

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

**HELLP SENDROMUNDA SERUM-PLASENTAL SALUSİN VE
GHRELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nazan ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı her aşamasında yönlendiren, danışman hocam Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım. Tez oluşum basamaklarımda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocam Y. Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN'a ayrıca teşekkür ederim.

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

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim Üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. A. Ferda DAĞLI'ya ayrıca teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan, hemşire, ebe, klinik personeli arkadaşlarıma, her konuda yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Dr. Gülser Göktolga PINAR'a,

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili eşim Dr. Emre ÖZDEMİR'e sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize HELLP Sendromu preeklampsinin şiddetli bir formudur.

Bu çalışmada, HELLP Sendromlu gebeler ile sağlıklı normotansif gebelerde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nin maternal serum-plasental seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu biyokimyasal belirteçler ve HELLP Sendromu arasındaki olası ilişkiler araştırılmıştır. Bütün bu hormonların kardiovasküler sistem üzerinde potansiyel hipotansif etkileri mevcuttur.

Çalışmaya 15 HELLP Sendromlu gebe, kontrol grubu olarak 15 sağlıklı sezaryan ile doğum yapan gebe, 15 sağlıklı normal doğum yapan gebeler dahil edildi. Olguların tümünden prepartum ve postpartum açlık venöz kan örnekleri alındı. Hormonların serum ve plasenta düzeyleri ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Dokular Avidin-Biotin-peroxidase Complex (ABC) yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal olarak boyandı.

Çalışmamızda HELLP sendromlu hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, desaçile ghrelin ($p<0.01$) ve salusin- α ($p<0.05$) serum düzeyleri, hem prepartum hem postpartum dönemde istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak salusin- β ($p<0.01$) serum düzeyleri, normotansif gebelerden anlamlı oranda yüksek bulundu ve prepartum dönemde açile ghrelin ($p<0.05$) düzeyleri HELLP sendromlu hastalarda normotansif gebelere göre anlamlı oranda yüksek saptandı. HELLP sendromlu hastalarda plasental desaçile ghrelin ($p<0.01$) ve salusin- α ($p<0.01$) düzeyleri normotansif hastalardan anlamlı oranda düşük saptandı, ama plasental açile ghrelin ($p<0.01$) düzeyleri HELLP sendromlu hastalarda normotansif kadınlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Sonuç olarak açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nin HELLP sendromu patofizyolojisinde vazokonstrüksiyon mekanizması ile önemli rol oynadıkları düşünüldü.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, ghrelin, salusin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM AND PLACENTAL SALUSIN-GHRELIN LEVELS IN PATIENTS WITH HELLP SYNDROME

The syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) is a life-threatening ailment, often seen as a severe variant of preeclampsia.

In this study, we intended to investigate the maternal serum-placental levels of acylated ghrelin, desacyl ghrelin, salusin- α and salusin- β levels in normotensive pregnant women and pregnant women complicated with HELLP syndrome. Also we intended to investigate the possible associations between these biochemical markers and HELLP syndrome. All of these peptides have potential effect of hypotension on cardiovascular system.

We involved 15 normotensive pregnant women who were delivered by abdominal way, 15 normotensive pregnant women who were delivered by vaginal way and 15 pregnant women complicated with HELLP syndrome in our study. We collected serum samples from all patients during prepartum and postpartum period. The serum and placental levels of these biochemical markers were analysed by enzyme-linked immunosorbent assay. The immunocytochemical analysis of placental tissues were performed by Avidin-Biotin-Peroxidase Complex method.

The prepartum and postpartum levels of desacyl ghrelin ($p < 0.01$) and salusin- α ($p < 0.05$) in serum of pregnant women complicated with HELLP syndrome were significantly lower than levels of normotensive pregnant women. But salusin- β ($p < 0.01$) levels were significantly higher than normotensive pregnant women and only prepartum acylated ghrelin ($p < 0.05$) levels of women complicated with HELLP syndrome were significantly higher than normotensive women. The placental desacyl ghrelin and salusin- α levels of women complicated with HELLP syndrome were significantly lower than normotensive women but, placental acylated ghrelin levels of women complicated with HELLP syndrome were significantly higher than normotensive women.

In conclusion, we thought that acylated ghrelin, desacyl ghrelin, salusin- α and salusin- β could play an important role in the pathogenesis of HELLP syndrome by the mechanism of vasoconstriction.

Key Words: HELLP syndrome, ghrelin, salusin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.2. Gebelikte Normal Kan Basıncı	2
1.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	2
1.3.1. Gestasyonel Hipertansiyon	3
1.3.2. Preeklampsi	3
1.3.3. Eklampsi	4
1.3.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi	5
1.3.5. Kronik Hipertansiyon	5
1.4. HELLP Sendromu	5
1.4.1. HELLP Sendromuyla Karışabilecek Hastalıklar	6
1.4.2. Diagnostik Testler	7
1.4.3. Sınıflama	7
1.4.4. HELLP Sendromunda Mississippi Sınıflaması	8
1.4.5. Maternal ve Perinatal Sonuçlar	8
1.4.6. HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri	8
1.4.7. Yönetim	9
1.5. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu İnsidansı ve Risk Faktörleri	11
1.6. Fiziopatolojik Mekanizmalar	13

1.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri	17
1.7.1. Kardiyovasküler Değişiklikler	17
1.7.2. Hematolojik Değişiklikler	17
1.7.3. Karaciğer	18
1.7.4. Renal	18
1.7.5. Endokrin Sistem	19
1.7.6. Santral Sinir Sistemi	19
1.7.7. Plasenta	19
1.8. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Komplikasyonları	20
1.8.1. Fetal Komplikasyonlar	20
1.8.2. Maternal Komplikasyonlar	20
1.8.2.1. Konvülsiyonlar	20
1.8.2.2. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem	21
1.8.2.3. İntraserebral Hemoraji	22
1.8.2.4. Körlük	22
1.8.2.5. Akut Tübüler Nekroz	22
1.8.2.6. Akut Kortikal Nekroz	22
1.8.2.7. Subkapsüler Hematom	22
1.8.2.8. Trombositopeni	22
1.8.2.9. Akut Dissemine İntravasküler Koagülopati	22
1.8.2.10. HELLP Sendromu	22
1.9. Ghrelin	23
1.9.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	24
1.9.2. Ghrelin ve Salusinın Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış	26
1.9.3. Ghrelin ve Salusinın Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	27
1.9.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	32

2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	36
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	37
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	37
2.4. Hormonların Doku Seviyesinin Ölçümleri	38
2.5. Doku İmmunohistokimyası	39
2.6. İstatistiksel Değerlendirme	39
3.BULGULAR	41
3.1. Doku İmmünohistokimyası	46
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	55
6. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Ağır preeklampsi için tanı kriterleri	4
Tablo 2.	Hafif ve ağır preeklampsi bulgularının ayrımı	4
Tablo 3.	HELLP sendromunun klinik semptomları	11
Tablo 4.	Gebelikte hipertansiyonun komplikasyonları	20
Tablo 5.	Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri	32
Tablo 6.	Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri	41
Tablo 7.	Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri	42
Tablo 8.	Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri	43
Tablo 9.	Çalışma ve kontrol gruplarının postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri	43
Tablo 10.	Grup 1 prepartum ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	44
Tablo 11.	Grup 2 prepartum ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri	44
Tablo 12.	Grup 3’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri	45
Tablo 13.	Grup 1, Grup 2, Grup 3’deki plasental salusin ve ghrelin düzeyleri	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.	24
Şekil 2. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı.	25
Şekil 3. Anti-salusin- α antikoruna ile insan hücre preparatlarının Western blot analizi.	27
Şekil 4. Grup 1 Doku immünohistokimyası	41
Şekil 5. Grup 2 Doku immünohistokimyası	42
Şekil 6. Grup 3 Doku immünohistokimyası	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
DİK	: Yaygın Damar İçi Koagülasyon
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
GHS	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GHS-R	: GHS reseptörü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HELLP	: Hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet count)
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HLA-G	: İnsan Lökosit Antijeni-G
HPL	: İnsan Plasental Laktojen
LDH	: Laktat Dehidrogenaz.
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
PIGF	: Plasenta Kökenli Büyüme Faktörü
SAT	: Son Adet Tarihi
sFlt-1/sVEGFR-1	: Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
β-hCG	: Beta – İnsan Koryonik Gonadotropin

1. GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen günümüzde hala maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biridir. Gebelikte hipertansiyon, tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir (1, 2).

Preeklampsi, multisistem bir hastalık olup, hala fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, generalize vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit ve lipit metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokin düzeylerinde değişiklikler ve insulin rezistansı fizyopatolojiden sorumlu tutulan mekanizmalardır (3-5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsi patofizyolojisinde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)'nin azalmış ekspresyonu ve VEGF'nin reseptörü olan sVEGFR-1 (sFlt-1)'in artışı sorumlu tutulmaktadır (6,7).

HELLP Sendromu, hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL= elevated liver enzymes), düşük trombosit sayısı (LP= low platelets) bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir (8) .

Ghrelin, öncülü preproghrelin olan son yıllarda tanımlanmış bir peptiddir (9). Arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmakta, aynı zamanda sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir (10,11). Yapılan çalışmalarda ghrelin seviyesinin preeklampitik gebelerde arttığı belirtilmiş ve bu artışın preeklampsideki artmış arterial kan basıncını düşürmek için olduğu düşünülmüştür (12).

Salusin, c-DNA' nın biosentetik analizleri sonucu oluşan yeni bir peptiddir. Salusin- α ve salusin- β olmak üzere iki alt grubu vardır. Salusin- β bugüne kadar bulunan en güçlü hipotansif peptiddir ve bu etkisini çok fazla vazodilasyonu etkilemeden gösterir (13-15).

Bu çalışmada HELLP sendromu tanısı alan gebeler ile normotansif sağlıklı gebelerde vazodilatatör ve hipotansif etkileri olduğu bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α , salusin- β 'nin serum ve plasental düzeylerinin ölçülmesi ve bu parametrelerin seviyeleri ile HELLP Sendromu arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Gebelik, kadın hayatının fizyolojik bir dönemi olmakla birlikte, annenin yada fetüsün, önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı ile komplike olabilir. Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan gebeliğin hipertansif hastalıkları maternal–fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en sık nedenlerdendir (1).

1.2. Gebelikte Normal Kan Basıncı

Kan basıncı gebeliğin erken döneminde düşmekte olup, diyastolik değerler gebeliğin ortalarına gelindiğinde gebelik öncesi değerlerin ortalama 10 mmHg altına düşer. Kan basıncındaki düşme, vazodilatasyon sonucu olan periferik vasküler direncin düşmesiyle ilişkilidir. Bununla birlikte hangi esas mekanizmanın aracılık ettiği net olarak bilinmemekte olup, prostasiklin ve nitrik oksit gibi lokal mekanizmaların da rolü olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler rezistans gebeliğin sonuna doğru artar, ancak yine de gebelik öncesi seviyelerinden daha düşük olarak kalır. Kan basıncında meydana gelen artışın karşılığı olarak, 3. trimesterde normal gebelik öncesi değerlere ulaşır. Bu dönemde kardiyak debi, göreceli olarak sabit kalır. Kardiyak debi, belirgin vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için yaklaşık % 40 artar. Kardiyak debideki bu artış ayrıca uterus ve fetüsün yeterli oksijenizasyonunun sağlanması ve maternal metabolik hızdaki artışın desteklenmesi için gereklidir. Kardiyak debideki artış esas olarak 1. trimester sırasında atım volümü ve kalp hızındaki artışın sonucudur. Kan basıncındaki geçici artışlar erken postpartum dönemde de görülebilir (16, 17).

1.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (18, 19). En son *Amerikan National High Blood Pressure Education Program Working Group* tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebeliği komplike eden 5 tip hipertansif hastalık vardır (18).

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi (Hafif–ağır)
3. Eklampsi

4. Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
5. Kronik hipertansiyon'dur.

1.3.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünü gestasyonel hipertansiyon oluşturur (20). Daha önce normotansif olduğu bilinen, 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değeri 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve proteinürisi saptanmayan gebelere gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Gebeliğin en geç 12. haftasında arteryel kan basıncının normale dönmesi durumu da geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Bir gebenin gestasyonel hipertansiyon olup olmadığına postpartum dönemde kesin karar verilebilir (21).

1.3.2. Preeklampsi

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ile eşlik eden proteinüri ve/veya ödemin olduğu bir sendromdur. Görsel rahatsızlıklar, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi pek çok belirti ve bulgular eşlik edebilir. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein bulunması veya rastgele idrar örneklemede persistan 30mg/dl (1 + dipstick) protein olarak tanımlanır (1, 18, 21).

Ağır preeklampsi ise gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 160 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 110 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ve eşlik eden 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rast gele toplanmış 2 idrar örneğinde 3 + dipstick veya daha fazla proteinüri saptanmasıdır (1, 18, 21). *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*'un Ocak 2002'de yayınladığı bülteninde ağır preeklampsi tanısı için Tablo 1'deki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunduğu durumu kabul etmektedir (1). Özellikle ağır preeklampside üriner dipstick değerlerinden çok 24 saatlik idrar proteininin daha güvenilir olduğu bildirilmektedir (22).

Tablo 1. Ağır preeklampsi için tanı kriterleri (1).

Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kere ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması

24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıkla rast gele toplanmış 2 idrar örneğinde 3 + veya daha fazla proteinüri

24 saatte 500 ml.den az idrar miktarı (Oligüri)

Serebral yada görsel rahatsızlıklar

Pulmoner ödem veya siyanoz

Epigastrik yada sağ üst kadran ağrısı

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (AST düzeyinin 72 IU/L'nin üzerinde olması)

Trombositopeni ($100.000/mm^3$ ün altında)

Fetüste gelişme geriliği

Yine preeklampsi olgularda yaygın olarak özellikle el sırtında ve yüzde belirgin olan ödem bulgusu %35 normotansif gebede de belirgin olabileceğinden bir teşhis kriteri olarak terk edilmiştir (21).

Tablo 2. Hafif ve ağır preeklampsi bulgularının ayrımı.

Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi
<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı $< 160/110$ mmHg• Proteinüri $< 5gr/24$ saatlik idrarda• Trombosit sayısı $> 100.000/mm^3$• Normal karaciğer enzimleri• Maternal semptomlar yok• İntrauterin büyüme geriliği ve oligohidramnios yok	<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı $> 160/110$ mmHg• Proteinüri $> 5gr/24$ saatlik idrarda• Trombositopeni• Karaciğer fonksiyonlarında bozulma• Serebral ve vizüel bozukluklar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma• İntrauterin gelişme geriliği ve oligohidramnios olması• Oligüri (≤ 500 ml, 24 saatte) ve serum kreatinin seviyesinde yükselme

1.3.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsinin semptom ve bulguları olan gebelerde, gebelik süresinde, doğum esnasında veya postpartum dönemde oluşan, diğer serebral

durumlarla ilişkisi olmayan, açıklanamayan koma veya konvülsiyonların gelişmesi olarak tanımlanır. Bu konvülsiyonlar grand-mal yani tonik-klonik tiptedir (1). Bir gebede konvülsiyon gelişmişse diğer nedenler ekarte edilene kadar eklampsi olarak kabul edilmelidir (21).

1.3.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi

Yirminci gebelik haftasından önce hipertansif olduğu bilinen gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin eklenmesi ile tanı konulur (23).

- Yeni başlayan proteinüri (≥ 0.3 gr/24 saat)
- Daha önceden mevcut olan proteinüride ani bir artış,
- Tansiyonda ani yükselme,
- Trombositopeni ($<100,000/mm^3$),
- Karaciğer enzimlerinde artış
- Baş ağrısı, skotom veya epigastrik ağrı gelişen kronik hipertansif kadınlar da süperimpoze preeklampsi kabul edilebilir (1,23).

1.3.5. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce TA $\geq 140/90$ mmHg olması veya hipertansiyonun ilk olarak 20. gebelik haftasından sonra tespit edilmesi ve postpartum 12. haftadan sonra devam etmesiyle karakterizedir (18).

