteği hariç), tekli gebeliği olan olguların kayıtları alınmıştır. Ghrelin plazma düzeylerini etkileyebileceğinden; ikiz gebelikler, İnsülin bağımlı-bağımsız diabetes mellituslu ve vücut kitle indeksi 18-30 aralığında olmayan olgular özellikle çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca ghrelin ve leptin düzeylerinin gıda alımından etkilenmesinden dolayı 10 saatlik açlık venöz kan alımına dikkat edilmiştir. Takipleri sırasında gestasyonel diabeti olan 5. gebeliğin indüklediği hipertansiyonu saptanan 2. 3.trimester kontrolüne zamanında gelemeyen 15 ve doğum için merkezimize başvurmayan 19 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya katılan 36 gebenin yaş dağılımı; yaş < 25 ve ≥ 26 olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır.

3.1. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan tüm olguların birinci trimester (6-13. gestasyonel haftalar arası), ikinci trimester (14-28. gestasyonel haftalar arası), üçüncü trimester (29-40 gestasyonel haftalar arası) ziyaretlerinde rutin değerlendirmeleri yapıldıktan sonra vücut ağırlıkları ve boyları kaydedildi. Olguların tümünden 10 saatlik açlık sonrası ghrelin düzeyi, leptin, lipid profili (Kolesterol, Trigliserit, LDL, HDL), IGF-I ve IGF-II hormonları değerlendirilmek üzere bir tüp venöz kan alınıp 4

dakika 5000 devirde santrifüje edilerek serumları ayrıldıktan sonra daha sonra çalışılmak üzere -80 °C’de endorflar içerisinde saklandı. Aynı gebeler doğum için başvurduklarında gebelerin kiloları tekrar kaydedildi. Doğum sırasında kendilerinden ve yenidoğanlarından umbilikal kordon kanlarında bir biyokimya tüpüne alınarak yine aynı parametreler çalışılmak üzere serum örnekleri aynı şartlarda saklandı. Olguların doğum şekli, plasenta ağırlığı ve yenidoğanların doğum kiloları doğum sonrası kaydedildi.

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal parametrelerin ölçümleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi. Serum ghrelin, leptin, IGF-I, IGF-II düzeyleri ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile, lipid profili Roche Hitachi Modular P 800 cihazı ile cihazın orjinal kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Serum ghrelin düzeyi “The BioVendor Rd194063400 Human Unacylated Ghrelin ELISA kiti”, leptin düzeyi “DRG Leptin (Sandwich) ELISA kiti”, IGF-I düzeyi “DRG IGF-I ELISA kiti”, IGF-II düzeyi “DRG IGF-II ELISA kiti”, Prolaktin düzeyi “DRG Prolactin ELISA kiti” kullanılarak çalışılmıştır. Sonuçlar ghrelin birimi pg/ml, leptinin birimi ng/ml, IGF-I birimi (ng/ml), IGF-II birimi (ng/ml), prolaktin birimi (ng/ml), lipid profili birimi mg/dl olarak alındı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 (Statistical Package For Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı ölçütler olarak ortalama değer, standart sapma, minimum ve maksimum değerler alındı. İkili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Oneway ANOVA testi kullanıldı. Gebelerin kiloları, bebek kilosu ve plasenta ağırlığı ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon için Pearson analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 36 gebe ile tamamlanmış olup. bu gebelerden elde edilen veriler detaylı olarak karşılaştırıldı.

Tablo 4. 1 : Gebelerin sosyo-demografik özellikleri

	Ortanca veya ort±SD	minimum	maksimum
Yaş . Yıl	26.6±4.51	18.0	37.0
Gravida	2	1.0	7.0
Parite	0.5	0.0	2.0
Abortus	0.0	0.0	5.0
Yaşayan	0.0	0.0	2.0
Boy (cm)	160.5±5.4	145.0	171.0

Araştırma kapsamına alınan gebelerin sosyo-demografik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin ortalama kilo dağılımları 1. trimester 65.9±12.4. 2. trimester 69.4± 12.2. 3. trimesterde 73.9±10.8 ve doğum kilolarıda 77.6±10.5 olduğu saptandı. Gebelerin ilk kontrolleri ortalama 9.2±1.9 haftada. 2. trimester kontrolleri 19.5±1.3 haftada ve 3. trimester kontrolleri 32.7±2.5 haftada yapılmıştır. Gebelerin ortalama doğum zamanları 38.5±1.1 hafta olarak gözlenmiştir.

Tablo 4.2 : Bebeklerin demografik özellikleri ve doğum şekilleri

Sezaryen	11 (%30.6)
Normal Doğum	25 (%69.4)
Kız	15 (%41.7)
Erkek	21 (%58.3)
Bebek boyları (cm)	50.8±1.16
Bebek kiloları (gr)	3369.2±246.0

Araştırmaya katılan bebeklerin 15’i (%41.7)kız. 21’i (%58.3) erkek bebek idi. Bu bebeklerin 25’i (%69.4) normal doğum ile 11’i (%30.6) sezaryen ile doğmuştur. Bebeklerin ortalama kiloları 3369.2±246.0gr. minimum 2900.0 gr ve maksimum 3950.0 gr olarak saptanmıştır

Tablo 4.3 :Gebelerin biyokimyasal parametrelerinin trimesterlere göre dağılımı

	1.trimester	2. trimester	3. trimester	p
Kilo (kg)	65.9±12.4	69.4±12.2	73.9±10.8	0.018
Total kolesterol(mg/dl)	171.1±52.1	229.5±58.7	246.8±61.5	0.000
Trigliserit(mg/dl)	112.3±41.0	176.8±70.6	225.3±67.9	0.000
LDL(mg/dl)	88.7±45.8	128.6±53.9	138.6±60.4	0.000
Ghrelin(pg/ml)	126.8±42.8	120.1±55.1	107.7±46.0	0.237
Leptin(ng/ml)	52.5±49.3	55.3±41.2	67.2±49.3	0.370
IGF-I (ng/ml)	10.7±10.2	6.0±4.5	2.1±2.4	0.000
IGF-II (ng/ml)	2582.5±484.4	2721.6±774.5	2543.6±655.7	0.476
Prolaktin(ng/ml)	32.7±22.8	83.2±51.1	215.7±145.5	0.000

Gebelerin her üç trimester izlemlerinde; gebelik haftası ilerledikçe kilo. total kolesterol. trigliserit. LDL. prolaktin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlendi ($p<0.005$). IGF-I serum düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0.005$). İstatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte gebelerin serum ghrelin düzeylerinin trimester ilerledikçe azaldığı ve leptin düzeylerinin trimester ilerledikçe arttığı gözlemlendi.

Tablo 4.4 :Gebelerin biyokimyasal parametrelerinin 3 trimester ve doğum düzeyleri

	1.trimester	2. trimester	3. trimester	Doğum	p
Kilo(kg)	65.9±12.4	69.4±12.2	73.9±10.8	77.6±10.5	0.000
Total kolesterol(mg/dl)	171.1±52.1	229.5±58.7	246.8±61.5	213.5±50.7	0.000
Trigliserit(mg/dl)	112.3±41.0	176.8±70.6	225.3±67.9	194.6±61.7	0.000
LDL(mg/dl)	88.7±45.8	128.6±53.9	138.6±60.4	116.5±38.1	0.000
Ghrelin(pg/dl)	126.8±42.8	120.1±55.1	107.7±46.0	106.5±44.6	0.202
Leptin(ng/ml)	52.5±49.3	55.3±41.2	67.2±49.3	50.2±36.5	0.378
IGF-I(ng/ml)	10.7±10.2	6.0±4.5	2.1±2.4	4.5±4.6	0.000
IGF-II(ng/ml)	2582.5±484.4	2721.6±774.5	2543.6±655.7	2153.4±512.4	0.001
Prolaktin(ng/ml)	32.7±22.8	83.2±51.1	215.7±145.5	281.9±176.8	0.000

Gebelerin üç trimester izlemleri doğumdaki bulguları ile karşılaştırıldığında; trimester ilerledikçe ve doğum zamanında gebelerin kilolarının ve prolaktin değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam ettiği ancak total kolesterol. trigliserit ve LDL düzeylerinin doğum zamanında 3. trimester değerlerine göre düşme gösterdiği izlendi ($p<0.005$). IGF-II'nin trimester ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak düştüğü saptandı ($p<0.005$).

