

Grelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları

[Discovery of Ghrelin Hormone: Research and Clinical Applications]

Süleyman Aydın

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, 23169, Elazığ

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Yrd.Doç.Dr. Süleyman AYDIN

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, 23169, Elazığ
Tel: +90 533 493 4643
Fax: +90 424 237 9138
E-mail: saydin1@hotmail.com

ÖZET

Son zamanlarda keşfedilen oreksijenik hormon olarak da bilinen grelin; insan ve hayvanlarda beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır. Bitkilerin pankima hücreleri de dahil olmak üzere diğer pek çok dokudan salgılanan grelinin asıl üretimi midede olmaktadır. Açlık halinde kanda yüksek miktarlarda bulunmakta olup, yemek yeme ile miktarı azalmaktadır. Grelini; yemek yemeyi, besin kullanımını, enerji kullanımını ve iştahı düzenlemektedir.

Bu derlemede grelin hakkındaki son bilgiler, grelinin yapısı, tarihçesi, fonksiyonu, vücuttaki dağılımı, hastalıklardaki değişimine ve olası klinik uygulamalarına yoğunlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Grelini, Oreksijenik hormon, İştah, Büyüme hormonu salınımı

ABSTRACT

Ghrelin, orexigenic hormone, is a recently discovered, growth hormone-releasing and feeding-stimulating peptide in human and animals. It was mainly produced in the stomach and also secreted from many other tissues (including parenchyma cell of plants), This hormone circulates in high levels in the bloodstream under fasting conditions and decreases with feeding. Ghrelin initiates meal, regulates appetite, energy expenditure and fuel utilization.

In this review, it will be focused on the recent knowledge of ghrelin structure, history, function, distribution, alteration in diseases, and its possible clinical applications.

Kayıt tarihi : 6 Şubat 2007, Kabul tarihi: 12 Nisan 2007

[Received: 6 February 2007, Accepted: 12 April 2007]

Key Words: Ghrelin, Orexigenic hormone, Appetite, Growth hormone releasing

GİRİŞ

Grelın 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (1). Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormondur (1-4). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (3,4), meme (5,6) ve dişlerde de sentezlenmektedir (7). Grelinin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Çalışılan dokuların grelin mRNA miktarının mide fundusunda en fazla olduğu, bunu da sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği belirlenmiştir (8). Grelın ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılama anlamına gelen "relın" (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (1). Daha sonra "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (9). Hormonun keşfinden bu yana "Ghr", "G-HH" "Ghrl" (10) ve "h-GHS" (11) gibi bir takım farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Bu kısaltma karışıklığını ortadan kaldırmak ve bu konuyla ilgilenen bilim adamları arasında ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla Dr. Aydın'ın 2006 yılında "Grelın Appetite Hormone" sözcüklerinin baş harflerini alarak "GAH" şeklinde kısaltılmasının uygun olabileceği teklifi kabul edilmiştir (10). Bu derleme boyunca grelin için GAH, aktif (açıllı) grelin için aGAH ve desaçile grelin için dGAH kısaltmaları kullanılacaktır.

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan GAH; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır (4). İnsan GAH'ı N-terminal ucundaki 3. aa olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu GAH'ın aktif olması için gereklidir. Yani oktanil grubu içeren grelin aktif grelidir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi içermeyen grelin ise desaçile grelidir (dGAH) ve dGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir (2-4). Desaçile grelin sirkülasyondaki toplam grelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (12). GAH, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (1-4). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam grelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açılı grelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) grelinin açıl modifikasyonunda kullanılmaktadır (12).

GRELİNİN KEŞFİ

Davis tarafından 1954 yılında midede X/A benzeri hücreler (Grelın hücreleri) keşfedilmiştir (13). Bu

hücrelerin içindeki granüller ise GAH'ın keşfine kadar gizemini korumuştur. Bowers ve ark. tarafından 1976 yılında in vitro şartlarda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu bulunmuştur. Büyüme hormonu salınımına neden olan bu madde "Growth Hormone Secretary" (GHS) olarak adlandırılmıştır (14). Met-enkefalin opiyatı olan bu sentetik peptid analogunun yapısı, tirozin-D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂'den oluşmakta olup hipofizi direkt olarak etkilemektedir (3).