1.4. HELLP Sendromu

HELLP Sendromu, hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL= elevated liver enzymes), düşük trombosit sayısı (LP= low platelets) bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir (8). Magann ve ark. (24) yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu insidansını %0.11 olarak bulmuşlardır. Bu oran ağır preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır. Maternal mortalite %0- 4 arasında değişmektedir. HELLP sendromunun %70'i antepartum %30'u postpartum tanı almaktadır. Perinatal mortalite esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla bağlantılıdır (25).

Şiddetli preeklampsili hastaların neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala belirsizdir. HELLP gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive

olmaktadır. Paternoser ve ark. (26) HELLP sendromlu hastalarla normotansif preeklampsili hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiyeye ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir.

HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, şistozitler ve burr hücreleri olarak yansır. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüozitlerdeki fibrin depozitlerine sekonder kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematom ve rüptüre neden olur. Trombositopeni, plateletlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır (27).

Klinik olarak %90 hastada genel kırgınlık, düşkünlük hali gözlenir, %65 hastada epigastrik ağrı, %30 hastada mide bulantısı ve kusma ve %31 hastada baş ağrısı gözlenir (28).

HELLP sendromunun erken teşhisi çok önemli olduğu için üçüncü trimestirde halsizlik ve genel düşkünlük şikayeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Fakat sağ üst kadranda ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem iyi bir bulgu değildir çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir (27).

HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen geçikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit veya idyopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir (29).

1.4.1. HELLP Sendromuyla Karşılabilecek Hastalıklar

- Akut Yağlı Karaciğer
- Viral Hepatitler
- Gebelik Kolestazı
- İdyopatik Trombositopeni
- Hiperemesis Gravidarum
- Hemolitik Üremik Sendrom
- Trombotik Trombositopenik Purpura
- Hepatik Ensefalopati
- Safra Kesesi Hastalığı
- Peptik Ulkus
- Gastroenterit

1.4.2. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış indirekt bilirubin seviyesi, azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, *burr* hücre görülmesiyle konulur (27). Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (30).

Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai ve ark. (25) AST için eşik değeri 70 U/l olarak belirlemiştir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım $100.000/\text{mm}^3$ 'ten küçük ölçümlerin kabulüdür.

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) mevcut değilse, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Yükselmiş ürik asit düzeyi preeklampsi tanısında yararlıdır fakat HELLP sendromunda görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir (27, 31).

1.4.3. Sınıflama

HELLP sendromu için kullanılan iki sınıflama mevcuttur. Birinci sınıflama, HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile ifade edilen laboratuvar anormalliklerin sayısı ile ilgilidir. Sibai ve ark.'nın (25) HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı:

1) Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi

2) Yükselmiş AST seviyesi (70 U/L)

3) $\leq 100.000/\text{ml}$.den az trombosit sayısı şeklindedir. Bu sistemde hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar. İlk olarak Tennessee Üniversitesi'nde yapıldığı için Tennessee Sınıflandırması olarak adlandırılmıştır (28,32).

İkinci sınıflama da temel olarak platelet sayısına göre yapılır. Platelet sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ve aşağısı ise Class 1 HELLP sendromu, platelet sayısı $51.000-100.000/\text{mm}^3$ arası ise Class 2 HELLP sendromu, platelet sayısı $101.000-150.000/\text{mm}^3$ arası ise Class 3 HELLP sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırma da Mississippi Sınıflandırması olarak bilinmektedir (33).

1.4.4. HELLP Sendromunda Mississippi Sınıflaması

Platelet Sayısı

Class1: platelet sayısı ≤ 50.000

Class2: platelet sayısı $\geq 50.000 - 100.000$

Class3: platelet sayısı $\geq 100.000 - 150.000$

Hemoliz ve Hepatik Disfonksiyon

LDH 600 IU/L

AST ve/veya ALT 40 IU/L

1.4.5. Maternal ve Perinatal Sonuçlar

HELLP sendromu tanısı almış hastalar artmış maternal ölüm (%1) oranına ve pulmoner ödem (%8), akut renal yetmezlik (%3), DİK (%15), ablasyo plasenta (%9), karaciğer hemorajisi veya yetmezliği (%1), yetişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve stroke (<%1) gibi komplikasyonlar açısından artmış riske sahiptirler. HELLP sendromuyla komplike olmuş gebeliklerde ayrıca artmış yara hematoma oranı ve kan ve kan ürünlerinin artmış transfüzyonu söz konusudur (34).

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7,4-20,4 arasında değişmektedir (33,35). Bu yüksek perinatal mortalite oranı genel olarak 28 hafta ve öncesi gestasyonel yaşlarda elde edilmektedir ve ciddi fetal büyüme geriliği ve ablasyo plasenta ile ilgilidir (35). Preterm doğum oranı %70'dir ve bunun da %15'i 28 hafta ve öncesi gebeliklere aittir. Sonuç olarak respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraserebral hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi akut neonatal komplikasyonlara sık rastlanmaktadır (35).

1.4.6. HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri

Laboratuvar

- Trombosit $< 50.000 / \text{mm}^3$
- LDH $> 1400 \text{ IU/L}$
- AST $> 150 \text{ IU/L}$
- ALT $> 100 \text{ IU/L}$

- Ürik asit <7,8 mg/dl
- Kreatinin >1

Klinik

- Epigastrik ağrı
- Mide bulantısı
- Kusma
- Eklampsi
- Ciddi hipertansiyon
- Plasenta dekolmanı

1.4.7. Yönetim

Gerçek HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik tablosu genellikle hızla bozulma eğilimindedir. Bu sendromun varlığı yüksek maternal mortalite ve morbiditeyle bağlantılı olduğundan bazı otörler acil doğum önermektedirler (36). Fakat başka bir yaklaşımda acil doğumun sadece 34 hafta ve ilerisindeki gebelik haftalarında HELLP sendromu teşhisi konulması durumunda veya multiorgan disfonksiyonu, DİK, renal yetmezlik, ablasyo plasenta şüphesi ve fetal distres gibi durumlarda söz konusu olması gerektiğini vurgulamaktadır (25, 37).

Sibai'nin (20) HELLP sendromlu hastalara yaklaşımdaki önerisi öncelikle teşhis konulur konulmaz hasta yoğun bakım ünitesinin ve doğum imkanlarının olduğu bir merkezde tedavi altına alınmalıdır. İlk olarak maternal durum stabilize edilmelidir. Öncelikle kan basıncı ve koagülasyon testleri değerlendirilmelidir. İkinci basamak fetal kalp atım hızı, biyofizik profil veya doppler akımları kullanılarak fetal durumun değerlendirilmesidir. Gelişebilecek konvülzyonlara karşı önlem olarak magnezyum sülfat infüzyonu önce 6 gr 20 dakikada yükleme dozu, akabinde 2 gr/saat dozunda idame doz devam etmelidir. Magnezyum sülfat infüzyonu hasta hastaneye yatar yatmaz başlamalıdır ve doğumdan sonra en az 24 saat süresince devam etmelidir. Arteryal kan basıncı sistolik 160 mm/Hg, diyastolik 105 mm/Hg altında tutulmaya çalışılmalıdır. Kan basıncını düşürmede tercih, saatte 20 mg'ı geçmemek kaydıyla her 15-20 dakikada bir tekrarlanabilen 5 mg hidralazin tedavisidir. Kan basıncı hidralazin tedavisi sürerken 15 dakikada bir, tansiyon arteryal stabilize edildikten sonra saatlik takip edilmelidir. Eğer hidralazin kan

basıncını yeterince düşüremiyse veya başağrısı, taşikardi gibi yan etkileri görüldüyse seçenек olarak labetalol veya nifedipin tercih edilebilir. Sonuç olarak acil doğum ya da bekleme politikalarından biri tercih edilmelidir. 34 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alınmalıdır. Maternal ve fetal durumu stabil olan 34 hafta altı gebeliklerde akciğer maturasyonunu hızlandırmak amaçlı betametazon 12 mg 12 saat arayla iki doz intramüsküler, deksametazon 12 mg 12 saat arayla iki doz intravenöz olarak uygulanır ve son dozdan 24 saat sonra doğum gerçekleştirilir. Bu bekleme sürecinde maternal ve fetal parametreler yakın takibe alınır. 30 hafta altı gebeliklerde doğum eylemine girmemiş ve Bishop skoru 5'in altında olan hastalarda sezaryen ile doğum tercih edilmelidir.

Sezaryen ayrıca uygun Bishop skoru olmayan ve şiddetli oligo/anhidramniöz ve fetal büyüme geriliği olan 32 hafta altı gebelerde tercih edilmelidir. Travaya girmiş ve amnion membranı rüptüre olmuş hastalarda obstetrik endikasyonlar dışında vajinal doğum tercih edilmelidir. 30 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alındıysa oksitosin veya prostoglandinlerle indüksiyon başlanır. 30 hafta altı gebeliklerde Bishop skoru 5 ve üzerindeyse de vajinal doğum tercih edilmelidir. Bu hastalarda epidural veya spinal anestezi platelet sayısı $75.000/mm^3$ altında ise anestezinin uygulanacağı alanda kanama veya hematoma oluşma riskinden dolayı kontrendikedir. Bundan dolayı sezaryende böyle hastalarda genel anestezi tercih edilmelidir (34).

HELLP sendromlu hastalarda aşık kanama bulgularının (dişeti kanaması, ekimozlar, kesi yeri ve ponksiyon bölgelerinden sızıntılar gibi) olmaması ve hiçbir kanama bulgusu vermese de platelet sayısının $20.000/mm^3$ altında olması durumunda platelet transfüzyonu gereklidir. Eğer sezaryen düşünülüyorsa platelet sayısı $40.000/mm^3$ üstüne çıkarılmalıdır. Böyle hastalarda hematoma oluşma ihtimaline karşılık kesi yerine cilt altına dren konulmalı ve 48 saat tutulmalıdır (34). Doğum sonrası periyotta ilk 48 saatte hasta çok yakından takip edilmeli ve magnezyum sülfat infüzyonu en az 24 saat, tercihen 48 saat devam etmelidir. Hastaların büyük çoğunluğu doğumdan 48 saat sonra düzelmeye başlamaktadırlar (34).

Yapılan bazı çalışmalarda yüksek doz deksametazon ve betametazonun postpartum HELLP sendromlu hastalarda iyileştirmeyi hızlandırdığı, hastanede kalış

süresini kısalttığı vurgulanmaktadır (31,38-40). Fakat bazı otörler bu uygulamanın yararlılığı kanıtlanmadığı için hastalarında henüz kullanmamaktadırlar.

Vakaların yaklaşık olarak 1/3'ü ilk kez postpartum periyotta tanı alır. Preeklampside farklı olarak, HELLP sendromu sıklıkla multiparları ve beyazları etkilemektedir (25).

HELLP sendromunun %20-25'i hipertansif olmayan gebelerde izlenebileceğinden trombositopeni tanı için uyarıcı bir bulgudur. Hastalığın klinik semptomları Tablo 3'de özetlenmiştir (41).

Tablo 3. HELLP sendromunun klinik semptomları (41)

Klinik Semptomlar	İnsidans (%)
Huzursuzluk	90
Bulantı kusma	36-50
Epigastrik ağrı	65-90
Sağ üst kadranda hassasiyet	80
Baş ağrısı	31
Sarılık	5
Yüksek tansiyon	80
Görme bozukluğu	6

1.5. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu İnsidansi ve Risk Faktörleri

Preeklampsi insidansı, coğrafik ve ırksal farklılıklara göre değişiklik göstermekte olup, tüm gebeliklerin yaklaşık %5-8'inde görülmekte ve halen tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir (42). Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampsili kadınların 2/3'ü nullipardır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterebilir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar (43).

Eklampsi insidansı tüm doğumlarda %0,2-0,5'dir. HELLP sendromunun görülme sıklığı ise %0,3-0,8 oranındadır. Preeklampsi ile birlikte veya proteinüri ve hipertansiyon bulguları olmadan da %20 oranında izlenmektedir (1).

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının oluşumunda birçok faktör rol oynadığı için preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu, multifaktöriyel hastalıklar olarak değerlendirilmektedir (1). Preeklampsi oluşumunda, obstetrik ve non-obstetrik risk faktörleri önem taşımaktadır. Obstetrik risk faktörleri; primigravida, yeni eş, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü olması, preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu aile öyküsü, çoğul gebelik, mol hidatiform, fetal hidrops, trizomi- 13' dür. Obstetrik olmayan risk faktörleri ise, obezite, renal ve vasküler hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu), trombofilik durumlar, 35 yaş veya üzeri ya da 20 yaş altı, siyah ırk (Afrikalı veya Amerikan ırk), sınırlı sperm maruziyeti, donör gametlerinin kullanılmasıdır (1, 21, 44, 45). Primigravidanın, preeklampsi riskini yaklaşık 5-10 kat arttırdığı bildirilmektedir (46). Bu bulgunun açıklaması paternal antijenlere karşı gelişen maternal immünolojik reaksiyon ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Genç yaş ile artmış preeklampsi insidansı arasındaki ilişki, genç yaş ile ilk gebelik arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır. Daha ileri yaş kadınlarda görülen yüksek risk, obezite ve hipertansiyon gibi preeklampsinin diğer yaşla ilgili risk faktörlerinin bir kısmına sahip olmasıyla açıklanmaktadır (47). Konsepsiyondan önce aynı partner ile sınırlı sperm maruziyeti, kadınlarda riski arttırmaktadır. Bu durum, 20 yaşından küçük gebelerin preeklampsi açısından yüksek riskli grupta olmalarını açıklamaktadır. Aynı partner ile uzun dönem sperm maruziyetinin ise koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir. Aynı partner ile önceden geçirilmiş düşük yada normal gebeliğin, riski azalttığı öne sürülmektedir. Ancak bu koruyucu etkinin partnerin değişmesi ile kaybolduğu bildirilmektedir. Paternal faktörün önemini belirleyen bu duruma 'tehlikeli baba' da denir. Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılmasıyla ileri yaşta, ilk gebelikte, obezlerde, polikistik over sendromlu olgularda, çoğul gebeliklerde de preeklampsi riski fazladır. Ayrıca donör gametlerin kullanımı da maternal-fetal immun etkileşimi etkileyebileceğinden preeklampsi riskini arttırır (48-50). Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski % 3,4 olarak bildirilmiştir (43). Ayrıca bu gebelerde kronik hipertansiyon riski % 25 olarak bildirilmiştir. Yine ilk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski % 60 olarak bildirilmiştir (52).

1.6. Fizyopatolojik Mekanizmalar

Preeklampsinin, plasentanın varlığı ile ilgili sistemik bir bozukluk olduğu düşünülmekte olup fizyopatolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojik mekanizmalar için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlar;

- Yetersiz trofoblastik invazyon,
- Plasental iskemi,
- Generalize vazospazm,
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz,
- Vasküler endotelyal disfonksiyon,
- Anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması,
- Lökosit aktivasyonu,
- Sitokin düzeylerinde değişiklikler ve

İnsülin rezistansının fizyopatolojiden sorumlu olduğu bildirilmektedir (3).

Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur (5). Normal plasentasyonda ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze etmektedir (5, 53). Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır, yüksek akımlı düşük rezistanslı damarlara dönüşmesine neden olurlar. Bu morfolojik değişiklikler plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için gerçekleşir (21). Preeklamptik gebelerde plasental bölgedeki damarlarda bu normal fizyolojik değişiklikler olmaz veya spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kalmaktadır. Bu gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının histopatolojik incelemelerinde bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arterlerin trombozlarına bağlı plasental infarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (5, 54, 55).