Tablo 4.5 : Bebeklerin kord kanı biyokimyasal özellikleri

	ortalama±SD	minimum	maksimum
Total Kolesterol(mg/dl)	81.0±50.7	43.00	260.00
Trigliserit(mg/dl)	51.4±57.18	14.00	295.00
LDL(mg/dl)	38.3±33.87	12.00	152.00
Ghrelin(pg/dl)	73.7±20.94	35.00	128.00
Leptin(ng/ml)	24.2±26.10	1.00	141.05
IGF-I(ng/ml)	14.3±11.56	0.03	47.53
IGF-II(ng/ml)	1172.2±445.42	654.00	2755.00
Prolaktin(ng/ml)	306.1±212.16	114.00	1097.00
Plesanta ağırlığı	679.7±99.75	500.00	1000.00

Araştırma kapsamındaki bebeklerin doğum sonunda kord kanından bakılan biyokimyasal özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6 : Doğum şekli ile 3. trimester biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

	Normal doğum (n=25)	Sezaryen (n=11)	p değeri
Kilo(kg)	70.6±8.2	81.4±12.3	0.019
Total kolesterol(mg/dl)	252.2±68.3	234.6±42.5	0.390
Trigliserit(mg/dl)	212.9±58.5	253.7±81.6	0.126
LDL(mg/dl)	145.7±65.7	122.5±44.4	0.229
Ghrelin(pg/dl)	98.3±34.6	128.9±61.9	0.175
Leptin(ng/ml)	67.7±53.9	77.4±37.1	0.103
IGF-I(ng/ml)	2.43±2.7	1.3±1.5	0.389
IGF-II(ng/ml)	2535.7±626.2	2561.5±750.4	0.904
Prolaktin(ng/ml)	207.5±125.5	234.3±188.9	0.837

Gebelerin 3.trimesterdeki biyokimyasal parametrelerin doğum şekline etkisi incelendiğinde; kilonun istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptandı (p<0.005). İstatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte sezaryen ile doğum yapanlarda ghrelin seviyelerinin normal doğum yapanlara göre yüksek seyrettiğini saptandı.

Tablo 4.7 : Doğum şekli ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon

	Normal doğum (n=25)	Sezaryen (n=11)	p değeri
Kilo(kg)	74.2±82.2	85.4±11.2	0.006
Total	212.7±55.8	215.5±39.1	0.680
Kolesterol(mg/dl)			
Trigliserit(mg/dl)	184.4±65.5	217.8±46.7	0.144
LDL(mg/dl)	118.3±38.9	112.3±39.0	0.450
Ghrelin(pg/dl)	99.9±30.3	121.5±66.5	0.631
Leptin(ng/ml)	39.3±23.5	75.0±48.7	0.008
IGF-I(ng/ml)	4.4±5.1	4.7±3.4	0.643
IGF-II(ng/ml)	2175.0±581.5	2104.5±321.7	0.959
Prolaktin(ng/ml)	285.9±195.6	272.8±132.2	0.770

Gebelerin doğum anındaki biyokimyasal parametrelerin doğum şekline etkisi incelendiğinde; doğumdaki kilosu ve leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptandı ($p<0.005$). Sezaryen ile doğum yapanlarda ghrelin ve trigliserit düzeylerinin yüksek seyrettiği ancak istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı.

Tablo 4.8 : Gebelerin 3.trimester kilosunun 3.trimester biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Gebelerin 3.trimester kiloları ile korelasyon		
	r	p
Total Kolesterol(mg/dl)	-0.230	0.177
Trigliserit(mg/dl)	0.126	0.465
LDL(mg/dl)	-0.277	0.102
Ghrelin(pg/dl)	0.123	0.473
Leptin(ng/ml)	0.475	0.003
IGF-I(ng/ml)	-0.147	0.392
IGF-II(ng/ml)	-0.193	0.259
Prolaktin(ng/ml)	-0.213	0.212

Gebelerin 3. trimester kiloları yine 3. trimester biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; leptin düzeyi ile kilo arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0.005$). Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.9 : Gebelerin doğum kilosunun doğumdaki biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması

Gebelerin doğum kiloları ile korelasyon		
	r	p
Total Kolesterol(mg/dl)	-0.191	0.264
Trigliserit(mg/dl)	-0.008	0.962
LDL(mg/dl)	-0.158	0.358
Ghrelin(pg/dl)	-0.219	0.200
Leptin(ng/ml)	0.466	0.004
IGF-I(ng/ml)	0.014	0.396
IGF-II(ng/ml)	-0.304	0.071
Prolaktin(ng/ml)	0.081	0.639

Gebelerin doğum kiloları doğumdaki parametreler ile karşılaştırıldığında; leptin düzeyi ile istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı ($p < 0.005$). İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte; gebelerin doğum zamanındaki kiloları ile ghrelin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı.

Tablo 4.10 : Bebek kilosu ile 1.trimester biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Bebek kilosu ile korelasyon		
	r	p
Kilo	0.005	0.978
Total Kolesterol(mg/dl)	0.173	0.312
Trigliserit(mg/dl)	-0.042	0.809
LDL(mg/dl)	0.241	0.157
Ghrelin(pg/dl)	-0.133	0.439
Leptin(ng/ml)	0.096	0.579
IGF-I(ng/ml)	0.160	0.350
IGF-II(ng/ml)	-0.071	0.682
Prolaktin(ng/ml)	0.252	0.138

Bebek kilosu ile 1.trimester biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.11 : Bebek kilosunun gebelerin 3.trimesterdeki biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Bebek kilosu ile korelasyon		
	r	p
Kilo(kg)	0.026	0.879
Total Kolesterol(mg/dl)	0.044	0.798
Trigliserit(mg/dl)	0.459	0.005
LDL(mg/dl)	-0.012	0.942
Ghrelin(pg/dl)	0.252	0.138
Leptin(ng/ml)	0.128	0.455
IGF-I(ng/ml)	-0.123	0.476
IGF-II(ng/ml)	0.127	0.462
Prolaktin(ng/ml)	-0.007	0.967

Araştırmaya katılan gebelerin 3.trimester biyokimyasal parametrelerinin bebek kilosuna etkisi bakıldığında; trigliserit ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p<0.005$). İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte; gebelerin 3.trimester ghrelin düzeyi ile yenidoğan kilosu arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 4.12 : Bebek kilosunun gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Bebek kilosu ile korelasyon		
	r	p
Kilo(kg)	0.037	0.831
Total kolesterol(mg/dl)	-0.075	0.663
Trigliserit(mg/dl)	0.143	0.406
LDL(mg/dl)	-0.027	0.877
Ghrelin(pg/dl)	-0.085	0.620
Leptin(ng/ml)	0.297	0.078
IGF-I(ng/ml)	-0.318	0.059
IGF-II(ng/ml)	0.093	0.588
Prolaktin(ng/ml)	-0.025	0.885

Bebek kilosu ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında korelasyona bakıldığında IGF-I ile negatif istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.005$). Bebek kilosu ile leptin arasında da anlamlılığa yakın düzeylerde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 4. 13 : Bebeklerin doğum kilosunun bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile karşılaştırılması

Bebek kilosu ile korelasyon		
	r	p
Total Kolesterol(mg/dl)	-0.315	0.061
Trigliserit(mg/dl)	-0.211	0.216
LDL(mg/dl)	-0.342	0.041
Ghrelin(pg/dl)	-0.220	0.197
Leptin(ng/ml)	-0.236	0.167
IGF-I(ng/ml)	-0.070	0.685
IGF-II(ng/ml)	-0.279	0.099
Prolaktin(ng/ml)	-0.045	0.796

Bebek kilolarının bebeğin biyokimyasal parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında sadece bebek kilosu ile bebeğin serum LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($p<0.005$).

Tablo 4.14 : Yaş dağılımına göre 1.trimester biyokimyasında değişiklik

	yaş < 25 (n=12)	yaş ≥ 26 (n=24)	p
Kilo(kg)	65.3±16.1	66.1±10.5	0.737
Total Kolesterol(mg/dl)	138.8±28.0	187.2±54.1	0.001
Trigliserit(mg/dl)	104.4±45.6	116.3±38.8	0.523
LDL(mg/dl)	63.7±18.1	101.1±50.4	0.001
Ghrelin(pg/dl)	119.3±37.5	130.6±45.5	0.502
Leptin(ng/ml)	37.7±41.9	59.9±51.9	0.100
IGF-I(ng/ml)	10.0±6.9	11.0±11.6	0.580
IGF-II(ng/ml)	2485.2±484.7	2631.1±487.1	0.254
Prolaktin(ng/ml)	22.7±12.7	37.7±25.1	0.036

Yaş dağılımına göre 1.trimester biyokimyasında değişikliklere bakıldığında total kolesterol . LDL. prolaktin değerlerinin 25 yaş üstünde istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.005$).