Güçlü bir GHS olan büyüme faktörü salıcı peptid-6 (GHRP-6) 1984'de sentezlenmiştir. Bir heksapeptid olan GHRP-6'nın hem in vitro hem de in vivo yapılan çalışmalarda aktif olduğu gösterilmiştir (15). Smith ve ark. tarafından 1993'te peptid yapısında olmayan GHS; L-692, 492 sentezlenmiştir (16). Bu non-peptid GHS, ve bir diğer non-peptid olan L-163,191 (MK-0677) ağızdan ya da sindirim dışı bir yolla alındığında büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdığı için kliniklerde yer bulmuş ve etki mekanizmaları (özellikle GHS) uzun yıllar araştırılmıştır. İlk zamanlarda ekzojen GHS'lerin GH salınımının, büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH)'dan farklı olduğu düşünülmüş, fakat detaylı çalışmalar hipotalamik GHRH tarafından uyarılan hipofiz bezinin GH salınımını arttırdığını göstermiştir (2-4).

Siçanların midesinden büyüme hormonu salgılatıcı özelliğe sahip grelin 1999 yılında keşfedilmiştir (1). Bu keşifle 1954 yılında Davis tarafından tanımlanan X/A (grelın hücreleri) benzeri hücrelerin içlerindeki granüller, klinik kimyanın ve biyokimyanın hızla entegre olmaya çalıştığı moleküler teknikler kullanılarak açıklanmıştır. Bilindiği gibi bir dokunun ya da bezin endokrinolojik olarak fonksiyonu varsa aşağıdaki klasik kurallara uyması beklenir (17):

- Bu doku vücuttan çıkarıldığında ürettiği iç salgısının yokluğu nedeniyle hormonuna özgü bir problem ortaya çıkmalıdır.
- Vücuttan çıkarılan bu doku, vücudun başka bir bölgesine implante edildiğinde gözlenen problem ortadan kalkmalıdır. Fakat sinir sistemiyle bağlantılı olarak çalışan dokulara implantasyon yapıldığında sinir bağlantısı bozulacağından beklenen sonuç görülmeyebilir (örnek hipofiz bezi).
- Hormon vücuda enjekte edildiğinde dokuda gözlenen problemler yok olmalıdır.

Bu klasik bilgiler, mide dokusundaki X/A benzeri hücrelerin sentezlediği granüller için uygulanmıştır. Fakat yukarıda belirtilen temel kurallar gözlemlenememiştir. Çünkü yukarıda belirtildiği gibi bu hormon birçok dokuda sentezlendiğinden, midenin çıkarılmasıyla belirgin herhangi bir problem ortaya çıkmamıştır. Başka bir deyişle; diğer organlar grelin sentez kapasitesini artırarak biyolojik sıvılardaki grelin havuzuna katkı yaptığından, ancak 45 yıl sonra gizemi çözülmüştür.

GRELİNLE İLGİLİ ARAŞTIRMALARA GENEL BAKIŞ

Bu hormon sadece bir organ ya da bezden salınmamakta, aksine birçok dokuda üretilmektedir (8). Hayvanlar aleminin dışında bitkiler aleminde de insan anti grelini ile immüno reaksiyona giren grelin benzeri bir maddenin bulunduğu da rapor edilmiştir (18). Ek olarak grelinin aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanol-homoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (19). Ayrıca bitkilerden tere otunda (*Arabidopsis thaliana*) serin açıl transferaz ailesinin bulunduğu rapor edilmiştir (20). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından grelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi de ileri sürülmüş olup (21), derlemenin bu kısmında grelin çalışılmış canlılara kısaca göz atılacaktır.