Bozulmuş endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit gibi vazodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (19, 54). Prostaglandin I2, endotel kaynaklı potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken, Tromboksan A2, trombosit kaynaklı olup güçlü bir vazokonstriktördür ve trombosit agregasyonunu stimüle eder. Endotelyal disfonksiyon sonucu

Prostaglandin I2 salınımı azalır ve subendotelyal kollajenin açığa çıkması Tromboksan A2 salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A2 lehine bozulmuş Prostaglandin I2/ Tromboksan A2 dengesi vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (56). Preeklampatik kadınların bütün vazokonstrüktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Artmış hassasiyet, arterial ve venöz vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Aşırı arterial spazm, artmış vasküler dirence sekonder olarak kan basıncında yükselme ile aşırı venöz spazm ise plazma volümünde azalma ve periferik ödem oluşumu ile sonuçlanmaktadır (57). Tüm bu değişiklikler endotelyal hücre hasarı değişikliklerine yol açar ve intraepitelyal hücre sızıntıları, trombositler ve fibrinojeni de içeren kan elemanları subendotelyal alanda depolanır. Bu vasküler değişiklikler etrafındaki dokuların lokal hipoksisiyle beraber önce hemorajiye, nekroza ve Ağır preeklampside gözlenen end-organ değişikliklerine yol açar (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampatik hastalarda lökosit aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Endotel üzerindeki ilk olumsuz etkiler, cevap olarak bir takım maddelerin yapılmasına ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi, sitokinler adı verilen maddelerdir. Sitokinlerin görevleri endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olan lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlamaktadır. Sitokinler, endotelde adezyon molekülü adı verilen proteinlerin yapılmasını ve damar lümenine bakan membran yüzeyine taşınmasını sağlar. Lökositlerin temel görevi, zararlı etkileri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır. Ne var ki lökositler, özellikle salgıladıkları toksik maddelerle hasarı arttırmakta ve bir kısır döngüye neden olmaktadır. Preeklampside lökosit aktivasyonunun arttığı, lökosit aktivasyonunun ve disfonksiyonunun da preeklampsi fizyopatolojisine ve endotel hasarının artmasına neden olduğu saptanmıştır (58-60).

Preeklampatik kadınlarda immünolojik fonksiyonlarda değişiklik olduğu gösterilmiştir (61, 62). Genellikle ilk gebeliklerde olması, multiparlarda yeni eşinden veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalmasıyla oranın artması immünolojik teoriyi destekleyen bulgulardır. Önceki gebeliklerin koruyucu etkisinin farklı eşle oluşan gebeliklerde kaybolabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (63, 64). Ayrıca

ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişki, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyetine neden olarak preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (64, 65).

Plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler akut immünolojik rejeksiyonlardaki vasküler değişikliklere benzerdir (66). İmmün kompleks bir durum olan preeklampside gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma geçişi söz konusudur. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenir ve doku zararı oluşmaz. Antikor cevabı ve ortadan kaldırılması yetersiz olursa, oluşan immünkompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Yetersiz cevap ilk gebelikte yeteri kadar antikor oluşmamasına veya ikiz gebelikler, mol hidatiform, hidrops placentae gibi trofoblastik dokunun artmış olduğu durumlarda yüksek miktarda antijenle karşılaşma durumunda maternal antikorların yetmemesine bağlı olabilir. İmmün kompleks depozisyonu ile uyumlu değişiklikler böbrek, karaciğer ve uteroplacental yatakta gösterilmiştir (67, 68).

İmmünolojik etyolojideki diğer bir hipotez; plasental yataktaki spiral arterlerdeki vasküler değişiklikler, anne ve fetus arasındaki allogreft rejeksiyonunun bir sonucudur. İnsan lökosit antijeni-G (HLA-G) sitotrofoblastlar üzerinde bulunan sınıf-1 antijenidir. Klasik HLA'lerin aksine HLA-G antijeni tüm fetüslerde benzerdir. Bu nedenle anne ve fetus arasında normalde rejeksiyon beklenmez. Fakat HLA-G antijenin azaldığı durumlarda veya değişik HLA-G epitopları ile maruziyet, maternal immün cevabı aktive edebilir. HLA-G'nin polimorfizminin preeklampitik hastalarda daha yaygın olduğu önerilmesine karşın bu bilgiler sınırlıdır (67, 68).

Yine daha önceki çalışmalarda hastalığın genetik temeli araştırılmış ve bu çalışmalarda eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir gen den bahsetmişlerdir (69-71).

HELLP sendromunun etyoloji ve fizyopatolojisinden diğer mikroangiopatik hastalıklarda olduğu gibi endotel hasarı sorumludur. Vasküler endotel, damar tonusunu koruyan metabolik aktif bir bariyerdir. İntimal hasar nedeniyle trombositler aktive olur ve vazokonstriktif maddeler olan serotonin ve tromboksan üretilir. Trombosit agregasyonu endotel hasarını artırır. Bu şekilde prostasiklin ve nitrik oksit üretimi bozulur, potent vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve tromboksan

artar. HELLP sendromu olan hastalarda vazokonstriktör bir ajan olan endotelin sağlıklı gebelere göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (72).

Levine ve ark. (6) ile Karumanchi ve ark.'nın (7) yürüttüğü çok yeni çalışmalar, preeklampside sFlt-1'in artmış, VEGF'nin azalmış ekspresyonunu ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, sıçanlara eksojen sFlt-1 uygulanmasının, tek başına, preeklampsi benzeri hastalığa neden olabildiği gösterilmiştir. VEGF, anjiyogenezi uyarmada anahtar rol oynayan endotele özgü bir mitojendir. Aktivitesi temel olarak 2 yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazla etkileşimi ile düzenlenir: Bunlar kinazın insert domain bölgesi (KDR) ve fms benzeri tirozin kinaz-1 (Flt-1) 'dir; selektif olarak vasküler endotelyal hücre yüzeyinde eksprese edilirler. Flt-1, sitoplazmik ve transmembranal domainlerini kaybedip sadece ligand bağlayıcı domaini kaldığında dolaşıma endojen salıverilen bir protein olan sFlt-1 (sVEGFR-1 olarak da bilinir.) oluşur. Bu molekül hücre zarına bağlanamaz ve maternal kana salıverilir; dolaşımdaki VEGF'ye bağlanıp endojen reseptörlerle etkileşimini önler. sFlt-1, ayrıca esas olarak plasentada üretilen ve VEGF ailesinin bir üyesi olan plasental büyüme faktörüne (PIGF) de bağlanır ve antagonize eder. İn vitro çalışmalar preeklampitik hastaların serumlarındaki aşırı plasental sFlt-1 varlığının eksojen VEGF ve PIGF ile düzeltilebilecek bir antianjiyogenik duruma yol açtığını ispatlamıştır. Preeklampitik plasentalardan üretilen aşırı sFlt-1'in, PIGF ve VEGF'yi azaltarak bir antianjiyogenik durum meydana getirip preeklampsiye yol açabileceğini vurgulamışlardır. Maynard ve ark.'nın (73), gerçekleştirdiği bir çalışmada bir adenoviral vektör kullanılarak gebe sıçanlara sFlt-1 geninin eksojen transferi; hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açmıştır. Bu etki gebe olmayan hayvanlarda da görülmüş olup sFlt-1'in maternal damarlar üzerindeki etkilerinin doğrudan ve plasentadan bağımsız olduklarına işaret etmektedir. Dahası VEGF reseptör-2 antagonist, PIGF'yi antagonize etmez ve eksojen verildiğinde gebe sıçanlarda preeklampitik fenotipe yol açmaz. Bu da maternal sendromun oluşması için hem VEGF hem de PIGF'nin beraber antagonize edilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur.

1.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri

Preeklampside vazospazm ve endotelial aktivasyonuna sekonder organ perfüzyonunda azalma, birçok organ tutulumu ve disfonksiyonuna neden olur. Hastalığın prognozu, organ sistemlerindeki disfonksiyonun oranına göre kötüleşmektedir (21).

1.7.1. Kardiyovasküler Değişiklikler

Preeklampsinin fizyopatolojisinde temel unsur olan vazospazm ve bunu izleyen hemokonsantrasyon, intervasküler aralığın kontraksiyonu ile bağlantılıdır. Artmış vasküler rezistans ve damar geçirgenliği ile azalmış kardiyak debi, damar içindeki sıvı miktarının azalmasına yol açar. Hipovolemi ve onkotik basınçtaki azalma kapiller sıvının 3. boşluğa geçişini arttırarak, damar içi boşluğun daha da azalmasına neden olur (1, 21).

1.7.2. Hematolojik Değişiklikler

Preeklampitik kadınlarda, özellikle ağır preeklampsi olgularında DİK ve eritrosit yıkımı gibi çeşitli hematolojik değişiklikler oluşabilir. Trombositopeni ve hemoliz, HELLP sendromunun bir parçası olarak görülebilir. Hematokrit düzeyleri hemoliz yüzünden çok düşük veya hemoliz yokluğunda hemokonsantrasyona sekonder olarak çok yüksek olabilir. Ağır preeklampsideki hematokrit düzeylerinin yorumunda, hemoliz yada hemokonsantrasyon veya her ikisi de dikkate alınmalıdır. Laktat dehidrogenaz, eritrositler içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle çok yüksek laktat dehidrogenaz düzeyleri hemolizin işareti olarak yorumlanmaktadır (21).

Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörünün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır. Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (74).

1.7.3. Karaciğer

Ağır preeklampside hepatik fonksiyonlar değişmiş olabilir ve karaciğer enzim değerleri yükselebilir. Özellikle hemoliz varlığında hiperbilirubinemi oluşabilir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme periferik karaciğer lobülündeki periportal nekroza bağlı olup bu lezyonlardaki kanama, hepatik kapsül boyunca ilerleyerek sağ üst kadranda ağrıya neden olan subkapsüler hematoma veya yüksek mortalite ile seyreden hepatik rüptüre yol açabilir (1, 21, 75).

1.7.4. Renal

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Preeklampitik gebelerde ise vazospazmın bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma olur. Çok ağır olgular dışında bu azalma, plazma hacminin düşüklüğüne bağlıdır. Oligüri, genellikle 24 saatte 500 ml. den az idrar çıkışı olarak tanımlansa da, hemokonsantrasyona ve azalmış böbrek kan akımına sekonderde olabilir. Ağır preeklampitik gebelerde ciddi vazospazm, oligüri ve serum kreatinin düzeyinin 2–3 katına çıkmasına neden olabilir. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu vakalarında akut tübüler nekroz ve renal kortikal nekroz nadir görülen fakat kötü prognozlu komplikasyonlardır. Plazma ürik asit seviyesi şiddetli hastalığı olan kadınlarda tipik olarak artar (21).

Değişen miktarlarda, non-selektif proteinüri, preeklampsinin en önemli kriterlerindedir. Preeklampitik gebelerde değişen miktarlarda olan proteinüri, glomerüllerin geçirgenliğindeki değişikliklere bağlıdır. Hasarla bağlantılı olarak büyük moleküllü proteinler ultrafiltrata geçebilmekte ve seçicilik azalmaktadır. Preeklampsi, gebelikte nefrotik düzeydeki proteinürinin en sık nedenidir. Nefrotik düzeyde protein atılımı, annenin prognozunu pek etkilemezken, fetüs ölümüne neden olabilir. Ödem sık görülür ve plazma hacminin azalmasına bağlı hemokonsantrasyona neden olabilir. Böbrekteki arteriol düzeyindeki değişiklikler sadece preeklampsiye ait değildir. Arterioller nefrosklerozis, tek başına bulunmakla birlikte, glomerüler endotelyozisle beraber bulunduğu, esansiyel hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsiyi göstermektedir (76).

1.7.5. Endokrin Sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklampside gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç vardır (77).

Epinefrin ve norepinefrin, arterial kan basıncında bir değişiklik olmasa bile plasenta perfüzyonunda önemli ölçüde azalmaya neden olurlar (78). Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır. Bu olgularda vazodilatatör etkili prostaglandin E2 ve prostaglandin I2 miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili prostaglandin F2 miktarı artmıştır (77).

Yapılan çalışmalarda beta-human koryonik gonadotropik hormon (β -hCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu bildirilmektedir (79). Said ve ark. (80) normal gebelere göre preeklampside β -hCG değerinin daha yüksek olduğunu, hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine bir çalışmada preeklampside insan plasental laktojen (hPL) konsantrasyonunun azaldığı, atriyal natriüretik peptidin ise yüksek olduğu bildirilmektedir (81).

1.7.6. Santral Sinir Sistemi

Nörolojik açıdan fizyopatolojisi tam açıklanamamış olmakla birlikte, hipertansif gebeler beyin içi ödem gelişimi ve kanama riski altındadır. İntrakraniyal kanama, maternal mortalite sebebi olabilmektedir (82). Baş ağrısı, bulanık görme, skotom ve birkaç saatten bir haftaya dek sürebilecek geçici körlük görülebilir (83). Eklampside konvülsiyonlar öncesinde hiperrefleksi saptanabilir (21).

1.7.7. Plasenta

Preeklampside uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate ve rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, trombosit depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan

vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskopik bulguları içermektedir (5).

1.8. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Komplikasyonları

Komplikasyonlar fetal ve maternal olarak Tablo 4' te özetlenmiştir.

1.8.1. Fetal Komplikasyonlar

Preeklampatik annelerin bebeklerinde, morbidite ve mortalite daha yüksektir. Bozulmuş uteroplental kan akımı yada plasental infarktın sonucu olarak preeklampsinin etkileri fetal-plasental üniteye görülür. Bunun sonucunda plasental yetmezliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği, prematürite, fetal asfiksi, plasentanın erken ayrılması ve oligohidramnios gelişebilir. Yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncının > 95 mmHg olması durumunda fetal mortalite 4 kat, belirgin proteinüri ile birlikte olmasının ise bu oranı 7 kat arttırdığı bildirilmektedir (21). Proteinüri olmadan sadece gestasyonel hipertansiyon gelişen hastalarda hem maternal hem de fetal komplikasyonların preeklampatik olanlara göre daha az geliştiği gösterilmiştir (23).

1.8.2. Maternal Komplikasyonlar

Preeklampside anne için söz konusu olan riskler serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, pulmoner ödem, hepatik rüptür, DIC, akut renal kortikal / tübüler nekroz ve dekolmandır. Bu komplikasyonların sıklığı hastalığın ciddiyetine, başladığı gestasyonel haftaya ve beraber bulunan diğer medikal sorunlara bağlıdır (41).

1.8.2.1. Konvülsiyonlar

Eklampsi, preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesi olup, preeklampatik hastaların % 1'inde oluşur. Konvülsiyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili kaslara yayılır. Çizgili kasın istem dışı kasılmalarına solunum kasları ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişebilir. Gebelerde konvülsiyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülsiyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş

ağrısı, görmede bulanıklık, foto fobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Dikkat edilmesi gereken husus, bu semptomların sadece % 50 hastada görüldüğüdür. İlk trimester ve geç postpartum dönemdeki konvülsiyonlarda gebelikle ilgili olmayan ve kapsamlı nörolojik değerlendirmeyi gerektiren serebrovasküler bozukluklar, beyin tümörleri, menenjit ve epilepsi gibi santral sinir sistemi patolojileri düşünülmelidir. Olayın fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılammakla birlikte görüntüleme bulguları ile postmortem incelemeler peteşiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazmı göstermektedir (82).

Tablo 4. Gebelikte hipertansiyonun komplikasyonları

Maternal komplikasyonlar
Konvülsiyonlar
HELLP sendromu
Abrupsiyo plasenta
Akut böbrek– karaciğer yetmezliği
Kalp yetmezliği
Karaciğer subkapsüler hematoma yada rüptürü
Pulmoner ödem
Serebral ödem
İntrakraniyal kanama
Körlük
Fetal komplikasyonlar
Gelişme geriliği
Oligohidroamnios
Prematüre doğum
Perinatal ölüm

1.8.2.2. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem

Ağır preeklampsili olgularda sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20–25 mmHg olduğunda kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır (21).

1.8.2.3. İntraserebral Hemoraji

Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampsiden ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Eklampsi, % 0,5–14 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir (82).

1.8.2.4. Körlük

Nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme yada arteriyel spazma sekonder olarak gelişir (83).