Tablo 4.15 : Yaş dağılımına göre gebelerin doğum biyokimyası ve bebek kilosundaki değişiklikler

	YAŞ 25< (n=12)	YAŞ ≥26 (n=24)	P
Kilo(kg)	76.2±13.7	78.4±8.7	0.534
Total	192.0±48.3	224.3±49.4	0.046
Kolesterol(mg/dl)			
Trigliserit(mg/dl)	178.1±65.6	202.9±53.4	0.174
LDL(mg/dl)	103.3±36.6	1123.±37.7	0.164
Ghrelin(pg/dl)	97.3±29.3	111.1±50.5	0.513
Leptin(ng/ml)	40.3±18.8	55.2±42.3	0.314
IGF-I(ng/ml)	4.4±3.9	4.5±5.1	0.854
IGF-II(ng/ml)	2035.5±659.1	2212.4±425.3	0.140
Prolaktin(ng/ml)	295.8±203.2	274.9±166.3	0.867
Bebek kilo(gr)	3322.5±174.3	3392.5±275.5	0.425

Yaş dağılımına göre gebelerin doğum biyokimyasındaki değişikliklere ve bebek kilosuna bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.16 : Bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile cinsiyetleri arasındaki korelasyon

	Kız (n=15)	Erkek (n=21)	p değeri
Bebek Kilo(gr)	3357.3±188.7	3377.6±284.3	0.712
Bebek Boy(cm)	50.9±0.8	50.8±1.4	0.881
Total	75.5±52.4	84.9±50.4	0.500
kolesterol(mg/dl)			
Trigliserit(mg/dl)	49.0±68.7	53.1±49.1	0.441
LDL(mg/dl)	34.7±33.6	40.8±34.7	0.653
Ghrelin(pg/dl)	71.0±17.9	75.6±23.1	0.542
Leptin(ng/ml)	27.3±33.9	22.0±19.4	0.760
IGF-I(ng/ml)	18.3±14.2	11.4±8.4	0.163
IGF-II(ng/ml)	1214.7±481.1	1141.8±427.6	0.395
Prolaktin(ng/ml)	377.5±303.2	255.2±88.8	0.422

Araştırmaya katılan bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile cinsiyetleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.17 : Plasenta ağırlığının bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile korelasyonu

Plasenta ağırlığı ile korelasyon		
	r	p
Total Kolesterol(mg/dl)	-0.01	0.995
Trigliserit(mg/dl)	-0.018	0.915
LDL(mg/dl)	0.015	0.931
Ghrelın(pg/dl)	0.0112	0.516
Leptin(ng/ml)	0.050	0.774
IGF-I(ng/ml)	-0.229	0.178
IGF-II(ng/ml)	-0.139	0.419
Prolaktin(ng/ml)	0.272	0.108

Plasenta ağırlığı ile bebeklerin biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı.

Tablo 4.18 : Plasenta ağırlığı ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon

Plasenta ağırlığı ile korelasyon		
	r	P
Kilo(kg)	0.330	0.049
Total Kolesterol(mg/dl)	0.187	0.274
Trigliserit(mg/dl)	0.269	0.113
LDL(mg/dl)	0.225	0.187
Ghrelın(pg/dl)	-0.009	0.960
Leptin(ng/ml)	0.028	0.871
IGF-I(ng/ml)	-0.133	0.441
IGF-II(ng/ml)	0.052	0.764
Prolaktin(ng/ml)	-0.016	0.928

Plasenta ağırlığı ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında kilo ile pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.005$).

5. TARTIŞMA

Bir canlının tek hücreden başlayıp erişkin haline geçişi büyüme ve gelişme terimi ile ifade edilir. Ovumun döllenenmesinden başlayarak ergenlik döneminin sonuna kadar devam eden uzun bir süreçtir. Geçen her gün, her ay, her yıl büyümede artma, gelişme düzeyinde ilerlemeye neden olur. Fetal büyüme ve gelişme zigotun bölünerek doku ve organları oluşturması ile gerçekleşen bir durumdur. Fetal büyümede büyüme hormonu etkilidir. Büyüme hormonunun endojen salgılatıcısı olan ghrelin de dolaylı olarak fetal büyümeden sorumludur (4).

Gebelikte ghrelin düzeyi ve bunun fetal büyüme etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bunlarında sonuçları çelişkilidir.

Fuglsang J. ve arkadaşları 11 tekiz gebede yaptıkları bir çalışmada; serum ghrelin düzeyinin 18. haftada (2. trimester) en yüksek, üçüncü trimesterde ise en düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır. Daha sonra ghrelin düzeylerinin postpartum dönemde tekrar yükseldiğini (ortalama %27.7'lik bir artış ile) bildirmişlerdir (162). Gualillo O. ve arkadaşları ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak, gebelik sırasında ilk dönemlerde ghrelin seviyelerini yüksek, son dönemlerde ise düşük olarak saptamışlardır (163). Bizim çalışmamızda gebelerin her üç trimester izlemlerinde; gebelik haftası ilerledikçe kilo, total kolesterol, trigliserit, LDL, prolaktin düzeylerinin istatistiksel anlamı olarak arttığı izlenmiştir. Bunun yanında IGF-I serum düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe istatistiksel anlamı olarak azaldığı gözlenmiştir. İstatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte trimester ilerledikçe gebelerin serum ghrelin düzeylerinin azaldığı, leptin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Gebelerin üç trimester izlemlerine doğumdaki bulguları da eklendiğinde; trimester ilerledikçe ve doğum zamanında gebelerin kilolarının ve prolaktin değerlerinin istatistiksel anlamı olarak arttığı ancak; total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinin doğum zamanında 3. trimester değerlerine göre düşme gösterdiği izlenmiştir. IGF-II'nin trimester ilerledikçe istatistiksel anlamı olarak düştüğü saptanmıştır. Ghrelin seviyelerinin en yüksek birinci trimesterde olduğu daha

sonra düşüş gösterdiği saptanmıştır. Trimesterler boyunca maternal kilonun artışı ghrelin seviyelerindeki bu düşüşü açıklayabilir. Kaldı ki son yıllarda ghrelinin salınımını inhibe eden faktörler içerisinde bu parametrede yer almaktadır (9).

Nakahara K. ve arkadaşları, dolaşımdaki acyl ve des-acyl seviyelerini sırasıyla önce hamile farelerde ve sonra fetüslerinde ölçmüşlerdir. Bu araştırmacılar maternal plazmadaki acyl ghrelin seviyelerinin, hamileliğin son zamanlarında önemli olmayan bir azalma gösterdiğini saptamışlardır. Des-acyl ghrelin seviyelerinin ise; hamileliğin son zamanlarında önemli derecede arttığını saptamışlardır. Her iki ghrelin çeşidi, acyl ve des-acyl ghrelin, fetal dolaşımda da bulunmuş ve bu seviyelerin doğum zamanı yaklaştıkça aşamalı olarak azaldığı bildirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte gebelerin serum acyl-ghrelin düzeylerinin trimester ilerledikçe azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda des-acyl ghrelin seviyeleri çalışılmamıştır.