A) Memelilerde grelin

Memelilerde GAH homologları insan, sıçan (1), köpek, koyun, domuz, mongolian gerbilin, sığır (22), rhesus maymunu (23) ve farelerde (24) keşfedilmiştir. Memeli grelinlerinde NH₂ terminal ucundaki ilk 10 amino asit evrimsel süreç içerisinde iyi korunmuştur. Bu yapısal korunmada üçüncü sırada yer alan serin amino asidi açıl modifikasyonuna olanak sağlamaktadır. Buradan anlaşıldığı üzere NH₂ terminal bölgenin ilk 10 amino asidi peptidin aktivite gösterebilmesi için ana rol üstlenmektedir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3315 dalton olan memeli grelinleri birbirine tamamen benzer değildir. Rat, insan ve domuz grelin yapılarının karşılaştırılması Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekilden anlaşıldığı gibi sıçan

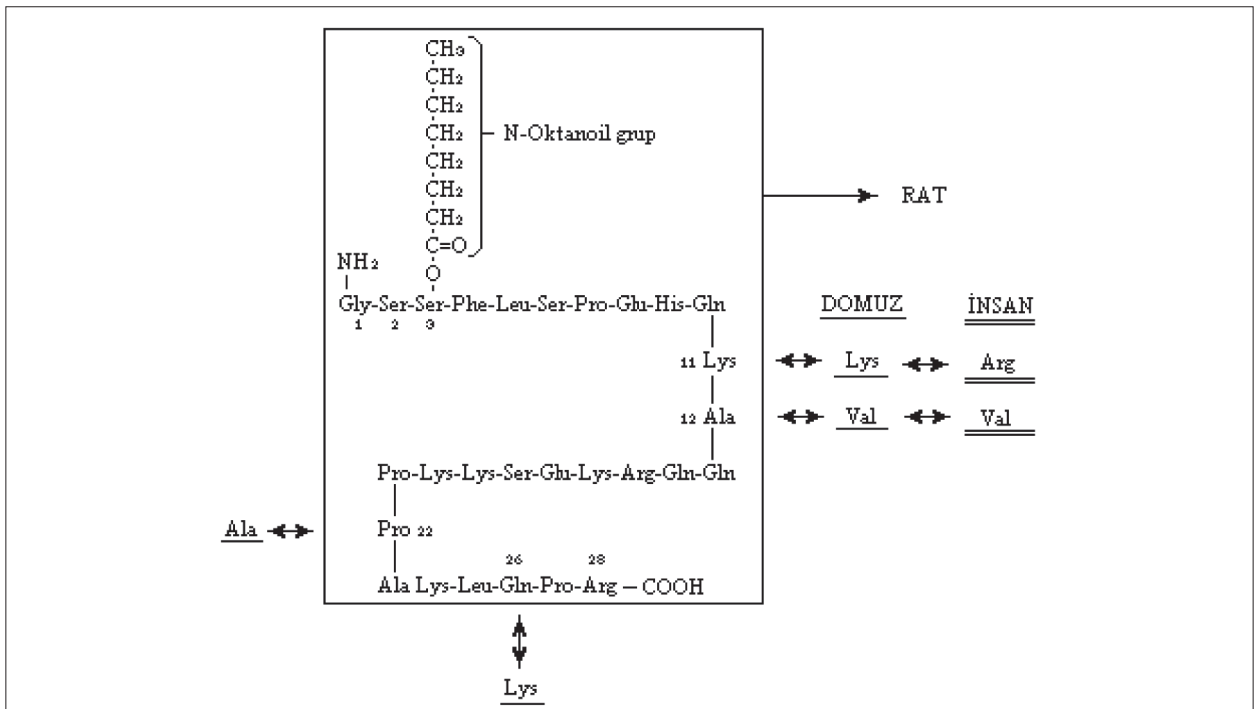
ve domuz grelinindeki 11. amino asit olan lizin, insanda arjinin ile yer değiştirmiştir. Diğer taraftan sıçan grelinindeki 12. amino asit olan alanin, hem domuzda hem de insanda valin olarak değişmiştir. Bundan başka sıçanlarda 22 nolu amino asit olan prolinin yerine domuzda alanin, sıçanlarda ise 26 nolu amino asit olan glisinine yerine domuzda lizin bulunmaktadır.