1.8.2.5. Akut Tübüler Nekroz

Böbreklerin yetersiz perfüzyonunda oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, ağır preeklampsinin yaygın elemanlarıdır. Birçok ağır preeklampitik gebede oligüri oluşur, bununla birlikte akut tübüler nekroz nadirdir (76).

1.8.2.6. Akut Kortikal Nekroz

Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarıyla sonuçlanabilir. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir (76).

1.8.2.7. Subkapsüler Hematom

Hepatik iskemi sonucu oluşup nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir (75).

1.8.2.8. Trombositopeni

Ağır preeklampsi olgularında % 10 oranında gözlenir. Trombosit tüketiminin mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte endotel harabiyetinden oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin olduğuna inanılmaktadır (21).

1.8.2.9. Akut Dissemine İntravasküler Koagülopati

Ağır preeklampsilerde olabilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir (74).

1.8.2.10. HELLP Sendromu

Tipik özelliği, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Genellikle trombosit sayısı $100.000 /\text{mm}^3$ 'nin altındadır.

Hipoperfüzyon ve hipoksiye bağılı hepatik hasar, serum aminotransferazları ve laktik dehidrogenaz konsantrasyonunu arttırır. Fakat laboratuvar bulguları tam olarak ağırlık derecesini yansıtmaz (21). Tüm gebeliklerin % 0.1–0.6 sı ile ağır preeklampatiklerin % 4–12 sinde HELLP sendromu gelişmektedir. Çoğunlukla 27–36. haftada görülür. % 30'u postpartum 6. güne kadar gelişebilir (41).HELLP sendromunda karaciğerde subkapsüler hematom (%2), plasentanın erken ayrılması (%7), akut böbrek yetmezliği (%2) ve pulmoner ödem (%6) gelişebilir (84).

HELLP sendromu öyküsü sonraki gebeliklerde preeklampsi, preterm doğum, intra uterin gelişme geriliği, plasentanın erken ayrılması, sezaryen ile doğum ve HELLP sendromunun tekrarlama olasılığını arttırmaktadır (25, 84). Maternal mortalite oranı % 1– 3, perinatal mortalite oranı yaklaşık % 35 olarak bildirilmektedir (25).

1.9. Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (85). Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormondur (85-88). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir(87-91). Cerrahi, endoskopi ve otopsi yoluyla elde edilen, insana ait tüm bu doku örneklerinde ghrelin mRNA' sının mevcut olduğu tespit edilmiştir (92).

Bowers ve ark. (93) ile Momany ve ark. (94) tarafından metenkefalin opiyatı olan sentetik bir peptid analogu bulunmuştur. İn vitro şartlarda GH salınımına neden olan bu madde büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) olarak isimlendirilmiştir.

Metenkefalin derivativesi, büyüme hormonu serbestletici peptid (GHRP)'in doğal olmayan ilk molekülüdür (95). Metenkefalinin ön hipofizden invitro büyüme hormonu (GH) salınımını stimüle etmesinin keşfi GHS denilen küçük sentetik peptidil ve nonpeptidil moleküllerin gelişmesine neden olmuştur (95-97).

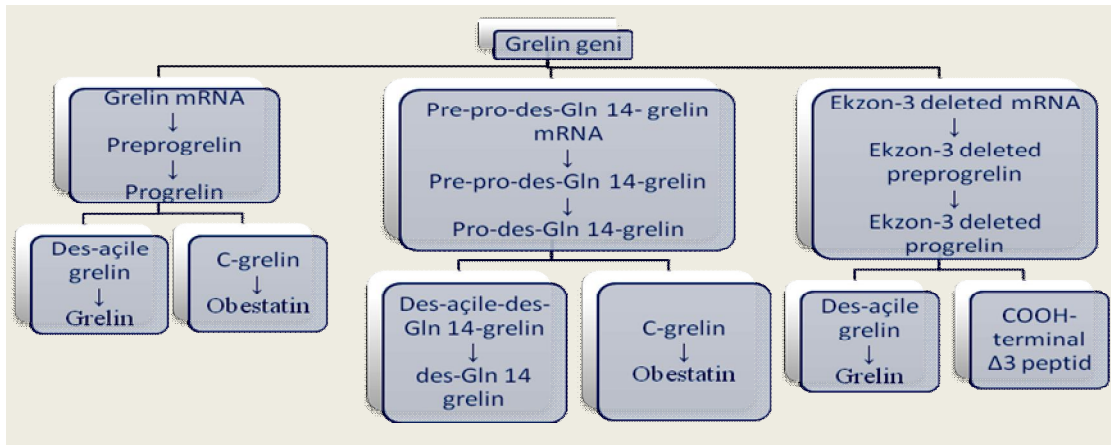
Büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) reseptöründen farklı olarak, GHS reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. GHS'in GHS-R üzerinden etki ettiği gösterilmiş bu da GH sekresyonunda tamamen yeni bir mekanizmayı oluşturmuştur (98). GHS-R'nin bulunuşundan üç yıl sonra ise, bu endojen ligand tanımlanarak,

insanlarda ve hayvanlardaki güçlü GH salgılatıcı etkisinden dolayı, Hint-Avrupa dilleri ailesinde büyüme anlamına gelen “grow” kelimesinin kökü olan “ghre” ile salgılama anlamına gelen “relın” sözcüğü birleştirilerek “ghrelin” adı verilmiştir (99).

Zhang ve ark. (100) ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preprogrelin den türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan bu proteini obestatin olarak adlandırmışlardır.

1.9.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

İnsanlarda ghrelin geni kromozom 3p-25-26’da lokalizedir. Şekil 1’de gösterildiği gibi insan ghrelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak desaçile ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (101-103). Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir.



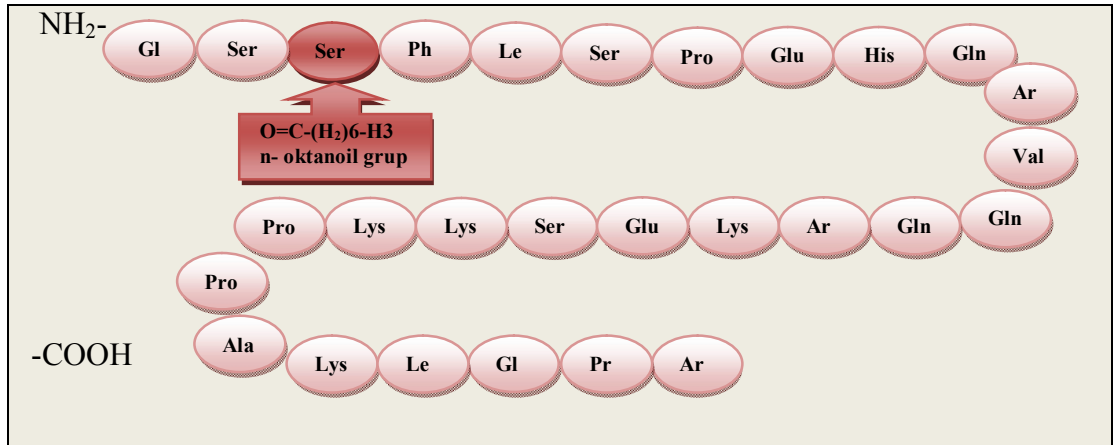
Şekil 1. Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin 117 aminoasit’den oluşur. Preproghrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (103).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [ghrelin (1-28) ve ghrelin (1-27)] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılmasına göre ise dört tiptir [açılmemiş, oktanoillenmiş (C8:0),

dekanoillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanoillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup açillenmiş matür ghrelin (ghrelin 1-28) olmasına rağmen oktanoil ghrelin (1-28), oktanoil ghrelin (1-27), dekanoil ghrelin (1-28), dekanoil ghrelin (1-27) ve desaçile ghrelin (1-28) den oluşan farklı ghrelin analoglarında midede olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (101,102).

Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (Şekil 2). Ghrelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir. Bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz'e olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkân sağlamaktadır (9). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir ve desaçile ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir (86-88). Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır (104).Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (85-88). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam ghrelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli ghrelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) ghrelinin açil modifikasyonunda kullanılmaktadır (104).



Şekil 2. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı.

Ghrelin sadece bir organ ya da bezden salınmamakta, aksine birçok dokuda üretilmektedir (92). Hayvanlar aleminin dışında bitkiler aleminde de insan anti ghrelini ile immüno reaksiyona giren ghrelin benzeri bir maddenin bulunduğu da rapor edilmiştir (105). Ek olarak ghrelinin aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanilhomoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (106). Ayrıca bitkilerden tere otunda (*Arabidopsis thaliana*) serin açıl transferaz ailesinin bulunduğu rapor edilmiştir (107). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından ghrelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi de ileri sürülmüştür (108).

1.9.2. Ghrelin ve Salusinın Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış

Ghrelinin ana sentez yeri midedir (86-88). Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme (89,90) ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (109-112). Oksintik mukozada dört çeşit endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A (belki ileride ghrelin hücreleri olarak isimlendirilebilir) benzeri hücrelerdir (113). ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur.

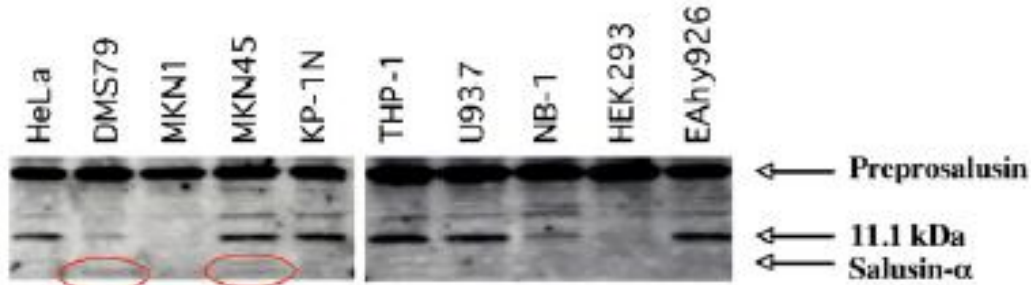
Ghrelin ve GHS-R üreme organlarında ve plasentada tespit edilmiştir (114, 115). Hem ghrelin peptidi ve hemde ghrelin mRNA ekspresyonu insan ve sıçan plasentasında gösterilmiştir. İnsan ve sıçan plasentasının, ghrelin ekspresyonu açısından gebelik zamanıyla ilişkili bir dağılım gösterdiği bildirilmektedir. İnsan plasentasında, ilk trimesterde immünohistokimyasal olarak ghrelinin başlıca sitotrofoblastlarda ve çok az miktarda da sinsityotrofoblastlarda eksprese olduğu tespit edilmiştir. Ancak termde, plasentada immünohistokimyasal olarak ghrelin tespit edilememiştir. Gebe sıçanlarda ise ghrelin mRNA ekspresyonu erken gebelik döneminde belirlenememişken, 16. gebelik gününde bariz bir yükselme göstermekte ve gebeliğin son dönemlerinde giderek azalmaktadır (116).

Pankreasta ghrelin sentezleyen bir organdır. Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelinde bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise sadece ghrelin bulunmaktadır (117).

Ghrelinin sıçan adacık alfa hücrelerinde glukoganla beraber bulunduğu gösterilmiştir. Pankreasta ghrelinin sentez yerleri açısından değişik raporlar mevcut olup pankreasın α , β , ϵ veya yeni bir adacık hücre grubu tarafından üretildiği ileri sürülmektedir (118, 119).

Salusin- α ve salusin- β c-DNA dan üretilen 28 ve 20 aminoasitli çok fonksiyonlu bioaktif peptidlerdir. Bunlar TOR2A (DYT1) fermin alternatif ürünü olan preprosalusinden sentezlenmişlerdir. Preprosalusin insan hücreleri, damarlar, böbreklerden salgılanmakla birlikte salusin- α insan plazması ve idrarda bulunur (13, 120). Kalp dahil insan dokularında preprosalusin mRNA'si gösterilmiştir (Şekil 3). İnsan böbrek dokularında salusininin her iki formu (α ve β) da immün reaksiyonla belirlenmiştir (13).

Ratlarda ise bir çok organda (mide, ince bağırsak, karaciğer, böbrekler, adrenal medulla, timus, lenf nodu, kemik iliği, dalak dahil) çok iyi eksprese edildiği gösterilmiştir. Ratların tükürük bezi, akciğer, adrenal korteks, iskelet kası, testis, kalp ve aortunda ise çok az miktarda sentezlendiği immunohistokimyasal olarak tespit edilmiştir (121).



Şekil 3. Anti-salusin- α antikorunu ile insan hücre preparatlarının Western blot analizi.

1.9.3. Ghrelin ve Salusininin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin biyolojik etkileri çoğunlukla hücre yüzey reseptörü olarak adlandırılan GHS-R ile etkileşim yoluyla gerçekleşir (98). GHS-R geni olmayan farelerde ghrelin enjeksiyonu sonucunda GH salınımı veya iştah indüklenmesi cevabı görülmez. Bu da ghrelinin neden GHS-R yoluyla etki ettiğinin düşünüldüğünü ve GHS-R'ye ghrelin reseptörü adının verilme sebebini açıklamaktadır (122). Ghrelin keşfedilene kadar, ghrelinin GHS-R'nin endojen ligandı olduğu bilinmemekteydi. Hipofizden GH salınımının hipotalamik GHRH ile stimule olduğu bilinmesine rağmen, eksojen GHS'ın farklı bir yolla GH salınımını indüklediği düşünülmektedir.

Ghrelin, GH salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır (85). Ghrelin ve GHS'ler güçlü ve doza bağlı olarak GH salgılatıcı aktiviteye sahiptirler (95, 123). Sağlıklı insanlarda intravenöz olarak uygulanan ghrelin, kuvvetli bir şekilde GH salınımı yaptırmaktadır (123).

Ghrelinin sistemik uygulanmasının sağlıklı kişilerde adrenokortikotropik hormon ve kortizol seviyelerini arttırdığı görülmüştür (124, 125).

Ghrelinin prolaktin salgılatıcı etkisi direk olarak hipofiz hücre kültürlerinde gösterilmiştir (126).

Santral ya da periferal yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişimin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (104).

Ghrelinin endometriyumda ekspresyonu ve plasentada sentezlendiği gösterilmiştir. Ghrelin verilen sıçanların yavrularının daha büyük olmasından dolayı fetal büyümede ghrelinin rolü olabileceği düşünülmektedir (114, 127, 128). Embriyonik implantasyon konusunda da ghrelin ve GHS'lerin muhtemel endokrin ve parakrin rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (87).

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesindeki en önemli faktör beslenmedir. Ghrelinin besinlerin kullanımı ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında da etkili olduğu bilinmektedir (129).

Beslenme ise ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (100, 130). Ancak postprandial açile ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açile ghrelin sekresyonunda değişimin ve/veya açile ghrelinin desaçilasyonu sonucu olabilir (100).

Açlık; ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Plazma ghrelin seviyeleri açlıkta artar ve gıda alımından sonra düşer (131, 132). Ghrelin kilo alımı ve yağlanmayı indükler (133). Sıçanlara i.c.v olarak uygulanması, gıda alımını doza bağlı şekilde arttırmıştır.

Ghrelinin, genetik olarak GH eksikliği olan sıçanlara intraserebroventriküler olarak uygulanması gıda alımını stimüle eder. Bu bilgiler ghrelinin oreksijenik aktivitesinin GH sinyal yolundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Ghrelinin devamlı intraserebroventriküler olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artışı stimüle ederek kilo alımına neden olur (134).

Ghrelinin sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı artırır (135). Ghrelinin iştah üzerine olan etkisinin üç şekilde olabileceği görüşü kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçmesi ve kan beyin bariyerinide aktif transportla geçip iştahı uyarmasıdır. İkincisi, periferel sentezlenen ghrelinin, vagal affrent sinir uçlarını uyarması sonucu GHS-R ekspresyonunu arttırarak nukleus solitarius aracılığıyla hipotalamusun uyarılmasıdır. Üçüncü ve sonuncusu ise ghrelinin lokal olarak hipotalamustan salgılanarak, direkt nöropeptid Y ve agouti ilişkili protein ve diğer hücreleri uyarmasıdır (86).