Cortelazzi D. ve arkadaşları; immunoreaktif ghrelin kan düzeylerini, hamileliğin 20. haftasından itibaren yetişkinle aynı konsantrasyonlarda saptadıklarını bildirmişlerdir. Göbek kordonu total ghrelin konsantrasyonlarının anne kanından daha yüksek seviyede olduğu saptanmış ve cinsiyet veya etnik kökenden etkilenmediği bildirilmiştir (7). Özdemir Z. çalışmasında ghrelin ve leptin düzeylerinin her iki cinsiyet arasında farklılık göstermediğini saptamıştır (165). Ancak bir başka çalışmada kız bebeklerin erkek bebeklerden önemli derecede yüksek serum ghrelin düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda Cortelazzi D. ve Özdemir Z. ile uyumlu olarak her iki cinsiyet arasında, serum ghrelin, leptin, IGF-I, IGF-II, lipid profili ve prolaktin değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Nakahara K. ve arkadaşları hamileliğin 14. ya da 15. gününden doğuma kadar geçen sürede ghrelin ile maternal tedavinin yenidoğan vücut ağırlığı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Acyl ghrelin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanları, plasebo ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarıyla

karşılaştırıldığında; acyl ghrelin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarının ortalama vücut ağırlıklarının %10'dan fazla arttırdığı gözlemlenmiş ve bu artışın doza bağımlı olduğu belirtilmiştir (164). Çalışmamızda bebek kilosu ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında korelasyona bakıldığında IGF-I ile negatif istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak ghrelin ile bebek ağırlığı arasında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Göbek kordonundaki ghrelin seviyeleri ile yenidoğan ağırlığını irdeleyen bir çalışmada; ghrelin seviyelerinin; AGA ve LGA yenidoğanlara göre SGA yenidoğanlarda %40 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır. AGA/LGA yenidoğanlarda gestasyonel yaş ve ghrelin arasında pozitif bir korelasyon bulunurken. SGA yenidoğanlarda negatif bir korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak SGA yenidoğanların. AGA/LGA ile karşılaştırıldığında yüksek göbek kordonu ghrelin konsantrasyonuna sahip olduğunu belirtmişlerdir (166). Çalışmamızda bebek kilolarının bebeğin biyokimyasal parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında sadece bebek kilosu ile bebeğin serum LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bebeğin göbek kordonu ghrelin konsantrasyonları ile bebek kilosu arasında korelasyon saptanmamıştır.

Ghrelin hormonu besin alımını artırırken organizma muhtemel bunu dengelemek amaçlı leptin hormonunu ortaya atmış olmalı ki iki hormonun etkilerine bakıldığında birbirine tersdir.

Leptin. vücut ağırlığı ve enerji metabolizmaları işlevini. beyindeki doyumluk merkezlerini etkileyerek besin alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran. metabolik düzenleyici gibi davranır (15). Gebelik. vücut yağ. enerji ve nöroendokrin metabolizmalarının çok yoğun yaşandığı bir süreçtir. Bu süreçte. leptinin de önemli rollerinin olması beklenir. Gerçekten de. diğer etkenlerden bağımsız olarak. fetal kordon kanı leptin düzeyiyle intrauterin fetal gelişmenin ilişkili olduğunun bulunması (140). gebelikte leptinin işlevi ve öneminin daha

çok araştırılmasına yol açmıştır. Bununla beraber halen. leptinin maternal ve fetal dolaşıma ne ölçüde salındığı açık değildir (16.141). Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla. intrauterin büyüme ve gelişme geriliği. makrozomi. plasental yetmezlik veya prematüritenin önlenmesini sağlayarak perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması umulmaktadır.

Leptin. beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe ederek. enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (152). Odabaşı ve arkadaşları çalışmalarında; leptin düzeylerinin gebeliğin 1. trimesterinden doğuma kadar arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak leptin düzeylerinin maternal kilo ile pozitif korelasyon gösterdiği. trimester ilerledikçe leptin düzeyinin arttığı saptanmıştır (167).

Özdemir Z. yaptığı çalışmada; term preterm tüm gruplarda yenidoğan ağırlığı ile yenidoğan kord leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır (165). Bir başka çalışmada da umbilikal kord leptin düzeylerinin fetal ağırlıkla ilişkili olduğunu ve fetal büyümede maternal leptin düzeyinden çok. fetal kord leptinin daha etkili olduğunu saptamışlardır (167). Bizim çalışmamızda ise hem umbilikal kord. hemde gebenin 3. trimester ve doğum kanındaki leptin düzeylerini yenidoğan ağırlığı ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Yapılan bir başka çalışmada plasenta ağırlığı ile umbilikal kord leptin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken bizim çalışmamızda böyle bir korelasyon saptanmamıştır (167).

IUGR veya makrozomi gibi fetal sıkıntılı durumlar gebelik takibinde ve doğum esnasında artan komplikasyonlarla ilişkilendirilir (168). Bu açıdan fetal ağırlığının kliniksel yada ultrasonografik tahmini. ek bazı biyokimyasal ölçümlerle gerçekleştirilebilir. Bu potansiyel işaretçilerde PGH. IGF-I. leptin.

IGFBP-I' i içerir. Büyüme ile ilgili bu faktörler plasental bariyeri aşamaz ancak plasenta üzerindeki etkileri aracılığıyla fetal büyümeyi etkileyebilirler (31).

Mc Intyre HD. ve arkadaşları IUGR de. IGF-I ve IGF-II'nin gebeliğin 28-30. haftalarında ve 36-38. haftalarında önemli ölçüde azaldığını. IUGR olmayan grupta her iki hamilelik döneminde pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (169). Fetal büyümeyi yürütmeye plasental GH maternal IGF-I'in temel düzenleyicisidir. Maternal IGF-I'in fetal femur uzunluğu ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (28). Fakat bir başka çalışmada bu parametrelerin yenidoğan ve plasenta ağırlıklarını tahminde klinik önem taşımadığı saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda ise bebek kilosu ile doğumdaki maternal IGF-I seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yenidoğan ağırlığı ile umbilikal kord IGF-I ve IGF-II değerleri incelendiğinde korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç muhtemelen normal ağırlığa sahip bebeklerin doğduğu sağlıklı gebelerin incelendiği dar bir grup seçiminden dolayı olabilir.

Ağralı G.'nin çalışmasında; maternal kilo değeri arttıkça. sezaryen doğum oranlarının da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Maternal kilonun yüksek ve çok yüksek olduğu grupta sefalopelvik uyumsuzluk (CPD). fetal distress ve ilerlemeyen eylem endikasyonları ile sezaryen oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (170). Bizim çalışmamızda da gebelerin 3.trimesterdeki verileri ile doğum şekli karşılaştırıldığında maternal kilonun istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptanmıştır. Gebelerin doğum anındaki verilerinin doğum şekline etkisi incelendiğinde; maternal kilo ve leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptanmıştır. Biz çalışmamızda leptin düzeyi yüksekliğinin maternal kilodan dolayı yüksek seyrettiğini düşünmekteyiz.

Çırpan T'nin çalışmasında. vajinal doğum ile elektif sezaryen olan gebelerde maternal ve umbilikal kord serum lipid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Gebelerden ve umbilikal venden belli zamanlarda kan örnekleri alınarak serum TK, TG, HDL ve LDL düzeylerine bakılmış; iki grup arasında maternal yaş, gestasyonel hafta ve doğum kiloları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sezaryen ile doğum yapan grupta, maternal ve umbilikal vende sadece HDL düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. bunun yanında maternal serumda ölçülen LDL düzeyleri vajinal doğum yapan grupta sezaryen ile doğum yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Umbilikal vende ise TG ve HDL düzeyleri vajinal doğum yapan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (171). Çalışmamızda ise; gebelerin 3.trimesterde, doğum sırasında maternal ve yenidoğan kord kanında lipid profilinin (TK, TG, LDL) doğum şekli ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece yenidoğan kord kanındaki lipid profili ile yenidoğan ağırlığını karşılaştırdığımızda; LDL düzeyi ile kilo arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, insanlarda ve farelerde yaş ile ghrelin arasında negatif korelasyon bulunmuştur (172). Çalışma kapsamına aldığımız gebelerin yaşları ortalama 26.6 ± 4.51 minimum 18, maksimum 37 idi. Özellikle ghrelinin düzeyleri yaştan etkileneceğinden en yakın homojenlik sağlanmaya çalışılmıştır. Yaş dağılımına göre 1.trimester ve doğum sırasındaki maternal ghrelin, leptin, IGF-I, IGF-II, lipid profili ve yenidoğan ağırlıkları arasındaki ilişki irdelendiğinde sadece 1.trimesterde total kolesterol, LDL ve prolaktin düzeylerinin 25 yaş üstünde istatistiksel anlamlı arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda gebelik ve doğum sürecinden ghrelin, leptin, IGF-I, IGF-II, prolaktin ve lipid profili düzeylerinin etkilendiği ancak yenidoğan ağırlığını öngörmedeki değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak ghrelin, leptin ve diğer büyüme faktörlerinin gebelikteki düzeylerini ve yenidoğan ağırlığına etkilerini değerlendirmek için daha fazla sayıda olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Araştırmaya katılan gebelerin 11'i (%30.6) sezaryen. 25'i (%69.4) normal doğum yapmıştır. Özellikle sezaryen oranlarının hızla arttığı şu dönemlerde. kliniğimizi tam olarak yansıtmada. çalışmamızdaki normal doğum oranları memnun edicidir

Gebelerin her üç trimester izlemlerinde; gebelik haftası ilerledikçe kilo. total kolesterol. trigliserit. LDL. prolaktin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlendi. IGF-I serum düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. İstatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte gebelerin serum ghrelin düzeylerinin trimester ilerledikçe azaldığı ve leptin düzeylerinin trimester ilerledikçe arttığı saptanmıştır.