B) Memelilerin dışındaki canlılarda grelin

a) Balıklarda: Gökkuşluğu alabalığı (25), tilipia (26), yılan balığı (27) ve japon balıklarının (28) midelerinden grelin izole edilmiştir. Balıklardaki grelinin amino asit sayısı memelilerdekenden az olup genellikle 19 ve 21 aa arasında değişmektedir. Omurgalı grelinleri Kojima ve Kangawa tarafından karşılaştırılmıştır (3). Kurbağalarda, diğer omurgalıların aksine açıl modifikasyonunun serin yerine tironin amino asidiyle oluşturulduğu bulunmuştur (2-4).

b) Kanatlılarda: Tavuk GAH'ı, 26 aa uzunluğunda olup insan GAH'ı ile % 54 benzerlik göstermektedir (29). Cıvıv ve sıçanlara tavuk GAH'ı verildiğinde hem plazma GH seviyesi hem de kortisol seviyesi her iki canlıda da artmıştır. Ancak kortizol seviyesindeki artış memelilerdekine oranla nispeten daha düşük bulunmuştur. Gözlenen bu etki, sıçan ve insan grelini uygulamalarına benzerdir (30). Çalışılmış diğer kanatlı GAH'ları devekuşu, ördek, kaz, ve hindidir. Tavuk, kaz, ördek ve devekuşu grelinleri 26 amino asitten oluşmaktadır. Hindi hariç bütün kanatlılar -COOH ucunda arg-arg ihtiva ederler. Hindi grelini ise 28 aa olup tıpkı memelilerde olduğu gibi -COOH ucunda pro-arg vardır (2-3).

c) Kurbağalarda: Kurbağa grelini % 29 oranında insan



Şekil 1. Rat, insan ve domuz grelininin yapısı: NH₂ ucunun 3. aa olan serine oktanol grubunun bağlanmasıyla aGAH oluşmaktadır. Bu şekil, 1 ve 22 numaralı kaynaklardan yararlanılarak çizilmiştir.

grelinine benzerlik göstermekte olup 27 ya da 28 amino asitten oluşmaktadır. Kurbağa grelini NH_2 ucunun 3. aa'ı diğer türlerde olduğu gibi serin değil treonindir. Bu durum başka türlerde yoktur. Fakat hem serin hem de treonin (tre) yan zincirlerinde hidroksil gruplarına sahip oldukları için, her ikisi de açıl modifikasyonuna olanak sağlamaktadır (31).

C) Hayvanlar alemi dışında grelin

İmmunohistokimyasal yöntemle erik ve dut bitkilerinin parankima dokularında grelin tespit edilmiştir. Bulgular Western Blot, RIA, HPLC yöntemleri ile doğrulanmıştır. Bitkilerde grelinin moleküler ağırlığı ve amino asit dizilimi henüz bilinmemektedir. Ancak bitkilerde grelin hormonunun fonksiyonunun büyüme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (18).

GRELİNİN DOKULARDAKİ DAĞILIMINA GENEL BAKIŞ

Daha önce belirtildiği gibi bütün omurgalı türlerinde GAH'nın ana sentez yeri midedir (2-4). Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla GAH sentezlemektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde GAH pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur (32). Mide endokrin hücrelerinin değişik tipleri vardır. İmmunoglobulin A yönünden aktif olan endokrin hücrelerin % 20'si GAH mRNA'sı içermektedir. Ayrıca mide pilorik kısmında da az miktarda sentezlendiği gösterilmiştir (2-4). Dolaşımdaki GAH'nın büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme (5,6) ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (33-36).