Yemek yememiz sinir sistemi dışında hormonal olarakta kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak (100) doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında (86, 87, 110) yükselmektedir. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken (136) obestatin iştahı baskılamakta (100), kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır.

Obez kişiler, zayıf kişilere oranla daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir (132). Diyete bağlı kilo kaybı durumunda ise dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (137).

Muhtemelen ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir. Yemek öncesi ve sonrasında desaçile ghrelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu, açile ghrelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (138).

Kalp ve aortta da ghrelinin mRNA'sı olduğu rapor edilmiştir (92, 139). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (139). Ratlarda nukleus traktus solitarii'ye ghrelinin intracerebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (140). Ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in

damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (10).

Ghrelın, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. Boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (11, 141).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelın uygulaması hipofizden salınan adenokortikotropik hormon, prolaktin, folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (124).

Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelın uygulaması iştahı, GH, adenokortikotropik hormon ve kortizolü stimüle etmektedir. Ghrelının GH, adenokortikotropik hormon, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu arttırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (86-88).

Ghrelının karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Ghrelın gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitokondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (142). Bu şekilde ghrelın karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Desaçile ghrelının lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açile ghreline benzer şekilde desaçile ghrelinde *invivo* koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta (143) ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (144).

Salusinler c-DNA nın biosentetik analizleri sonucu oluşan yeni grup peptidlerdir (13). Shichiri ve ark.(14, 15) 28 ve 20 aminoasitten oluşan salusin- α ve salusin- β yı bulmuşlardır. Salusin- β bugüne kadar bulunan en güçlü hipotansif peptiddir ve bu etkisini vazodilatasyonu çok etkilemeden yapar. Bu peptid kolinerjik mekanizmaları kullanarak, antiadiposit etki ve kardiomyosit büyümesini durdurarak

hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyon yapar. Salusin- β aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonunu stimüle eder, ve c-myc ve c-fos büyüme ile ilişkili genlerin ekspresyonlarını indükler. Bu fenomen aterosklerozun karakteristik özelliği olarak tanımlanır. Salusin- α ise salusin- β ile benzer etkilere sahiptir, ancak ratlardaki çalışmalarda daha zayıf etkileri olduğu görülmüştür.

Salusin- β vazodilatatör etki yapmadan hipotansiyon ve bradikardiye neden olur ve insan makrofaj hücre formasyonunu stimüle eder (145). Salusin- β cam tüplere ve poliprolene adezyone olma eğilimindedir ve bu peptidin gerçek fizyolojik fonksiyonları net olarak bilinmemektedir (146, 147). Zıt olarak salusin- α net bir şekilde acil koA-asetil transferaz enziminin fonksiyonunu güçlü olarak süprese eder, ki bu enzim de makrofajlarda kolesterol esterlerinin serbest kolesterole dönüşümünü sağlamaktadır (145).

Bununla birlikte serum salusin- α düzeyleri insan aterosklerotik değişikliklerinin büyüklüğünü yansıtır. Serum salusin- α düzeyleri karotid arterdeki maksimum intima-media kalınlığı ile ters orantılıdır ve akut koroner sendromdaki koroner aterosklerotik lezyonun ciddiyeti arttıkça miktarı düşer (145, 148). Bununla birlikte salusin- α nın aterosklerotik hastalıklardaki diagnostik rolü ve patofizyolojisi, meme hücrelerinden sekresyonu ve biosentezi hakkında net bilgiler bulunmamaktadır.

Salusinler insan koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklardan yüksek düzeylerde salgılanırlar. İnsandaki aterosklerotik lezyonlarda salusinler VSMC ve fibroblastlarda yüksek düzeyde bulunur ve makrofaj köpük hücre formasyonunu module ederler. Salusin- α ve β aynı prekürsür peptidden salgılanmalarına rağmen monositlerin makrofajlara dönüşümü esnasında ACAT1 in ekspresyonu üzerine zıt etkilere sahiptirler. Salusin- α ACAT1 ekspresyonunu azaltır, salusin- β ise artırır (149-151). ACAT 1 in salusinler tarafından selektif regülasyonu monosit – makrofaj diferasyonundan bağımsızdır. ACAT 1 üzerine olan zıt etkilerinden dolayı salusin- α makrofaj köpük hücre formasyonunu azaltır, salusin- β ise artırır.

Serum salusin- α düzeyi akut koroner sendromu gibi iskemik kalp hastalıklarında orta düzey hipertansif olan hastalara göre yüksektir. Ayrıca serum salusin- α düzeyleri koroner arter lezyonunun ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Bu

salusin- α 'nın koroner hadiseler sonrası aterosklerozdan korunmayı zorlaştırdığını göstermektedir. Bununla birlikte zıt olarak salusin- β VSMC ler ve fibroblastlarda makrofaj köpük hücre formasyonunu arttırır. Salusin- β aynı zamanda parasempatik sistemi aktive ederek hipotansiyon ve bradikardiye neden olur (13, 152). Salusin- β aterosklerozda ciddi dekompanse kalp hastalığı ve kardiovasküler kollapse rol oynadığı düşünülmektedir.

Salusin- α ve salusin- β düzeyinin sağlıklı ve preeklamsili gebelerdeki değişimleri ile ilgili bilgi literatürde bulunmamaktadır.

1.9.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış olup Tablo 5'te özetlenmiştir.

1.9.5. Ghrelin ve Hastalıklar

Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken, akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir (153). GH yetersizliği olan hastalara GH verilmesi ghrelin seviyelerini düşürmektedir. Büyüme hormonu tedavisi ile elde edilen bu sonuçların total veya bölgesel yağlanma veya insülin direncine bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir (87, 88).

Çölyak hastalığı, anoreksia nervroza, bulimia nervroza, kansere bağlı anoreksia ve kaşekside kan ghrelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (154-156). Bu artış VKİ düştükçe daha da belirginleşmektedir (157). Çölyak hastalığında gluten kısıtlamasına gidildiğinde ghrelinin plazma seviyesi düşmektedir (158).

Düşük ghrelin seviyesi, metabolik sendromun da bir indikatörüdür (159).

Menopoz öncesi dönemde bulunan ve diyabet olmayan kadınlarda yapılan araştırmada, açlık ghrelin düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken insülin direnci ile ghrelin seviyeleri arasında zıt ilişki olduğu görülmüştür (160).

Hipertiroidli hastalarda açile ghrelin seviyesi azalmaktadır (161). Tirotoksik hastalarda ise ghrelin seviyesindeki azalma daha da belirgindir ve antitiroid tedavisi ile normal düzeylerine çekilebilmektedir (162). Bundan dolayı hipertiroidizmdeki hiperfajinin nedeninin ghrelin olmadığı ileri sürülmektedir. Buna da yüksek VKİ,

insülin veya somatostatin ve hipertiroidizmdeki kilo verme gibi ghrelini baskıladığı bilinen etkenler neden olmamakta, direkt olarak tiroid hormonları ghrelini üzerinde etkili olmaktadır (162).

Tablo 5. Ghrelini Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Etki	Ghrelini	Desaçile ghrelini	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑ (pankreas)	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	Eb	Eb
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔	↓(mide- jejunum) /↔
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda	↑(sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	Eb
Küçük damarlarda	↑	Eb	Eb
Endotel fonksiyonları	↑	Eb	Eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	Eb
Sitokin üretimi	↓	↔	Eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas relaksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	Eb
Dilatör	↑	↔	Eb
İris kas relaksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	Eb
Dilatör	↑	↔	Eb

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

Hipotiroidik sıçanlarda serum ghrelin düzeyinin arttığı, hipertiroidik sıçanlarda ise azaldığı tespit edilmiştir (163). Hipotiroidisi olan hastalarda ise ghrelin seviyesi düşmüştür (164).

Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde ve normal populasyonlarda düşük ghrelin seviyeleri ilişkili bulunmuştur (86-88). Benzer olarak insan çalışmalarında da GAH enjeksiyonunun damarlar da genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (139).

Yapılan çalışmalarda ghrelin seviyesinin preeklampitik gebelerde arttığı belirtilmiş. Preeklampsideki artmış arterial kan basıncını düşürmek için ghrelin seviyesinin arttığı düşünülmüştür (12).

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda ghrelin seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Sebep olarak ghrelinin karaciğer hücreleri üzerinde potansiyel mitojenik rolünün olduğu düşünülmektedir (165).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ghrelin düzeyinin kronik böbrek yetmezliği olmayan bireylere göre 2.8 kez artmış olduğu tespit edilmiş, ghrelin miktarındaki bu artış, fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından ghrelinin yıkılıp atılamamasına bağlanmıştır (166). Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal dializ ve hemodializ hastalarında ghrelin miktarları yüksek bulunmuştur (167).

Polikistik over sendromlu hastalarda ghrelin seviyeleri ile ilgili çeşitli araştırmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir araştırmada polikistik over sendromlu bireylerde kontrol grubuna oranla düşük ghrelin düzeyleri tespit edilmiş ve ghrelin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmişken başka bir çalışmada ise polikistik over sendromlu hastalardaki ghrelin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Obez polikistik over sendromlu hastalardaki ghrelin düzeylerinin ise obez bireylerden daha düşük olduğu belirtilmiştir (86-88).

Ghrelin, parakrin ve endokrin etkileri olan çok fonksiyonlu bir peptid hormondur. Birçok dokuda sentezlenmesine rağmen asıl sentez yeri midedir. Vücut sıvılarının çoğunda tespit edilmiş olup kan beyin bariyerini de geçmektedir. GHR1a etkisinin oluşabilmesi için peptidin açillenmesi gerekmektedir. Hücre proliferasyonunda açillenmesine gerek yoktur. Açıl modifikasyonunda rol alan enzim bilinmemektedir. Fizyolojik yanıtına IP3 aracılık etmekte ve bu yolla Ca⁺⁺ derişimini

arttırmaktadır. Bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilir. Hem memeli, hem de diğer omurgalı türlerinde mevcut olduğu gibi bitkilerde de mevcuttur. Ghrelin büyüme, iştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi artırması gibi etkileri ile beyin ve periferel dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 30.06.2009 tarih ve 2009/11-32 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Temmuz 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan ve çalışma kriterlerini taşıyan 15 HELLP sendromu (sezaryan ile doğum yapanlar), kontrol grubu olarak 15 gönüllü sağlıklı gebe (sezaryan ile doğum yapanlar) ve 15 gönüllü sağlıklı gebe (normal doğum yapanlar) olmak üzere toplam 45 gönüllü katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamaları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olgular üç gruba ayrıldı.

Grup1: HELLP Sendromu tanısı konulan hastalar (n:15)

Grup 2: Sezaryan ile doğum yapacak sağlıklı gebeler (n:15)

Grup 3: Normal doğum yapacak sağlıklı gebeler (n:15)

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

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

Laboratuvar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk vizitte (tanı konulduğunda) ve postpartum 24. saatten sonra açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α , salusin- β , glukoz, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), LDH(laktat dehidrogenaz), trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL (düşük dansiteli Lipoprotein)

kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerini belirlemek için açlık venöz kan örnekleri ve tam idrar tetkiki için idrar örnekleri alındı.

Yapılan incelemelerde tiroid disfonksiyonu, pregestasyonel diyabet, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidrokortiz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.), akut veya kronik enfeksiyonu olan olgular, obstetrik USG'de fetal biyometrisi %10-90 percentil dışında olan olgular çalışma dışında tutuldu.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan ilk vizitte ve postpartum 24. saatten sonra sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında bir gecelik açlık venöz kanı olarak alındı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum açile ve desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20-30 μ l eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β , çalışılmak üzere aprotininin ihtiva eden ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı. Kan örneklerindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β üretici firmanın katalogunda belirtildiği şekilde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Elde edilen açlık venöz kan örneklerinde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β , glukoz, BUN, kreatinin, ALT, AST, LDH, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri belirlendi.

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

Serum açile ghrelin ölçümleri, human acylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak, serum desaçile ghrelin ölçümleri ise human unacylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05119, SPI-BIO, Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

Serum salusin- α ölçümleri, human salusin-alpha ELISA ticari kiti (Code:EK-010-67, Lot no:601883 Phoenix Pharmaceuticals, INC, Human Salusin-alpha Enzyme Immunoassay Kit, USA) kullanılarak, serum salusin- β ölçümleri ise human salusin-beta ELISA ticari kiti (Catalog no:E2026Hu, Lot no:100524293, Uscn Life Science INC, human salusin-beta Enzyme Immunoassay Kit, China) ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

2.4. Hormonların Doku Seviyesinin Ölçümleri

Plesantal kordon İHK boyamalar ve ghrelin, salusin miktarlarının tespitinde kullanılmak üzere 2 gruba ayrıldı. İHK boyamalarda kullanılacak olan doku örnekleri derhal % 10'luk formaldehit içine alındı. Ghrelin ve salusin miktarının ölçümlerinde kullanılacak olan doku örnekleri ise diseksiyondan hemen sonra kaynar su banyosunda 5 dakika kaynatıldı. Bu yolla proteazların ghrelini ve salusini denatüre etmesi engellendi. Kaynatma işleminden sonra, 10 mg tartılan doku numuneleri, içerisinde 1 ml % 5 w/v fosfat tampon çözeltisi (*Phosphate Buffer Saline*: PBS) bulunan düz biyokimya tüplerine alındı. PBS içerisindeki dokular bir cam baget ile dikkatlice ezildi. Hazırlanan bu karışım, +4 °C'de 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen doku süpernatantlarına 50 μ l/ml (500 *Kallikrein Inactivator Units*: KIU) aprotinin eklenerek -20 °C'de hormonlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda saklandı.

Salusin α , salusin β ve açile ghrelin ve desaçile ghrelin serum numunelerinde olduğu gibi ELİZA yöntemi ile çalışılmıştır.

2.5. Doku Immunohistokimyası

Dokular Hsu ve ark.'nın (168) önerdiği Avidin-Biotin-peroxidase Complex (ABC) yöntemi kullanılarak İHK olarak boyandı. İHK analizler; hazırlık ve boyama olmak üzere iki basamakta yapıldı. Boyama işlemine geçilmeden önce kullanılacak çözeltiler taze olarak hazırlandı. Kromojen çözeltisi (3-Amino-9-Ethyl Carbazole: AEC) ise hazırlandıktan sonra yaklaşık 15 saniye içinde kullanıldı.

A-Hazırlık: Parafine gömülü doku örneklerinin bulunduğu bloklardan, 4 µm kalınlığında elde edilen kesitler polizimli lamlara alındı. Etüvde (+80 °C) 20 dakika bekletildi. Saf ksilol serilerinden 4 kez geçirildi. Her bir seride 5 dakika bekletildi. (4 x 5'). Etanol serilerinden (% 99.5 → % 96 → % 90 → % 80 → % 70) geçirildi (5 x 3'). Distile suda 10 dakika bekletildi. Metanolde hazırlanan % 3 H₂O₂ içinde bekletildi (2 x 5').

B-Boyama: Mikrodalga ısıtıcıda (750 mw) sitrat tamponu (% 10 *citrate buffer*, pH: 6.0) içinde 15 dakika inkübe edildikten sonra oda ısısında 20 dakika soğutuldu. PBS (0.01 M, pH: 7.4) içersinde 5 dakika bekletildi. *Horse Radish Peroxidase Blocking* ile 10 dakika inkübe edildi. Su banyosunda (+38 °C) ghrelin ve salusin doku antikoru ile 30 dakika inkübe edildi. PBS içersinde 5 dakika bekletildi. Su banyosunda (+38 °C) *Biotinylated Goat Anti-Human* ile 10 dakika inkübe edildi. Su banyosunda (+38 °C) *Streptavidin peroxidase* ile 10 dakika inkübe edildi. PBS içersinde 5 dakika bekletildi. Su banyosunda (+38 °C) AEC ile 10 dakika inkübe edildi. Distile suda 1 – 2 dakika yıkandı. Süzüldü (tamamen kurutulmadı) ve 1 – 2 dakika *Mayer Hematoksilen* ile kontrast boyama yapıldı. Distile suda 1 – 2 dakika yıkandı ve kurutuldu. Lamel kapatılarak daimi preparat haline getirildi. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirilerek fotoğrafları çekildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede, doku preparatlarında hiç boyanma olmaması negatif olarak, farklı şiddetteki boyanmalar ise; kuvvetli ve zayıf pozitif olarak değerlendirildi.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler; ortalama ± standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve % şeklinde ifade edildi. Dağılımı normal olmayan verilere istatistiksel değerlendirmeye alınmadan önce, dağılımlarının normalliği elde

edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 12.0 for Windows paket programı ile yapıldı.

Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında One-Way Anova kullanıldı.

Gebelik dönemi ve doğum sonrasındaki parametrik verilerin karşılaştırılmasında One-Way Anova kullanıldı. Parametrik olmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı.

Parametreler arasındaki olasılı ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için P değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

Her üç gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin ve salusin- α ve salusin- β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı. HELLP sendromlu hastalarda ve sağlıklı gebelerde gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki kan seviyeleri belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nin; istatistiksel değerlendirilmesi ile elde edilen verilerle, gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki parametreler arasındaki olası ilişki veya ilişkiler ile gebelikte HELLP sendromunun gelişmesinde veya önlenmesinde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeylerinin düzenleyici rollerinin olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışıldı.

3. BULGULAR

Grup 1; HELLP sendromu tanısı alan 15 gebe, grup 2; tamamen sağlıklı sezaryan ile doğum yapacak 15 gebe, grup 3;tamamen sağlıklı normal doğum yapacak 15 gebe idi. Demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar yaş ortalamaları, gravida ve parite açısından benzerdi. Ancak grup 1’de VKİ ve gebelik haftası, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük, tansiyon arterial daha yüksek idi (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup I (n:15)	Grup II (n:15)	Grup III (n:15)	Toplam (n:45)	p
Yaş (yıl)	26±5	30±7	26±7	27±6	NS
VKİ (kg/m²)	24±2	26±3	27±2	26±3	<0,01
Gebelik Haftası	32±5	39±1	39±2	36±4	<0,01
Gravida (adet)	2±1	2±1	2±1	2±1	NS
Parite (adet)	1±1	1±1	1±1	1±1	NS
Tansiyon Arteriyel (mm/Hg)	170±39/102±22	109±11/71±7	107±12/70±10	129±38/81±20	<0,01

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. NS: $p>0.05$, n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grupları hemogram ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında idrar proteini, AST, ALT, LDH, üre, kreatinin, PTZ, APTT değerleri istatistiksel olarak grup1’de daha yüksek idi. Trombosit, WBC, kalsiyum düzeyleri, grup1’de daha düşük idi. Lipit düzeyleri, hemoglobin, hemotokrit, glukoz, Na, K düzeyleri gruplar arasında istatistiksel bir fark göstermedi (Tablo 7).

Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeylerine baktığımızda; grup 1’deki açile ghrelin düzeyi grup 3’den daha yüksek iken($p=0,005$) grup 2 ile anlamlı bir fark bulunamadı. Desaçile ghrelin düzeyi her iki kontrol grubunda grup 1 den anlamlı olarak daha

yüksek saptandı($p=0,002$). Salusin- α düzeyi grup 1 ve grup 2' de benzerdi, ancak grup 3'de yüksek olarak saptandı ($p=0,022$). Salusin- β düzeyi grup 1' de grup 2 ve grup 3'ten anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$). Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri Tablo 8'te sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri

	GrupI (n:15)	GrupII (n:15)	GrupIII (n:15)	Toplam (n:45)	p
WBC (K/uL)	16820±830	11270±220	1139±278	1316±573	<0,01
Hemoglobin (g/dL)	12±3	12±1	13±2	12±2	NS
Hematokrit (%)	34±8	36±3	38±3	36±5	NS
Trombosit (K/uL)	76±29	252±63	225±64	184±95	<0,01
Üre (mg/dL)	30±9	18±5	17±4	21±8	<0,01
Kreatinin (mg/dL)	1.1±0.4	0.7±2	0.7±0.1	0.7±0.1	<0,01
Na (mmol/L)	136±3	137±3	136±3	136±3	NS
K (meq/L)	4.2±0.5	4.2±0.3	4.3±0.4	4.2±0.4	NS
Ca (mg/dL)	8.1±1.3	9.2±0.5	9.2±0.3	8.8±0.9	<0,01
PTZ(saniye)	13.2±1.2	11.4±3.0	12.4±0.8	12.3±2.0	<0,01
APTT(saniye)	30±5	27±3	27±2	28±4	<0,01
Glukoz (mg/dL)	100±23	84±22	83±15	89±21	NS
İdrar Proteini	+++	0	0	+	<0,01
ALT(U/L)	202±211	14±5	15±6	77±149	<0,01
AST(U/L)	383±364	22±6	25±7	143±268	<0,01
LDH(U/I)	1146±686	229±51	275±76	550±578	<0,01
Kolesterol (mg/dL)	185±83	199±57	221±43	202±64	NS
HDL (mg/dL)	57±32	65±11	59±11	60±21	NS
LDL (mg/dL)	108±49	107±48	139±8	118±45	NS
VLDL (mg/DI)	45±12	40±13	48±14	44±13	NS
Trigliserit (mg/dL)	181±69	176±50	221±75	193±67	NS

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. NS: $p>0.05$, n: olgu sayısı)

Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri

	Gebelik Dönemi				<i>P</i> değeri
	Grup1	Grup2	Grup3	TOPLAM	
Açile ghrelin (pg/ml)	11±4	10±2	8±3	10±3	<0,01
Desaçile ghrelin (pg/ml)	33±16	55±13	55±24	48±21	<0,01
Salusin-α (ng/ml)	0,19±0,13	0,25±0,16	0,40±0,28	0,28±0,21	<0,01
Salusin-β (pg/ml)	101±74	28±34	40±58	56±65	<0,01

(Ortalama \pm standart sapma)

Çalışma ve kontrol gruplarının postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeylerine baktığımızda; açile ghrelin düzeyi gruplar arasında benzerlik gösterdi ($p>0,05$). Desaçile ghrelin düzeyi grup 1’de her iki kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,008$). Grup 1 salusin- α düzeyi grup 2 ile benzerlik gösterirken, grup 3’ten düşük saptandı ($p=0,03$). Grup 1 salusin- β düzeyi her iki kontrol grubundan daha yüksek saptandı ($p<0,01$). Postpartum dönem açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarının postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri

	Postpartum Dönem				<i>P</i> değeri
	Grup1	Grup2	Grup3	TOPLAM	
Açile ghrelin (pg/ml)	11±5	15±11	10±4	12±8	NS
Desaçile ghrelin (pg/ml)	38±14	69±39	61±22	56±29	<0,01
Salusin-α (ng/ml)	0,19±0,13	0,25±0,16	0,40±0,28	0,28±0,21	0,025
Salusin-β (pg/ml)	91±60	17±23	26±35	45±53	<0,01

(Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. NS: $p >0.05$, n: olgu sayısı)

Her grubu kendi içinde prepartum ve postpartum açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri yönünden kıyasladığımızda; grup 1’de gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1 prepartum ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri

HELLP SEND.	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	<i>p</i> değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	11±4	11±5	NS
Desaçile ghrelin (pg/ml)	33±16	38±14	NS
Salusin- α (ng/ml)	0.19±0.13	0.20±0.14	NS
Salusin- β (pg/ml)	101±74	91±60	NS

(Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. NS: $P>0.05$, n: olgu sayısı)

Tablo 11. Grup 2 prepartum ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	<i>p</i> değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	10±2	15±11	0,018
Desaçile ghrelin (pg/ml)	55±13	69±39	0,014
Salusin- α (ng/ml)	0.25±0.16	0.24±12	NS
Salusin- β (pg/ml)	28±34	17±23	<0,01

(Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. NS: $p>0.05$, n: olgu sayısı)

Grup 3’ ün prepartum ve postpartum açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Grup 3’ te gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri Tablo 12’ de özetlenmiştir.

Tablo 12. Grup 3’de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	<i>p</i> değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	8 \pm 3	10 \pm 4	NS
Desaçile ghrelin (pg/ml)	55 \pm 24	61 \pm 22	NS
Salusin-α (ng/ml)	0.4 \pm 0.28	0.4 \pm 0.20	NS
Salusin-β (pg/ml)	40 \pm 58	26 \pm 35	NS

(Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$)

Her üç grupta plasental açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α , salusin- β düzeyleri kıyaslandığında; grup 1 plasental açile ghrelin düzeyi grup 2 ile benzer iken, grup 3’ten yüksek saptandı ($p < 0,01$). Grup 1’de plasental desaçile ghrelin düzeyi her iki kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük bulundu ($p = 0,000$). Grup 1 plasental salusin- α düzeyi grup 2 ile benzerlik gösterirken, grup 3’ ten düşük bulundu ($p < 0,01$). Grup 1 plasental salusin- β düzeyi grup 3 ile benzerlik gösterirken, grup 2’den anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,031$). Grup 1, Grup 2, Grup 3’deki plasental salusin ve ghrelin düzeyleri Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Grup 1, Grup 2, Grup 3’deki plasental salusin ve ghrelin düzeyleri

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	TOPLAM (n=45)	P değeri
Açile ghrelin (pg/doku)	20 \pm 5	17 \pm 3	14 \pm 3	17 \pm 5	<0,01
Desaçile ghrelin (pg/doku)	45 \pm 14	83 \pm 11	61 \pm 20	63 \pm 2	<0,01
Salusin- α (ng/doku)	0,20 \pm 0,08	0,25 \pm 0,08	0,54 \pm 0,17	0,33 \pm 0,20	<0,01
Salusin- β (pg/doku)	14 \pm 6	27 \pm 24	15 \pm 5	19 \pm 15	0,031

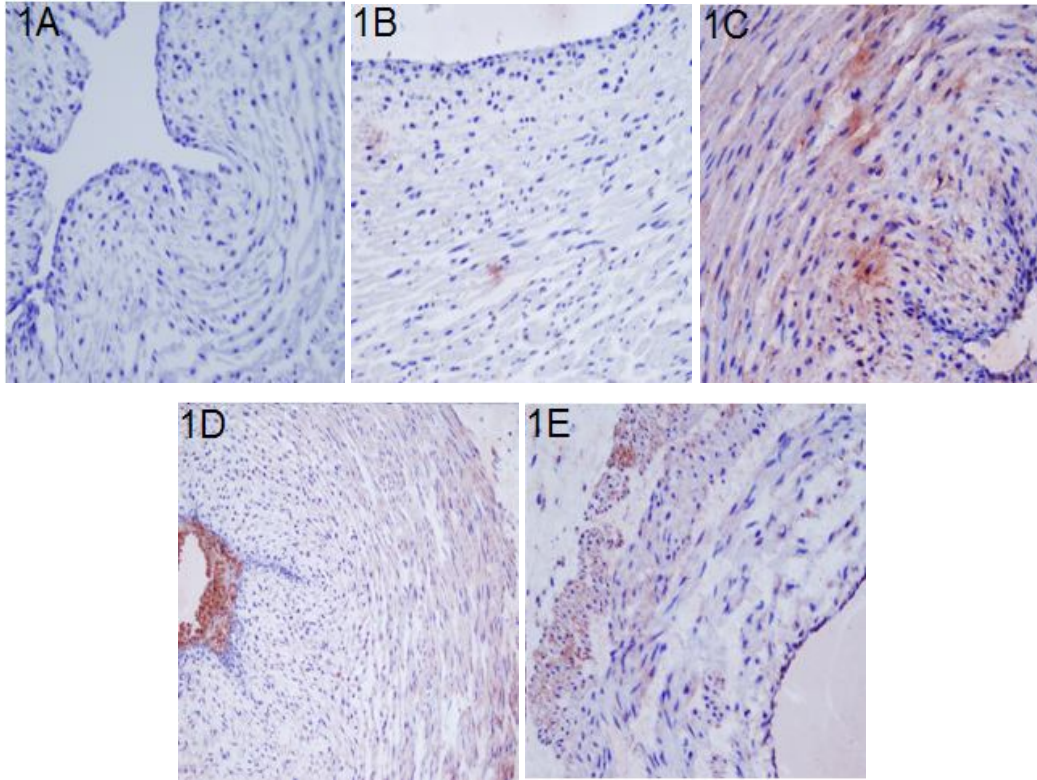
(Ortalama \pm standart sapma.)

Toplam 45 gebe için yapılan korelasyon analizinde gebelik dönemindeki salusin- α ile açile ghrelin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) ve salusin- β ile desaçile ghrelin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) negatif korelasyon saptandı. Gebelik dönemi salusin- α ile postpartum dönemdeki salusin- α düzeyleri ($p < 0,05$) ve gebelik dönemi salusin- β ile postpartum dönemdeki salusin- β düzeyleri arasında ($p < 0,05$) pozitif korelasyon saptandı. Postpartum dönemdeki açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) ve plasental salusin- α ile plasental desaçile ghrelin

düzeyleleri arasında ($p<0,05$) pozitif korelasyon saptandı. Postpartum dönemdeki salusin- β ile desaçile ghrelin düzeyleleri arasında ($p<0,05$) ve plasental salusin- α ile plasental açile ghrelin düzeyleleri arasında ($p<0,05$) negatif korelasyon saptandı. Lipit düzeyleleri ile baktığımız biyokimyasal parametreler arasında hiçbir bağlantı bulunamadı, sadece plasental salusin- α ile trigliserit düzeyleleri arasında anlamlıya yakın pozitif korelasyon saptandı ($p=0,06$).

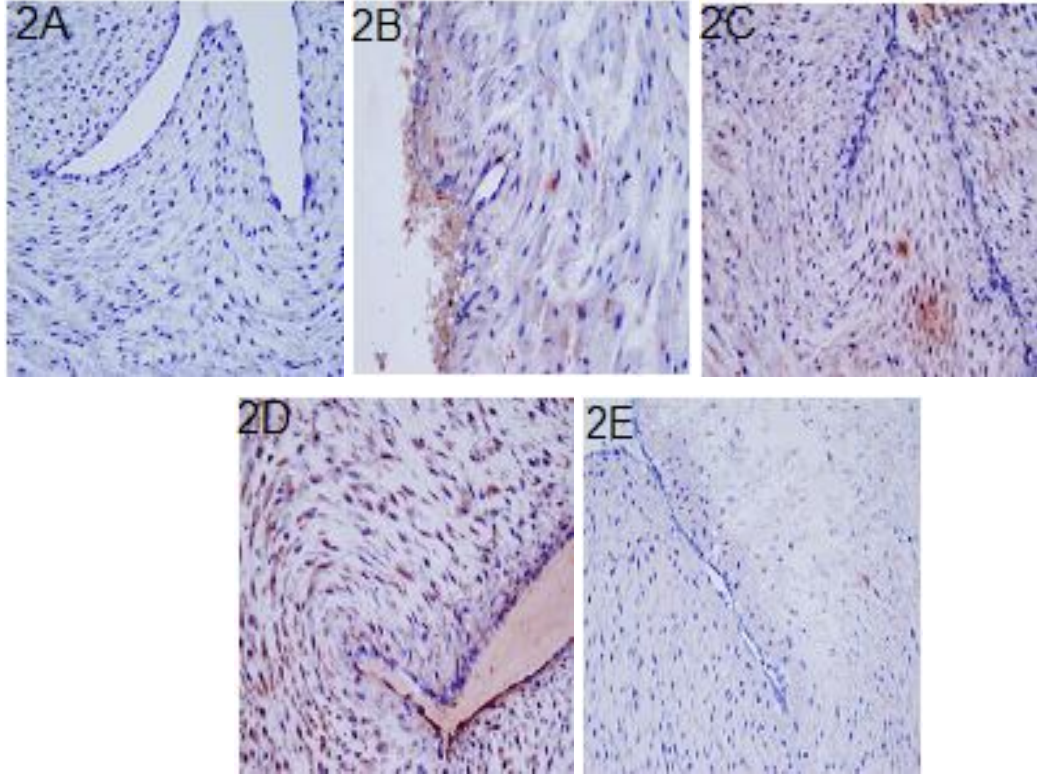
3.1. Doku İmmünohistokimyası

Grup 1. Plasental kord umblikal arter muskularis media ve adventisya tabakalarında açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nin immünohistokimya yöntemi ile demonstrasyonu (Şekil 4).