Gebelerin üç trimester izlemleri doğumdaki bulguları ile karşılaştırıldığında; trimester ilerledikçe ve doğum zamanında gebelerin kilolarının ve prolaktin değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam ettiği ancak total kolesterol. trigliserit ve LDL düzeylerinin doğum zamanında 3. trimester değerlerine göre düşme gösterdiği izlenmiştir. IGF-II'nin trimester ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.

Doğum şekli ile 1.trimester biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Gebelerin 3.trimesterdeki biyokimyasal parametrelerin doğum şekline etkisi incelendiğinde; kilonun istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptandı. Gebelerin doğum anındaki biyokimyasal parametrelerin doğum şekline etkisi incelendiğinde; doğum kilosu ve leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptanmıştır.

Gebelerin 3. trimester kiloları yine 3. trimester biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; leptin düzeyi ile kilo arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı. Diğer parametrelerle anlamlı korelasyon saptanmadı. Gebelerin doğum kiloları doğumdaki parametreler ile

karşılaştırıldığında; leptin düzeyi ile istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı. Ancak diğer parametrelerle ilgili anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bebek kilosu ile 1.trimester biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenemedi. Araştırmaya katılan gebelerin 3.trimester biyokimyasal parametrelerinin bebek kilosuna etkisi bakıldığında; trigliserit ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bebek kilosu ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında korelasyona bakıldığında IGF-I ile negatif istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bebek kilolarının bebeğin biyokimyasal parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında sadece bebek kilosu ile bebeğin serum LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Yaş dağılımına göre 1.trimester biyokimyasında değişikliklere bakıldığında total kolesterol, LDL, prolaktin değerlerinin 25 yaş üstünde istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Yaş dağılımına göre gebelerin doğum biyokimyasındaki değişikliklere ve bebek kilosuna bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Araştırmaya katılan bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile cinsiyetleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Plasenta ağırlığı ile bebeklerin biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmamıştır. Plasenta ağırlığı ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında kilo ile pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır.

7. ÖZET

SAĞLIKLI GEBELERİN SERUM GHRELİN, LEPTİN DÜZEYLERİ İLE BÜYÜME FAKTÖRLERİ, LİPİD PROFİLİ VE YENİDOĞAN DOĞUM AĞIRLIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Büyüme ve gelişme, hücrelerden dokuların oluşması ve bunların işlevsel olabilmesi için başkalaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir. Fetal büyüme maternal ve plasental çevrenin fetüs ile karşılıklı etkileşimi sonucu fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ile oluşur (1). Fetal hormonlar büyümeyi metabolik ve mitojenik etkileri aracılığı ile düzenler.

Gebelikte ghrelin ve leptin fizyolojisi yeni araştırma konularını oluşturmakta ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ghrelinin plasental lokalizasyonun olması ve büyüme hormonu ile ilişkisinin bilinmesi gebelikte fetal büyümede rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda; büyüme hormonu salınımı ve enerji homeostazında etkili olduğu bilinen ghrelin, leptin ve diğer büyüme hormonlarının gebelerde serum konsantrasyonları ve bunun varsa yenidoğan doğum ağırlıkları, plasental ağırlığı ve doğum şekli üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamıza 19-36 yaşları arasındaki 36 tane sağlıklı tekiz gebe dahil edildi. Olguların birinci, ikinci, üçüncü trimester ziyaretlerinde rutin değerlendirmeleri yapıldıktan sonra 10 saatlik açlık venöz kanı alınıp; ghrelin, leptin, prolaktin, lipid profili (Kolesterol, Trigliserit, LDL, HDL), insülin benzeri growth faktör I (IGF-I) ve IGF-II hormonları değerlendirilmek üzere serumları -80 °C'de saklandı. Aynı gebelerin doğum sırasında kendilerinden ve yenidoğanlarından kordon kanlarında alınarak yine aynı parametreler çalışılmak üzere serum örnekleri aynı şartlarda saklandı. Doğum şekli, gebelerin doğum kilosu, plasenta ağırlığı ve yenidoğanların doğum kiloları doğum sonrası kaydedildi.

Gebelerin her üç trimester izlemlerinde; gebelik haftası ilerledikçe kilo, total kolesterol, trigliserit, LDL, prolaktin düzeylerinin arttığı, IGF-I serum düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe azaldığı saptandı. İstatistiksel anlam ifade etmemekle birlikte gebelerin serum ghrelin düzeylerinin trimester ilerledikçe azaldığı ve leptin düzeylerinin trimester ilerledikçe arttığı gözlemlendi.

Gebelerin doğum anındaki biyokimyasal parametrelerin doğum şekline etkisi incelendiğinde; maternal doğum kilosu ve leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak sezaryen ile doğum yapanlarda yüksek seyrettiği saptandı.

Bebek kilosu ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında korelasyona bakıldığında IGF-I ile negatif istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. Plasenta ağırlığı ile bebeklerin biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı. Plasenta ağırlığı ile gebelerin doğumdaki biyokimyasal parametreleri arasında kilo ile pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızda gebelik ilerledikçe; Ghrelin, IGF-I düzeyleri düşmekte, leptin düzeyleri ise kilo ile korele olarak artmaktadır. Ancak Ghrelin, leptin ve diğer büyüme faktörlerinin gebelikteki etkilerini ve yenidoğan ağırlığına etkilerini değerlendirmek için daha fazla sayıda olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

RELATION AMONG SERUM GHRELIN, LEPTIN LEVELS OF THE HEALTHY PREGNANT WOMEN AND THE GROWTH FACTORS, LIPID PROFILE AND NEONATAL BIRTH WEIGHTS

Growth and development is characterized by formation of the tissues from the cells and transformation and maturation of the same to be functional. Fetal growth takes place with satisfaction of the physiological needs in consequence of the mutual interaction of the maternal and placental environment with the fetus (1). The fetal hormones regulate the growth through their metabolic and mitogenic impacts.

The ghrelin and leptin physiology in pregnancy constitutes the new research topics and there is limited number of studies on this topic. The placental localization of ghrelin and the knowledge of its relation with the growth hormone lead to think that it may play a role in fetal growth during pregnancy. In our study, we have searched the impact of ghrelin, leptin, and the other growth hormones, known to be influential on the human growth hormones emission and the energy homeostasis, on the serum concentrations in the pregnant women, and the impact of this, if any, on the neonatal birth weights, placental weight, and the manner of birth.

Thirty-six healthy singleton pregnant women between 19 and 36 gestational weeks have been included in our study. After the routine evaluation of the cases have been made at the first, second, and the third trimester visits, the 10-hou hunger venous blood has been drawn and their serums have been stored at -80°C so as to evaluate the ghrelin, leptin, prolactin, lipid profile (Cholesterol, Triglyceride, LDL, HDL), the insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II hormones. During the birth, the cord bloods has also been drawn from the same pregnant women and their newborns, and the serum samples of these bloods have been stored under the same conditions to work on the same parameters. The birth

matters. the birth weights of the pregnant women. the placenta weights. and the birth weights of the newborns have been recorded following the birth.

In each trimester monitoring of the pregnant women. it has been detected that the weight. total cholesterol. total triglyceride. LDL. and prolactin levels have increased as the pregnancy weeks have passed. that the IGF-I serum levels have decreased as the pregnancy weeks have passed. Although it is not statistically meaningful. it has been observed that the serum ghrelin levels of the pregnant women have decreased as the trimester has passed. and that their leptin levels have increased as the trimester has passed.

When the impact of the pregnant women's biochemical parameters during the birth on the manner of birth has been investigated. the maternal birth weight and the leptin levels were found to be statistically significantly higher in those who gave birth through caesarean section.