Oksintik mukozada dört çeşit endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A (belki ileride grelin hücreleri olarak isimlendirilebilir) benzeri hücrelerdir (13,37). ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise GAH sentezi mevcuttur. X/A benzeri hücreler fonksiyonel oksintik bezelerde endokrin hücre miktarının % 20'sini oluşturmaktadır. GAH immunoreaktif hücreler duodenum, jejunum, ileum, meme ve kolonda bulunmaktadır (2,3). İntestinal sistemin GAH derişimi duodenumdan kolona doğru azalmaktadır. Midede olduğu gibi bağırsakta da, n-oktanil GAH ve des-açıl GAH formları bulunmaktadır (32).

Alt gastrointestinal sistemde lümenle bağlantılı olan "açık" hücreler ve lümenle bağlantısı olmayan "kapalı" hücreler olmak üzere iki tip GAH hücresi belirlenmiştir (32). GAH'nın ana sentez kaynağı olduğu sanılan midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, sıçanlarda cerrahi olarak çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolaşımdaki GAH konsantrasyonu % 80 oranında azalmıştır (38). Bu olay, GAH sentezininin esas kaynağının oksintik mukozaya olduğunu göstermektedir. Gastrektomi yapılmış insanlarda da benzer bir azalmaya rastlanmıştır (48).

Pankreas da GAH sentezleyen bir organdır (40). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) "Radioimmunoassay" (RIA) ile yapılan analizler, hem n-oktanil GAH hem de des-açıl GAH'nın sıçan pankreasında bulunduğunu göstermiştir. Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra GAH da bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise sadece GAH bulunmaktadır (40). Pankreasta GAH'nın sentez yerleri açısından değişik raporlar mevcut olup pankreasın α , β , ϵ veya yeni bir adacık hücre grubu tarafından üretildiği ileri sürülmektedir (41,42,43).

Lateral hipotalamus, arküat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta GAH ekspresyonu mevcuttur (44). Ayrıca hipotalamusun dışında yer alan stria terminalis, amygdala, talamus ve habenulanın nükleusunda da GAH ekspresyonu bulunmaktadır (45,46).

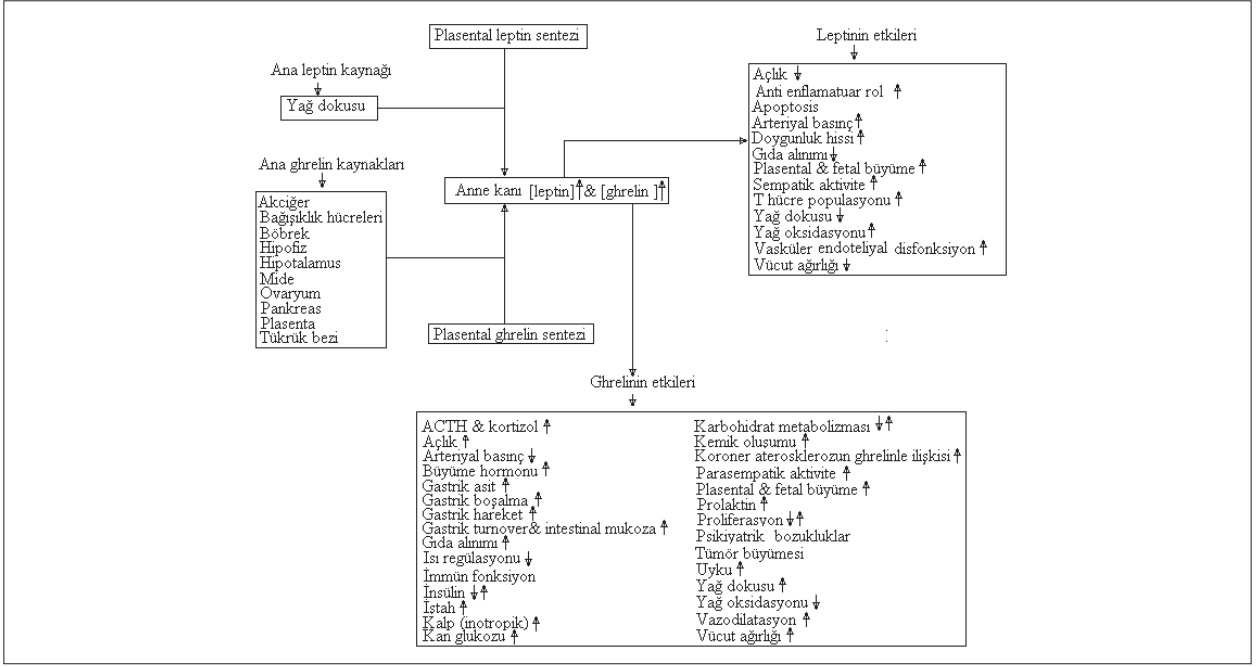
GAH mRNA'sının böbrekte özellikle glomerulusta bulunduğu açıklanmıştır (47). İmmünoreaktif GAH hücreleri, interstitial leydig hücreleri ve sertoli hücrelerinde de tanımlanmıştır (48-50). Caminos ve ark. ilk kez kondrositlerde GAH'nın sentez ve sekresyonunu göstermişlerdir (51). Tükrük bezinde (33-35) ve diş dokusunda GAH varlığı immunohistokimyasal ve RIA yöntemleriyle gösterilmiştir (7). Aynı zamanda tükrüğün serumdan daha fazla hormon içerdiği rapor edilmiştir (33). Yine meme dokusunun GAH'ı sentezlediği bildirilmiş olup anne sütündeki miktarları RIA ile belirlenmiştir. Bu konuda iki rapor mevcuttur (5,6). Orijinal rapordan (5) sonraki raporda (6) GAH derişiminin anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın ana sebebinin kullanılan kitlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (52). Çünkü Lincon "Ghreltin Assay Kit"i ile Phoenix "Ghreltin Assay Kit"i kıyaslandığında Lincon "Ghreltin Assay Kiti"nin aynı numuneyi 10 kat daha fazla ölçtüğü belirlenmiştir (11).