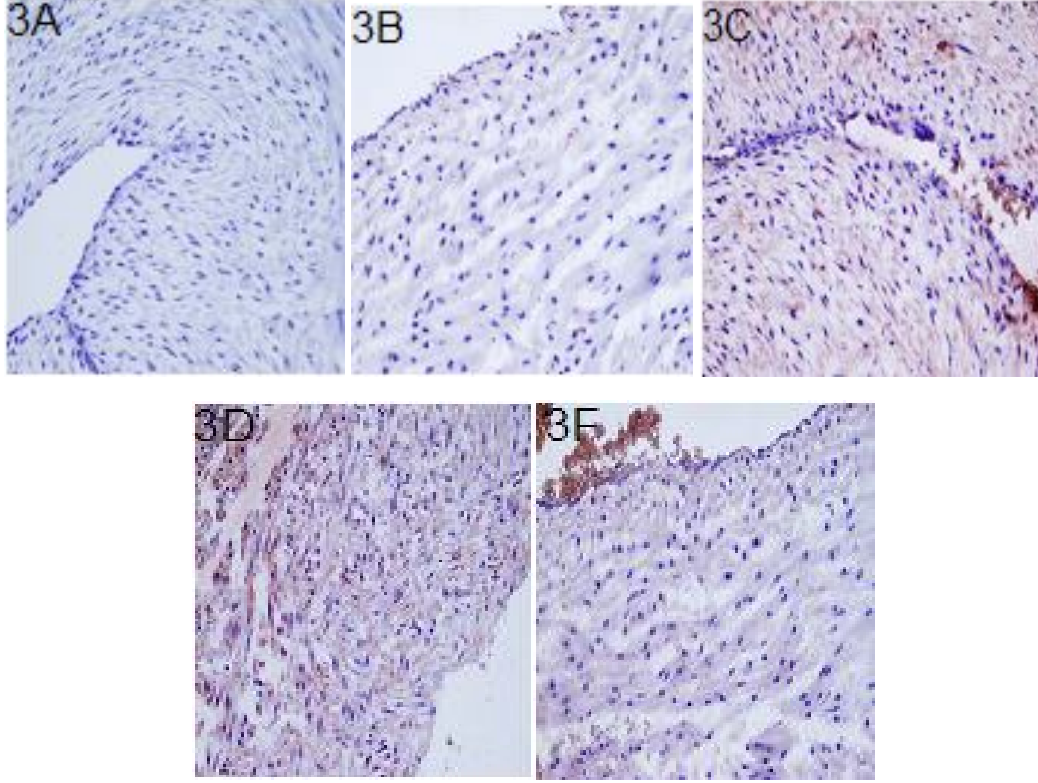
Şekil 4. **1A:** Antikor negatifliği (x200) **1B:** Açile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında zayıf immün pozitiflik (x200) **1C:** Desaçile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **1D:** Salusin- α ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **1E:** Salusin- β ile plasental kord umblikal arter muskularis media ve adventisya tabakalarında kuvvetli immün pozitiflik (x200)

Grup 2: Plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nın immünohistokimya yöntemi ile demonstrasyonu (Şekil 5).



Şekil 5. **2A:** Antikor negatifliği (x200) **2B:** Açile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında zayıf immün pozitiflik (x200) **2C:** Desaçile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **2D:** Salusin- α ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **2E:** Salusin- β ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında zayıf immün pozitiflik (x200)

Grup 3: Plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β 'nın immünohistokimya yöntemi ile demonstrasyonu (Şekil 6).



Şekil 6. **3A:** Antikor negatifliği (x200) **3B:** Açile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında zayıf immün pozitiflik (x200) **3C:** Desaçile ghrelin ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **3D:** Salusin- α ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında kuvvetli immün pozitiflik (x200) **3E:** Salusin- β ile plasental kord umblikal arter muskularis media tabakasında zayıf immün pozitiflik (x200)

Plasental kord umblikal ven immünohistokimyasal boyanma göstermedi.

4. TARTIŞMA

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize HELLP sendromu preeklampsinin şiddetli bir formu olarak ilk kez Pritchard tarafından tanımlanmasına rağmen etyopatoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (169). HELLP sendromu, gebelikte, maternal–fetal morbidite ve mortaliteye neden olan major sebeplerden biridir. Bu riskli gebelerin erken tanınması, bu hastalığa bağlı komplikasyonları azaltabilir. Çalışmalarda gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların fizyopatolojisindeki oluşum mekanizmaları ile klinik ve laboratuvar parametreleri tanı için kullanılmış olup ancak hala etkin ve ucuz tarama testi bulunamamıştır (170). HELLP sendromunun etyoloji ve fizyopatolojisinden diğer mikroanjiopatik hastalıklarda olduğu gibi endotel hasarı sorumludur. Vasküler endotel, damar tonusunu koruyan metabolik aktif bir bariyerdir. İntimal hasar nedeniyle trombositler aktive olur ve vazokonstriktif maddeler olan serotonin ve tromboksan üretilir. Trombosit agregasyonu endotel hasarını artırır. Bu şekilde prostasiklin ve nitrik oksit üretimi bozulur, potent vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve tromboksan artar. HELLP sendromu olan hastalarda vazokonstriktör bir ajan olan endotelin sağlıklı gebelere göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (72).

HELLP sendromu ile vazokonstriktör ve vazodilatör özellik gösteren peptid yapıdaki hormonlarla ilişki bilinmektedir. Dolayısı ile çalışmamızda hipotansif etkileri bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β hormonlarının HELLP Sendromlu ve sağlıklı gebelerde, gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeyleri tespit edildi ve HELLP sendromundaki patofizyolojisindeki olası etkileri araştırıldı.

Bu çalışmada, HELLP sendromlu hasta grubunda prepartum açile ghrelin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek tespit ederken, desaçile ghrelin düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu. Açile ghrelinin HELLP sendromlu hasta grubunda yükselmesinin sebebi arterial basıncı düşürmeye yönelik olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü HELLP sendromlu hastalarda vazokonstriksiyon ve hipertansiyon görülmekte olup, açile ghrelin ile kompanzatuvar mekanizma ile artmaktadır. Desaçile ghrelin düzeyinin düşmüş olması ise ya arterial kan basıncını

düşürmek için kullanılmış olabileceği, yada artan arterial basınçla bir ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. Mevcut veriler ile bu komplike olayı henüz açıklayamamaktayız. HELLP sendromlu hasta grubunda salusin- α 'nın hem prepartum hem postpartum düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düşük bulunurken, salusin- β ise anlamlı olarak yüksek tespit edildi. HELLP sendromlu hasta grubu ve normal doğumdan oluşan kontrol grubu prepartum ve postpartum açile ghrelin, desaçile ghrelin, salusin- α ve salusin- β düzeyleri açısından kıyaslandığında anlamlı bir farklılık görülmezken, sezaryan kontrol grubunda açile ghrelin, desaçile ghrelin ve salusin- β prepartum ve postpartum düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit ettik. Anestezinin bu farklılıktan sorumlu olabileceğini düşündük.

Yukarıdaki öne sürdüğümüz mekanizmaları bu tezden elde edilen bulgular teyit etmektedir. Çünkü sistolik ve diastolik kan basıncı ile prepartum açile ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit ederken, prepartum desaçile ghrelin düzeyleri ile sadece sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon tespit ettik. Postpartum dönem için açile ghrelin ile hem sistolik hem diastolik kan basıncı arasında bir bağlantı bulunmazken, desaçile ghrelin ile sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık. Prepartum dönemde salusin- β düzeyleri sistolik kan basıncı ile anlamlıya yakın pozitif bir korelasyon gösterirken ($p=0,07$) postpartum dönemde hem sistolik hem diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdi. Bu bulgularla özellikle salusin- β ve açile ghrelinin kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynadığı düşünüyoruz. Gözlemlediğimiz açile ghrelin ile yüksek kan basıncı arasında pozitif korelasyon göstermesi Rodriguez ve ark. nın sonuçları ile uyumludur (171).

Bu çalışmada gözlemlediğimiz arterial kan basıncı ve HELLP sendromlu hastalardaki ghrelin düzeyi ile olan ilişkisi birçok hayvan ve insan deneylerinde gözlemlenmiştir. Örneğin gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial kan basıncını değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (139). Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye ghrelinin intracerebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (140). Ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (10).

Ghrelın, sempatık aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir (11). İyidoğan ve ark. (172) 61 normotansif ve hipertansif kadından oluşan çalışma populasyonlarında (18 sağlıklı, 22 normotansif ve obez, 21 hipertansif ve obez) ghrelinin obez kadınlarda yüksek kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Bu sonuçlarımızın ve yukarıda gözlemlenen bulguların aksine Li ve ark. (173) 14 erkek kontrolsüz hipertansiyonu olan ve 14 normotansif erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ghrelın seviyeleri ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Muhtemelen bu farklılığın sebebi hasta gruplarındaki cinsiyet farklılığından kaynaklandığı düşünölmektedir. Aydın ve ark. (12) yaptıkları çalışmada 67 preeklampatik ve 34 normotansif gebede prepartum serum ghrelın seviyelerinin sistolik ve diastolik kan basıncı ile negatif korele olduğunu saptamışlardır. Fakat biz çalışmamızda prepartum aile ghrelın düzeyleri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon saptarken, desaçile ghrelın ile sadece sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptadık. Aydın ve ark. yaptığı çalışmada postpartum dönem verisi olmadığı gibi literatürde sonuçlarımızı tartışacak benzer çalışmalara rastlamadık. Sonuçlarımızı kendi çalışma protokolümüze göre tartışacağız. Ghrelinin HELLP Sendromlu gebelerde anlamlı düşük olması ve prepartum desaçile ghrelinin sistolik kan basıncı ile negatif korelasyon göstermesi patofizyolojide önemli rol oynadığını düşöndürmektedir. Özellikle vazodilatör etkinliğin eksikliği ile HELLP Sendromlu hastalarda tansiyon arteriyalin yükseldiği düşünölmektedir.

Daha önceki bulgular ve mevcut veriler kan basıncı ile ghrelın arasında bir ilişkinin var olduğunu göstermektedir. Örneğin; Schuttear ve ark. (174) ortalama yaşları 31 olan, 115 beyaz kadında yaptıkları çalışmada ortalama kan basıncı ile ghrelın düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır fakat vücut kitle indeksi ve yaşa göre düzeltme yapıldığında bu ilişkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Sato ve arkadaşlarının tuz-duyarlı ratlarda yaptıkları çalışmada ghrelın reseptör agonist infüzyonu ile kan basıncında bir değişiklik tesbit edilmezken, ghrelın reseptör antagonisti verildiğinde kan basıncında erken yükselme saptanmıştır (175). Vlasova ve ark. yaptıkları rat çalışmasında ghrelın antagonisti uygulandığında kan basıncı ve kalp atım hızında artış olduğunu saptamışlardır (176).

Yine bu çalışmada HELLP sendromlu annelerin plasentalarında ghrelin ekspresyonları yüksek bulunurken, sezaryan ve normal doğum grubunda benzer bulunmuştur. Ayrıca plasental düzeylere baktığımızda açile ghrelin HELLP sendromunda anlamlı yüksek iken desaçile ghrelin anlamlı düşük bulunmuştur. Hem sistolik hem diastolik kan basınçları ile plasental desaçil ghrelin arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Prepartum açile ghrelin ile plasental açile ghrelin arasında negatif korelasyon saptanırken, prepartum desaçile ghrelin ile plasental desaçile ghrelin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular HELLP sendromunda placentada dahil lokal olarak ghrelin ekspresyonunun arttığını ve artan ghrelinde sirkülasyona (seruma) katkı yaptığı, serumdaki gözlemlenen yüksek ghrelin düzeyleri ile uyumluluk göstermektedir. Bu durum immunohistokimyasal sonuçlarla uyumludur. Prepartum ve postpartum açile ghrelinin VKI ile ilişkisi saptanmazken, postpartum açile ghrelin ve plasental desaçile ghrelin arasında ($p=0,07$) anlamlıya yakın ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkili başka bir peptid olan salusin- α ve salusin- β ' da çalışıldı. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile prepartum ve postpartum salusin- α ve salusin- β düzeyleri arasında bağlantı bulamazken, postpartum salusin- β ile pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca plasental salusin- β ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında bağlantı bulamazken, plasental salusin- α hem sistolik hem de diastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gözlemlendi. Gözlemlediğimiz gerek bu bulgular gerekse İzomiya ve ark. (152) yaptıkları rat (Male Sprague-Dawley cinsi) çalışmasında arterial ven akım hızı ile karşılaştırıldığında salusininin hem sistolik hem de diastolik basınçta fonksiyonu olduğu görülmektedir. Çünkü İzomiya ve ark ;

1. Salusin- β infüzyonu doz bağımlı olarak ortalama arterial basınç ve kalp atım hızında hızlı bir düşüş ve arterial kan akımında da doz bağımlı azalma yaptığı,
2. Salusin- α ile salusin- β kıyaslandığında hipotansif etki gözlenmesi için daha yüksek dozda salusin- α ya ihtiyaç duyulduğu,
3. Her iki salusininin ratlarda negatif inotropik ve kronotropik etki gösterdiği,

4. Salusin- β 'nin hipotansiyon ve bradikardiyi sistemik vasküler dirençte herhangi bir değişiklik yapmadan ortaya çıkardığı belirtilmiş.

Sonuç olarak salusin arterial kan akımındaki azaltıcı etkisinin azalmış ventriküler performanstan ileri geldiğini ve ratlarda hem sistolik hem de diastolik fonksiyonu anlamlı olarak azalttığını rapor etmişlerdir (152).

Ek olarak adrenomedüllin ve NO gibi endojen hipotansif faktörler kan basıncını düşürücü etkilerini vazodilatör aktivite ile gösterirken,(177,178) salusin- β 'nin hipotansif etkisi ise özellikle bradikardi ve myotropik etki üzerinden gerçekleşmektedir. Salusin- β ile beraber ortama verilen atropin, bradikardik ve hipotansif etkisini bloke etmektedir. Fakat buna zıt olarak beta antagonist olan propranololun ortama verilmesi etkileri antagonize etmemektedir. Bu da göstermektedir ki; salusin- β infüzyonu atrial M2 reseptörleri üzerinden parasempatomimetik etki ile benzer sonuçlar çıkarmaktadır (152). Yu ve ark. (14) yaptıkları rat çalışmasında salusin- α ve salusin- β 'nin ne *invivo* ne de *invitro* kardiyak fonksiyonu etkilemediğini, fakat salusin- β 'nin ortalama arterial kan basıncını azalttığını rapor etmişlerdir. Wang ve ark. (180) yaptıkları çalışmada, salusin- β 'nin rat hipofizinden arginin vazopressin salınımını arttırarak aşikar ve belirgin hipotansiyon ile bradikardi yaptığını ve mouse MrgA1 reseptörü üzerinden etkisini gösterdiğini rapor etmişlerdir. Xiao-Hong ve ark. (181) yaptığı rat çalışmasında, salusin- α ve salusin- β 'nin kardiomiyoprotektif etkilerini GRP78 (glucose-regulated protein 78) ekspresyonunu arttırarak yaptığını belirtmektedirler. Nasahuro ve ark.(182) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada salusin- β nin 8 haftalık infüzyonu sonrasında aterosklerotik lezyonların ve ACAT1' in arttığı saptanırken, salusin- α infüzyonu sonrası aterosklerotik lezyonlarda azalma tespit edilmiştir.