When the baby weight and the correlation between the biochemical parameters of the pregnant women at the time of birth have been investigated. a negative statistically significant correlation has been found with IGF-I. When the correlation between the placental weight and the babies' biochemical parameters has been evaluated. no statistically significant finding has been acquired. Between the placental weight and the biochemical parameters of the pregnant women at the time of birth. however. a positive correlation with weight has been found.

In our study. the ghrelin and IGF-I levels decrease as the pregnancy advances. and the leptin levels increase in correlation with weight. However. in order to evaluate the impacts of the ghrelin. leptin and the other growth factors on pregnancy and the neonatal weight. studies that include higher number of cases are needed.

9. KAYNAKLAR

- 1- King A. Loke YW. Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? Arch Dis Child 1994; 70: 225.
- 2- Beksaç S.M. Demir M. Koç A. Yüksel A. Maternal- Fetal Tıp Perinatoloji. 2001.
- 3- Bowers CY. Momany F.Reynolds GA. Chang D. Hong A. Chang K: Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. Endocrinol. 1980; 106: 663- 667.
- 4- Tolle V. Zizzari P. Tomasetto C. et al. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptid on growth hormone secretion in the rat. Neuroendocrinology 2001; 73: 54- 61.
- 5- Wren AM. Small CJ. Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. Endocrinology 2000; 141: 4325- 4328.
- 6- S Aydın. Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2007; 32; 76- 89.
- 7- Cortelazzi D. Cappiello V. Morpurgo PS. Ronzoni S. Nobile De Santis MS. Cetin I. Beck-Peccoz P. Spada A. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. Eur J Endocrinol 2003; 149: 111- 116.
- 8- Kitamura S. Yokota I. Hosoda H. Kotani Y. Matsuda J. Naito E. Ito M. Kangawa K. Kuroda Y. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: Relation to fetal growth and energy balance. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5473- 5477.

9- İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. İstanbul Tıp Fak. Dergisi 2007; 70: 82- 92.

10- Salbe AD. Nicolson M. Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. J Clin Invest 1997; 99: 592- 5.

11- Rohner-Jeanrenaud F. Jeanrenaud B. Obesity. leptin. and the brain. N Engl J Med 1996; 334: 324- 5.

12- Barash IA. Cheung CC. Weigle DS. Ren H. Kabigting EB. Kuijper J. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology 1996; 137:3144-7.

13- Ahima RS. Dushay J. Flier SN. Prabakaran D. Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J Clin Invest 1997; 99: 391- 5.

14- Henson MC. Castracane VD. Leptin in pregnancy. Biol Reprod. 2000; 63: 1219- 28.

15- Matson CA. Wiater MF. Kuijper JL. Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. Peptides 1997; 18: 1275- 8.

16- Senaris R. Garcia-Caballero T. Casabiell X. Gallego R. Castro R. Considine RV . Synthesis of leptin in human placenta. Endocrinology 1997; 138: 4501- 4.

17- Bodner J. Ebenbichler CF. Wolf HJ. Muller-Holzner E. Stanzl U. Gander R. Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. Placenta 1999; 20: 677- 82.

18- Dotsch J. Nusken KD. Knerr I. Kirschbaum M. Repp R. Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2755-8.

- 19- Caufriez A. Frankenne F. Englert Y. Golstein J. Cantraine F. Hennen G. Copinschi G. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol.* 1990; 258: 1014– 1019.
- 20- Caufriez A. Frankenne F. Hennen G. Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol.* 1993; 265: E572– E577.
- 21- Goodman HM. Tai L-R. Ray J. Cooke NE. Liebhaber SA. Human growth hormone variant produces insulin-like and lipolytic responses in rat adipose tissue. *Endocrinology.* 1991; 129: 1779 – 1783.
- 22- Igout A. Frankenne F. L’Hermite-Baleriaux M. Martin A. Hennen G. Somatogenic and lactogenic activity of the recombinant 22kDa isoform of human placental growth hormone. *Growth Regul.* 1995 ; 5: 60– 65.
- 23- Mirlesse V. Frankenne F. Alsat E. Poncelet M. Hennen G. Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancy with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1993; 34: 439– 442.
- 24- Gluckman PD. Harding JE. Oliver MH. Mechanisms of intrauterine growth retardation: role of fetal and maternal hormones. In: Muller EE. Cocchi D. Locatelli V. eds. *Growth hormone and somatomedins during lifespan.* New York: Springer-Verlag; 1993; 147– 160.
- 25- Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol.* 1989; 123 : 3– 9.
- 26- Wang HS. Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulinlike growth factor-binding protein-1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol.* 1992; 132: 11– 19.

- 27- Evain-Brion D. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 1994; 42: 207– 214.
- 28- Ferguson S. Rogers M. Chung T. Chard T. Wang HS. Owens P. Moyse K. IGF-I and IGFBP-I in pregnancy are related to glucose metabolism and fetal growth. *Proc of the 3rd Int Symp on Insulin-Like Growth Factors. Growth Regul.* 1994; 4(Suppl 1): 112.
- 29- Tschöp M. Smiley D. Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407; 908- 913.
- 30- Jovanovic L . A tincture of time does not turn the tide. Type 2 diabetes trends in offspring of type 2 diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000; 23: 1219 – 1220.
- 31- Bauer MK. Harding JE. Bassett NS. Breier BH. Oliver MH. Gallaher BH. Evans PC. Woodall SM. Gluckman PD. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 115– 120.
- 32- Caufriez A. Frankenne F. Englert Y. Golstein J. Cantraine F. Hennen G. Copinschi G. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990; 258: E1014– E1019.
- 33- Mirlesse V. Frankenne F. Alsat E. Poncelet M. Hennen G. Evain-BrionD Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993; 34: 439–442.
- 34- Rutanen E-M. Bohn H. Seppala M Radioimmunoassay of placental protein 12: levels in amniotic fluid. cord blood. and serum of healthy adults. pregnant women. and patients with trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 460– 463.

- 35- Wang HS. Perry LA. Kanisius J. Iles RK. Holly JMP. Chard T Purification and assay of insulin-like growth factor-binding protein-1: measurement of circulating levels throughout pregnancy. *J Endocrinol* 1991; 128: 161– 168.
- 36- Lee PDK. Giudice LC. Conover CA. Powell DR Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 319– 357.
- 37- Sattar N. Greer IA. Pirwani I. Gibson J. Wallace AM Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 278– 283.
- 38- Linnemann K. Malek A. Sager R. Blum WF. Schneider H. Fusch C Leptin production and release in the dually *in vitro* perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4298– 4301.
- 39- Caufriez A. Frankenne F. Hennen G. Copinschi G Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal pregnancies. *Am J Physiol* 1993; 265: E572– E577.
- 40- McIntyre HD. Serek R. Crane DI. Veveris-Lowe T. Parry A. Johnson S. Leung KC. Ho KK. Bougoussa M. Hennen G. Igout A. Chan FY. Cowley D. Cotterill A. Barnard R. Placental growth hormone (GH). GH-binding protein. and insulin-like growth factor axis in normal. growth-retarded. and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1143– 1150.
- 41- Baldwin S. Chung T. Rogers M. Chard T. Wang HS Insulin-like growth factor-binding protein-I. glucose tolerance and fetal growth in human pregnancy. *J Endocrinol* 1993; 136: 319– 325.

- 42- Hills FA. English J. Chard T. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birthweight and maternal weight. *J Endocrinol* 1996; 148: 303– 309.
- 43- Gibson JM. Westwood M. Lauszus FF. Klebe JG. Flyvbjerg A. White A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1 is increased in pregnant diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 321–326.
- 44- Kautzky-Willer A. Pacini G. Tura A. Bieglmayer C. Schneider B. Ludvik B. Prager R. Waldhausl W. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164–172.
- 45- 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.
- 46- McKee 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.
- 47- Pemberton C. Wimalasena P. Yandle T. Soule S. Richards M. C-terminal pro-ghrelin peptides are present in the human circulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 567- 573.
- 48- Casanueva FF. Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Rev. Endocrine Metab Dis* 2002; 3: 325- 338.
- 49- 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.