Watanabe ve ark. (148) yaptığı çalışmada, 70 hipertansif ve 20 normotansif hastada serum salusin- α düzeyleri, kan basıncı, karotis arter plak skoru ile intima media kalınlığı ve aterosklerotik parametreler (yaş, cinsiyet, VKI, AKŞ, CRP, LDL kolesterol, trigliserit, insülin, lipoprotein A) bakılmıştır. Serum salusin- α düzeyleri hipertansif hastalarda normotansiflerden anlamlı düşük bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde salusin- α düzeyleri maksimum intima media kalınlığı ile negatif korelasyon göstermiştir.

Bizim çalışmamızda HELLP Sendromlu hastalarda, salusin- α 'nın hem prepartum hem de postpartum düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı düşük bulunurken, salusin- β 'nin hem prepartum hemde postpartum düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Salusin- β gibi güçlü vazodilatör etkinliği bilinen bir peptidin HELLP sendromunda yüksek saptanması fizyopatolojide önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca plasental düzeylere baktığımızda, salusin- α HELLP Sendromunda kontrol gruplarına göre anlamlı düşük bulunurken, plasental salusin- β ise farklılık göstermemiştir.

Bu çalışmada lipit profilide incelenmiş olup bu dört biyokimyasal parametreyi kıyasladığımızda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Oysaki daha önceki yapılan çalışmalarda ghrelinlerin HDL' ye ve VLDL' ye bağlı olarak sirkülasyonda taşındığı rapor edilmiştir (183). Bu bağlamda düşünüldüğünde HDL'nin ve VLDL' nin artış ve azalışı ile ilgili bir paralellik olması teorik olarak beklenirdi. Sadece plasental salusin- α düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında anlamlıya yakın pozitif korelasyon gözlemlendi (p=0,06). Salusin- α düzeyleri ile trigliserit arasındaki gözlemlenen pozitif korelasyon salusin- α 'nın enerji balansını yağ doku üzerinden regüle ettiğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmadan vücut kitle indeksi ile bu kimyasal markırları kıyasladığımızda desaçile ghrelin anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, postpartum desaçile ghrelin ve plasental desaçile ghrelin anlamlıya yakın pozitif korelasyon gösterdi (p=0,07). Bu bulgular vücut kitle indeksi ile ghrelinler arasındaki ilişkiyi teyit etmektedir.

Sonuç olarak HELLP sendromlu olgularda serum-plasental salusin ve ghrelin düzeylerini araştıran ilk çalışma olduğundan sonuçlarımızı başka bir bağımsız laboratuvar sonuçları ile karşılaştıramamaktayız. Ancak HELLP sendromu fizyopatolojisinde endotel hasarı ve vazokonstriksiyon önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada vazodilatör ve hipotansiyon yapıcı etkileri bilinen salusin- β ve açile ghrelinin HELLP sendromlu hastalarda yüksek saptanması bu iki peptidin HELLP Sendromu fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Lana K, Wagner, MD, American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin. 2002; 77: 33-34.
2. National High Blood Pressure Education Working Group. Uri E, Norbert G, (eds). High blood pressure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689–1712.
3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1359–1375.
4. Matjevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, Mcfadyen IR. Spiral artery blood flow in central areas of placental bed in the second trimester. Obstet Gynecol 1995; 86: 289–292.
5. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. Reprod Med Review 1994; 3: 53–73.
6. Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004; 350: 672–683.
7. Karumanchi SA, Lim KH, Sukhatme VP. Pathogenesis of Preeclampsia. Wellesley, MA: UpToDate; 2004.
8. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159-167.
9. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. Reviews in Endocrine Disorders 2002; 3: 325-338.
10. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormonereleasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. Regul Pept 2003; 114; 71-77.

11. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, grelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275: 477-480.
12. Aydin S, Guzel SP, Kumru S, Aydin S, Akin O, Kavak E, et al. Serum leptin and ghrelin concentrations of maternal serum, arterial and venous cord blood in healthy and preeclamptic pregnant women. *J Physiol Biochem* 2008; 64: 51-59.
13. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med* 2003; 9: 1166–1172.
14. Yu F, Zhao J, Yang J, Gen B, Wang S, Feng X, et al. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regul Pept* 2004; 122: 191-197.
15. Hong-Xiao Y, Li L, Yan-Xia P, Hong Lu, Wei-Fang R, Yan L, et al. Salusins protect neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 41–46.
16. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 79–86.
17. de Swiet M. Cardiovascular physiology in normal pregnancy. Rubin PC, (Ed). *Hypertension in Pregnancy (Handbook of Hypertension)*. Amsterdam: Elsevier. 2000: 1–12.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1–22.
19. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260–1265.

20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181–192.
21. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy. Gant NF, Leveno KJ, et al. (eds). *Williams Obstetrics*, 21th ed. New York: McGraw– Hill Comp 2001: 567–618.
22. James DK. Hypertension in pregnancy. Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options*. 2 nd ed. WB Saunders Berkshire 1999: 639–665.
23. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of woman with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 798– 803.
24. Magann EF, Perry KG, Chauan SP, Graves GR, Blake PG, Martin JN. Neonatal salvage by weeks gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 206-209.
25. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
26. Paternoser DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50: 263-268.
27. Padden MO. HELLP Syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999; 60: 829-836.
28. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Aman E, Mabic BC Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.

29. Schoreder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20: 88-94.
30. Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1267-1268.
31. Magann EF, Perry KG, Meyderech EF, Haris RL, Suneet PC, Martin JN. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154-1158.
32. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-464.
33. Martin JN Jr, Rinehart B, May WL. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-1384.
34. BM Sibai. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.
35. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221-225.
36. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 657-660.
37. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 444-448.

38. Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 59: 217-221.
39. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Obstet and Gynecol* 1998; 61: 141-148.
40. Martin JN, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-834.
41. Steegers EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. Kurjak A. (eds). *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd edition. London, Parthenon Publishing Group 1998: 1889–1905.
42. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24–28.
43. August P. Hypertensive disorders of pregnancy. Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical Complications During Pregnancy*. 5th ed. Pennsylvania, WB Saunders Company 1999: 53–79.
44. Lew M, Klonis E. Emergency management of eclampsia and severe preeclampsia. *Emerg Med* 2003; 15; 361–368.
45. Conde–Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gyneacol* 2000; 107: 75–83.
46. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237–241.
47. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 151– 171.

48. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1241–1243.
49. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—Does it really indicate the end of primipaternity hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–251.
50. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–799.
51. August P. Hypertensive disorders of pregnancy. Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical Complications During Pregnancy*. 5th ed. Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999: 53–79.
52. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester; recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408–1412.
53. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950–960.
54. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
55. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 191–197.
56. Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1992; 6: 809–827.
57. Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257–262.

58. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom JC. The cell molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 485–487.
59. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 978–982.
60. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neutrophil activation in preeclampsia: are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients? *J Reprod Med* 1997; 42: 29–32.
61. Vinatier D, Monnier JC. Preeclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol* 1995; 61: 85–97.
62. Need JA. Preeclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J* 1975; 1: 548–549.
63. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7: 240–244.
64. Marti JJ, Herman U. Immunogestosis: A new concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 489–493.
65. Robillard PY, Hulsey TC. Association of pregnancy induced hypertension preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347: 619–620.
66. Kitzmiller JL, Stoneburner L, Yelenosky PF, Lucas WE. Serum complement in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 312–315.
67. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 24–33.

68. Redman CW. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 267–268.
69. Chesley LC. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York: Appleton–Century–Crofts; 1978: 199.
70. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 898–908.
71. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J Med Genet* 1979; 16: 409–416.
72. Oosterhof H, Voorhove PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 526–530.
73. Maynard SE, Min JY, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658.
74. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331–336.
75. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia–associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196–202.
76. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 171–175.
77. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 817–822.

78. Buyru F. Uterusta gebelik için oluşan değişimler, hormonal uyarılara yanıt. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 1–5.
79. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC, Paul G. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37–40.
80. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta–human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of pre–eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 772–775.
81. Hirai N, Yanahira T, Nakayama T, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 59: 27–31.
82. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 416–421.
83. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291–1298.
84. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924–928.
85. 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: 656–659.
86. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroend* 2004; 25: 27–68.
87. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522.

88. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
89. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006; 27: 878-882.
90. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006; 95: 991-995.
91. Aydin S, Ozercan IH, Geckil H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, Kilic N, Sahin I, Ozercan MR. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 31: 368-372.
92. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA. 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.
93. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980; 106: 663–667.
94. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 31–39.
95. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235–254.
96. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398–410.
97. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005; 126: 11–19.

98. Howard AD, Feighner SD, Cully DF. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974–977.
99. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76–89.
100. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. A peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–999.
101. 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: 995–2000.
102. 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.
103. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432–440.
104. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *J Poultry Sci* 2007; 44: 1-18.
105. Aydın S, Geckil H, Zengin F, Ozercan IH, Karatas F, Aydın S, et al. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006; 27: 1597-1602.
106. Tizzano M, Sbarbati A. Hormone fatty acid modifications: Gram negative bacteria and vertebrates demonstrate common structure and function. *Med Hypotheses* 2006; 67: 513-516.

107. Howarth JR, Dominguez-Solis JR, Gutierrez-Alcala G, Wray JL, Romero LC, Gotor C. The serine acetyltransferase gene family in *Arabidopsis thaliana* and the regulation of its expression by cadmium. *Plant Mol Biol* 2003; 51: 589-598.
108. Aydin S. Ghrelin may be an universal peptide in all living organisms. *Türk J Med Sci* 2007; 37: 123-124.
109. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
110. Aydin S, Ozercan HI, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol Rhythm Res* 2006 37: 169-177.
111. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klussmann S, Dotsch J. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005; 51: 997-1006.
112. Groschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Kohler H. Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut* 2006; 55: 433-434.
113. Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol* 1975; 42: 223-286.
114. Gualillo O, Caminos J, Blanco M. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794.
115. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 400-409.
116. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 687-690.

117. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Grelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
118. Doyle MJ, Loomis ZL, Sussel L. Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify α -cells and a small number of β -cells in the pancreatic islet. *Development* 2007; 134: 515-523.
119. Doi A, Shono T, Nishi M, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. IA-2 β , but not IA-2, is induced by grelin and inhibits glucosestimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 885-890.
120. Sato K, Koyama T, Tatenos T, Hirata Y, Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-a in human serum and urine. *Peptides* 2006; 27: 2561–2566.
121. Suzuki N, Shichiri M, Akashi T, Sato K, Sakurada M, Hirono Y, Yoshimoto T, Koyama T, Hirata Y. Systemic distribution of salusin expression in the rat. *Hypertens Res* 2007; 30: 1255-1262.
122. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4679–4684.
123. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908–4911.
124. Arvat E, Maccario M, Di Vito L. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169–1174.
125. Leal-Cerro A, Torres E, Soto A. Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 390–396.

126. Rubinfeld H, Hadani M, Taylor JE. Novel ghrelin analogs with improved affinity for the GH secretagogue receptor stimulate GH and prolactin release from human pituitary cells. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 787–795.
127. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol.* 2002; 173: 239–245.
128. Tanaka K, Minoura H, Isobe T. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2335–2340.
129. Itoh FT, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143: 97–102.
130. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313-323.
131. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
132. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
133. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227–232.
134. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.
135. Wren AM, Small CJ, Abbott CR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540–2547.

136. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5993.
137. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–1630.
138. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006; 89: 71-84.
139. 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: 1483-1487.
140. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977-982.
141. 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: 1120-1128.
142. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: 228-235.
143. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2004; 145: 234-242.

144. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498: 27-35.
145. Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama TA, Koba S, Sakai T. Impact of salusin-a and -b on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2008; 117: 638–648.
146. Gardiner SM, Keyte J, Bennett T. Reply to ‘Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities’. *Nat Med* 2007; 13: 661-662.
147. Shichiri M. Reply to ‘Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities’. *Nat Med* 2007; 13: 661–662.
148. Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S. Serum salusin-a levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 463–468.
149. Miyazaki A, Sakashita N, Lee O, Takahashi K, Horiuchi S, Hakamata H, et al. Expression of ACAT-1 protein in human atherosclerotic lesions and cultured human monocytes-macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1568 –1574.
150. Gough PJ, Greaves DR, Suzuki H, Hakkinen T, Hiltunen MO, Turunen M, Herttuala SY, Kodama T, Gordon S. Analysis of macrophage scavenger receptor (SR-A) expression in human aortic atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 461– 471.
151. Schmitz G, Kaminski WE, Porsch-Ozcurumez M, Klucken J, Orso E, Bodzioch M, Buchler C, Drobnik W. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages: a dual function in inflammation and lipid metabolism? *Pathobiology.* 1999; 67: 236 –240.

152. Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension*. 2005; 45: 419–425.
153. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J* 2006; 53: 479-484.
154. Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 191-194.
155. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, Spada A, Bardella MT. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2474-2478.
156. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109-116.
157. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 74-78.
158. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, Gasbarrini G. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 430-436.
159. Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2006; 38: 274-279.
160. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
161. Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Elbeg S, Yetkin I, Cakir N, Arslan M. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2006; 65: 295-299.

162. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating grelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 853-857.
163. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on grelin. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 159-163.
164. Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Serum Grelin Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2006; 16: 1259-1264.
165. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schoffski P, Hecker H, Manns MP, et al. Grelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 447-454.
166. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Plasma grelin and desacyl grelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748-2752.
167. Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, Cinaz P, et al. Osteoprotegerin and RANKL Serum Levels and Their Relationship with Serum Grelin in Children with Chronic Renal Failure and on Dialysis. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: 153-158.
168. Yue-ChiSu, Yu-Chang Hsu, Chee-Yin Chai. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2006; 22: 14-19.
169. Pritchard J, Weisman R, Ratnoff O, Vosburgh G. Intravascular haemolysis, thrombocytopenia and other haematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1954; 250: 89-98.
170. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589-594.

171. Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Becerril S, Sainz N, Gil MJ, Silva C, et al. Association of plasma acylated ghrelin with blood pressure and left ventricular mass in patients with metabolic syndrome. *J Hypertens* 2010; 28; 560-567.
172. Oner-Iyidogan Y, Koçak H, Gürdöl F, Oner P, İşsever H, Esin D. Circulating ghrelin levels in obese women: a possible association with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 568-576.
173. Li ZF, Guo ZF, Yang SG, Zheng X, Cao J, Qin YW. Circulating ghrelin and ghrelin to obestatin ratio are low in patients with untreated mild-to-moderate hypertension *Regul* 2010; 165: 206-209.
174. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, van Rooyen JM, Malan L, Fourie CM, Malan NT. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? *Regul Pept.* 2010; 164; 133-138.
175. Sato T, Nakashima Y, Nakamura Y, Ida T, Kojima M. Continuous Antagonism of Ghrelin Receptor Results in Early Induction of Salt-Sensitive Hypertension. *J Mol Neurosci* 2010.
176. Vlasova MA, Jarvinen K, Herzig KH. Cardiovascular effects of ghrelin antagonist in conscious rats. *Regul Pept* 2009; 156: 71-76.
177. Parkes DG. Cardiovascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Am J Physiol.* 1995; 268: 2574–2578.
178. Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H. Inotropic effect of adrenomedullin in the isolated perfused rat heart. *Acta Physiol Scand* 1996; 156: 151–152.
179. Izumiya H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension.* 2005; 45: 419-425.
180. Wang Z, Takahashi T, Satio Y, Nagasaki H, Iy NK, Nothacker HP, et al. Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. *Eur J Pharmacol* 2006; 539: 145-150.

- 181.** Xiao-hong Y, Li L, Yan Xia P, Hong L, Wei-Fang R, Yan L, et al. Salusins protect neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 41-46.
- 182.** Masaharu N, Takuya W, Yuji S, Ryou M, Michishige T, Shigeko A, et al. Chronic infusion of salusin and exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E deficient mice atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 4: 24-27.
- 183.** De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology*. 2007;148:2355-62. Epub 2007 Feb 8.

6. ÖZGEÇMİŞ

20.09.1980 Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1999'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 01.07.2005'de mezun oldum. Bir ay Palu Merkez Sağlık Ocağında görev yaptım. 02.06.2006'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım, halen aynı bölümde görev yapmaktayım.