- 50- 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.
- 51- Broglio F. Benso A. Gottero C. Prodam F. Gauna C. Filtri L. Arvat E. van der Lely AJ. Deghenghi R. Ghigo E. Non-acylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 192- 196.
- 52- Hosoda H. Kojima M. Matsuo H. Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 21995- 22000.
- 53- Kojima M. Hosoda H. Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656- 660.
- 54- Ariyasu H. Takaya K. Tagami T. Ogawa Y. Hosoda K. Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86: 4753- 4758.
- 55- Tanaka M. Hayashida Y. Nakao N. Nakai N. Nakashima K. Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta*. 2001; 1522: 62- 65.
- 56- Barreiro ML. Gaytan F. Caminos JE: Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod* 2002; 67: 1768 -1776.
- 57- Sleisenger C. Foltran B. *Gastrointestinal and Liver Disease: WB Saunders* 7th ed. 2002.

- 58- Volante M. Allia E. Gugliotta P. Expression of ghrelin and GHS reseptor by pankreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002a;87:1300- 1308. 2002a:87:1300-1308.
- 59- 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: 1995- 2000.
- 60- Horvath TL. Diano S. Sotonyi P. Heiman M. Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance a hypothalamic perspective. *Endocrinology.* 2001; 142: 4163- 4169.
- 61- Tolle V. Bassant MH. Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH. feeding behaviour and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology.* 2002; 143: 1353- 1361.
- 62- Cummings DE. Purnell JQ. Frayo RS. Schmidova K. Wisse BE. Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714- 1719.
- 63- Shiiya T. Nakazato M. Mizuta M. Date Y. Mondal MS. Tanaka M. Nozoe S. Hosoda H. Kangawa K. Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240- 244.
- 64- Dzaja A. Dalal MA. Himmerich H. Uhr M. Pollmacher T. Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: 963- 967.
- 65- Erdmann J. Lippl F. Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003; 116: 101- 107.

- 66- Cummings DE. Weigle DS. Frayo RS. Breen PA. Ma MK. Dellinger EP. Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–1630.
- 67- Korbonits M. Bustin SA. Kojima M. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 881- 887.
- 68- Howard AD. Feighner SD. Cully DF. Arena JP. Liberatore PA. Rosenblum CI. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996; 273: 974- 977.
- 69- Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minerva Endocrinol.* 2002; 27: 243- 256.
- 70- Ghigo E. Avrat E. Broglio F. Giordano R. Gianotti L. Muccioli G. Endocrine and non-endocrine activities of growth hormone secretagogues in humans. *Horm.Res.* 1999; 51: 9- 15.
- 71- Gaskin F.S. Farr S.A. Banks WA. Kumar VB. Morley JE: Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides.* 2004; 24: 913- 918.
- 72- Tschöp M. Smiley D. Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908- 913.
- 73- Nakazato M. Murakami N. Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194- 198.
- 74- Tschöp M. Weyer C. Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707- 709.

- 75- Soriano-Guillen L. Barrios V. Campos-Barros A. Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36- 42.
- 76-. Cummings E. Purnell JQ. Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
- 77- Tokunaga K. Fukushima M. Kemnitz JW. Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251: 1121- 1227.
- 78- Van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265- 274.
- 79- Clark JT. Karla PS. Crowley WR. Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427- 429.
- 80- Sakurai T. Amemiya A. Ishii M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573- 585.
- 81- Qu D. Ludwig DS. Gammeltoft S. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380: 243- 247.
- 82- Lu D. Willard D. Patel IR. Aou protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799- 802.
- 83- De Ambrogi M. Volpe S. Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217- 224.

- 84- Hewson AK. Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
- 85- Schwartz MW. Woods SC. Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661- 671.
- 86- Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443- 459.
- 87- Wren AM. Seal LJ. Cohen MA. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992- 5995.
- 88- Gregory JW. Greene SA. Jung RT. et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response. *Arch Dis Child* 1993; 68: 205- 209.
- 89- Clark RG. Jansson JO. Isaksson O. Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53- 61.
- 90- Wierup N. Svensson H. Mulder H. Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107:63- 69.
- 91- Druce M. Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 361- 367.
- 92- Asakawa A. Inui A. Kaga T. Katsuura G. Fujimiya M. Fujino MA. Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947- 952.

- 93- Morton GJ. Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001;25: 56- 62.
- 94- Ruter J. Kobelt P. Tebbe JJ. Avsar Y. Veh R. Wang L. Klapp BF. Wiedenmann B. Tache Y. Monnikes H. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003;991: 26- 33.
- 95- Weikel JC. Wichniak A. Ising M. Brunner H. Friess E. Held K. Mathias S. Schmid DA. Uhr M. Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407- 415.
- 96- Kaiya H. Darras VM. Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 2007; 44: (1): 18.
- 97- Muccioli G. Pons N. Ghe C. Catapano F. Granata R. Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27- 35.
- 98- Papotti M. Ghe C. Volante M. Muccioli G. Ghrelin and tumors. In: *Ghrelin (More Than Simply a Natural GH Secretagogue and/or an Orexigenic Factor)* (ed. E. Ghigo). Kluwer Academic. Boston. 2004; 143- 164.
- 99- Cassoni P. Papotti M. Ghe C. Catapano F. Sapino A. Graziani A. Deghenghi R. Reissmann T. Ghigo E. Muccioli G. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1738- 1745.
- 100- Korbonits M. Bustin SA. Kojima M. Jordan S. Adams EF. Lowe DG. Kangawa K. Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue

receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881- 887.

101- Volante M. Allia E. Gugliotta P. Funaro A. Broglio F. Deghenghi R. Muccioli G. Ghigo E. Papotti M. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1300- 1308.

102- Cassoni P. Ghe C. Marrocco T. Tarabra E. Allia E. Catapano F. Deghenghi R. Ghigo E. Papotti M. Muccioli G. 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- 184.

103- Ahnfelt-Ronne I. Nowak J. Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as grelin secretagogues *Endocrine*. 2001; 14 (1): 133- 135.

104- Fukushima N. Hanada R. Teranishi H. Fukue Y. Tachibana T. Ishikawa H. Takeda S. Takeuchi Y. Fukumoto S. Kangawa K. Nagata K. Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res*. 2005; 20 (5): 790- 798.

105- Aydin S. Ozercan İH. Dagli F. Kumru S. Kilic N. Sahin İ. Ozercan MR. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol*. 2007.

106- Grube D. Forssmann WG. Morphology and function of the entero-endocrine cells. *Horm Metab Res* 1979; 11: 589- 606.

107- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625- 5629.

108- Gnanapavan S. Kola B. Bustin SA. Morris DG. McGee P. Fairclough P. Bhattacharya S. Carpenter R. Grossman AB. Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor. GHS-R. in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988- 2991.

109- Nagaya N. Uematsu M. Kojima M. Date Y. Nakazato M. Okumura H. Hosoda H. Shimizu W. Yamagishi M. Oya H. Koh H. Yutani C. Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034- 2038.

110- Baldanzi G. Filigheddu N. Cutrupi S. Catapano F. Bonisconi S. Fubini A. Malan D. Baj G. Granata R. Broglio F. Papotti M. Surico N. Bussolino F. Isgaard J. Deghenghi R. Sinigaglia F. Prat M. Muccioli G. Ghigo E. Graziani A. 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- 1037.

111- Pettersson I. Muccioli G. Granata R. Deghenghi R. Ghigo E. Ohlsson C. Isgaard J. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation. *J Endocrinol* 2002; 175: 201- 209.

112- Broglio F. Arvat E. Benso A. Gottero C. Muccioli G. Papotti M. Lely AJ. Deghenghi R. Ghigo E. Ghrelin. a natural GH secretagogue produced by the stomach. induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083– 5086.

113- Muller AF. Janssen JA. Hofland LJ. Lamberts SW. Bidlingmaier M. Strasburger CJ. Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590- 593.

114- Date Y. Nakazato M. Hashiguchi S. Dezaki K. Mondal MS. Hosoda H. Kojima M. Kangawa K. Arima T. Matsuo H. Yada T. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124- 129.

115- Tschop M. Smiley DL. Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908- 913.

116- Ott V. Fasshauer M. Dalski A. Meier B. Perwitz N. Klein HH. Tschop M. Klein J. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640- 645.

117- Beaumont NJ. Skinner VO. Tan TM. Ramesh BS. Byrne DJ. MacColl GS. Keen JN. Bouloux PM. Mikhailidis. DP. Bruckdorfer KR. Vanderpump MP. Srai KS. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003; 278: 8877- 8880.

118- Dornonville De La Cour C. Lindstrom E. Norlen P. Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23- 32.

119- 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.

120-Date Y. Kojima M. Hosoda H. Sawaguchi A. Mondal MS. Suganuma T. Matsukura S. Kangawa K. Nakazato M. Ghrelin. a novel growth hormone-releasing acylated peptide. is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255- 4261.

121- Volante M. Allia E. Gugliotta P. Funaro A. Broglio F. Deghenghi R. Muccioli G. Ghigo E. Papotti M. Expression of ghrelin and of the GH

secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1300- 1308.

122- Chanoine JP. Wong AC. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting. *Endocrinology* 2004; 145:3813- 3820.

123- Takaya K. Ariyasu H. Kanamoto N. Iwakura H. Yoshimoto A. Harada M. Mori K. Komatsu Y. Usui T. Shimatsu A. Ogawa Y. Hosoda K. Akamizu T. Kojima M. Kangawa K. Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908- 4911.

124- Hataya Y. Akamizu T. Takaya K. Kanamoto N. Ariyasu H. Saijo M. Moriyama K. Shimatsu A. Kojima M. Kangawa K. Nakao K. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 552- 4555.

125- Cheng K. Chan WW. Barreto A Jr. Convey EM. Smith RG. The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3'.5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture. *Endocrinology* 1989; 124: 2791– 2798.

126- Korbonits M. Goldstone AP. Gueorguiev M. Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 2004; 25: 27- 68.

127- Aydin S. Ozkan Y. Caylak E. Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006; 26: 272- 283.

128- Correia ML. Morgan DA. Sivitz WI. Mark AL. Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dosedependent changes in arterial pressure. *Hypertension.* 2001; 37: 936- 942.

- 129- 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 Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280 (5): R1483- R1487.
- 130- Lin Y. Matsumura K. Fukuhara M. Kagiya S. Fujii K. Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43 (5). 977- 982.
- 131- Zhang JV. Ren PG. Avsian-Kretchmer O. Luo CW. Rauch R. Klein C. Hsueh AJ. Obestatin. a peptide encoded by the ghrelin gene. opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005; 310 (5750): 996- 999.
- 132- Sibilio V. Bresciani E. Lattuada N. Rapetti D. Locatelli V. De Luca V. Dona F. Netti C. Torsello A. Guidobono F. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29 (11): RC31-RC34.
- 133- Zizzari P. Longchamps R. Epelbaum J. Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology*. 2007; 148 (4): 1648- 53.
- 134- 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.
- 135- Date Y. Murakami N. Toshinai K. Matsukura S. Nijima A. Matsuo H. Kangawa K. Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123 (4): 1120- 1128.

- 136- Le Roux CW. Neary NM. Halsey TJ. Small CJ. Martinez-Isla AM. Ghatei MA. Theodorou NA. Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (8): 4521- 4524.
- 137- Arnold M. Mura A. Langhans W. Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci.* 2006; 26 (43): 11052- 11060.
- 138- Zhang Y. Proenca R. Maffei M. Barone M. Leopold L. Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425- 32.
- 139- Rau H. Reaves BJ. O'Rahilly S. Whitehead JP. Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity undergoes proteasomal degradation after defective intracellular transport. *Endocrinology* 1999; 140: 1718-23.
- 140- Kratzsch J. Hockel M. Kiess W. Leptin and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 501- 5.
- 141- Widjaja A. Hofmann R. Bruhn J. von zur MA. Brabant G. Free and bound leptin levels during human pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 264- 9.
- 142- Pelleymounter MA. Cullen MJ. Baker MB. Hecht R. Winters D. Boone T. Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540- 3.
- 143- Kamohara S. Burcelin R. Halaas JL. Friedman JM. Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374- 77.

- 144- Magni P. Vettor R. Pagano C. Calcagno A. Beretta E. Messi E. Zanisi M. Martini L. Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormonesecreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140: 1581- 5.
- 145- Chehab FF. Lim ME. Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318- 20.
- 146- Bennet BD. Solar GP. Yuan JO. Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170- 80.
- 147- Lord GM. Matarese G. Howard JK. Baker RJ. Bloom SR. Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897- 901.
- 148- Bado A. Levasseur S. Le Marchand-Brustel Y. Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790- 3.
- 149- Bouloumie A. Dresler HCA. Lafontan M. Leptin. the product of the Ob gene. promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998; 83: 1059- 66.
- 150- Iwaniec UT. Heaney RP. Cullen DM. Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 2- 12.
- 151- Spitzweg C. Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 590– 1.
- 152- Daniel P. Denis G. Baskin D. Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20– 9.

153- Gibbs J. Young RC. Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488– 95.

154- Jorgensen KD. Svendsen O. Agergaard N. Skydsgaard K. Effect of human growth hormone on the reproduction of female rats. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 14- 20.

155- Spencer GSG. Robinson GM. Berry CJ. Dobbie PM. Alteration of maternal growth hormone levels during pregnancy influences both fetal and postnatal growth in rats. *Biol Neonate* 1994; 66: 112- 118.

156- Fholenhag KI. Sandstrom IM. Malmlof K. Skottner AI. Nyberg FJ. Human growth hormone does not cross the placenta of the pregnant rat. *Growth Regul.* 1994; 4: 181– 187.

157- Like A. Orci L. Embryogenesis of the human pancreatic islets. A light and elektron microscopic study. *Diabetes* 1972; 21: 511- 518.

158- Baumann G. Stolar MW. Amburn K. Barsano CP. DeVries BC. Aspecific growth-hormone binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62: 134 – 141.

159- Barnard R. Quirk P. Waters MJ. Characterization of the growth hormonebinding protein of human serum using a panel of monoclonal antibodies. *J Endocrinol.* 1989; 123: 327–332.

160- Barnard R. Chan F-Y. McIntyre HD. Growth hormone-binding protein in normal and pathological gestation: correlations with maternal diabetes and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1879 – 1884.

161- Blumenfeld Z. Barkey RJ. Youdim MBH. Brandes JM. Amit T. Growth hormone binding protein regulation by estrogen. progesterone. and gonadotropins

in human: the effect of ovulation induction with menopausal gonadotropins. GH and gestation. *J Clin Endocrinology Metab.* 1992; 75: 1242– 1249.

162- Fuglsang J. Skjaerbaek C. Espelund U. Frystyk J. Fisker S. Flyvbjerg A. Ovesen P. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinology* 2005; 62; 554- 559.

163-Gualillo O. Caminos E. Kojima Marvat E. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 687- 690.

164- Nakahara K. Nakagawa M. Baba Y. Satom. Toshinai K. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology* 2006; 147(3): 1333- 1342.

165- Özdemir C.Z.(2006) Umbilikal kord kanında ghrelin. leptin. insülin düzeylerinin yenidoğanın antropometrik ölçümleri ve glukoz düzeyleri ile ilişkisi. (Uzmanlık Tezi). Eskişehir.

166- Farquhar J. Heiman M. Wong ACK. Wach R. Chessex P. Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinology Metab.* 2003; 88(9); 4324- 4327.

167-Odabaşı A.R. Yüksel H. Kafkas S. Atilla H. Karul A. Başak O. Onur E. Maternal ve fetal leptinin fetal büyümeye etkisi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2006; 3: 242- 248.

168-Verhaeghe J. Pintiaux A. Herk V. E. Hennen G. Igout A. Placental GH. IGF-I. IGFBP-I and Leptin during a glucose challenge test in pregnant women: Relation with maternal body weight. glucose tolerance. and birth weight. *The Journal of Clin Endocrinology Metabolism* 2006; 87: 2875- 2882.

169- Mc Intyre HD. Serek R. Crane DI. Veverís-Lowe T. Parry A. Placental growth hormone (GH). GH-binding protein. and Insulin-like growth factor axis in normal. growth-retarded. and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. J Clin Endocrinology Metab. 2000; 85: 1143- 1150.

170-Ağralı G. (2005) Maternal obezitenin perinatal ve neonatal sonuçlar üzerine etkisi.(Uzmanlık Tezi). İstanbul.

171- Çırpan T.Akercan F. Akman L. Terek M.C.Yılmaz H. Dinçer Ö. The effect of mode of delivery on maternal and umbilical serum lipid levels. Ege Tıp Dergisi 2005; 44: 17 – 20.

172- Bellone S. Rapa A. Vivenza D. Castellino N. Petri A. Bellone J. Bona G. Circulating ghrelin levels as functionof gender. pubertal status and adiposity in childhood. J Endocrinol Invest 2002; 25: 13-15.