GAH normal insan dokularının yanı sıra hipofiz adenomları (53), nöroendokrin tümörler (54,55), tiroid ve medullar tiroid karsinomları (56), pankreas endokrin tümörleri (57) ve akciğer tümörlerinde de tanımlanmıştır (58,59).

GRELİNİN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

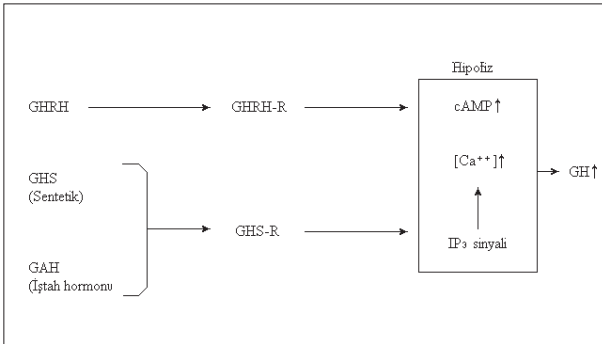
GAH'nın büyüme hormonu (GH), adenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği görülmektedir. GAH'nın başlıca etkileri 2, 3, 60 ve 61 numaralı kaynaklardan faydalanılarak çizilen Şekil 2'de özetlenmiştir. Bu özetlenmiş etkilerin bir kısmına yeniden göz atalım:

a) Büyüme hormonu (GH) salınımına etkileri: GAH'nın GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. GH



Şekil 2. Grelinin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek GH salgınımı uyarır (Şekil 3). İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) ya da GAH'ın hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu derişiminin yükseltmesiyle GH salgınımı uyarılır (Şekil 3). Grelinin büyüme hormonu salgınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır (1,62,63,64). İnsan ve köpeklere grelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salgınımını uyarmaktadır (3). GAH, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salgınımını arttırırken somatostatin salgınımını azaltmaktadır. Grelinin memelilerin dışındaki canlılarda da büyüme hormonu salgınımını arttırmaktadır (12).



Şekil 3. Grelinin büyüme hormonu üzerindeki etkisi

Grelinin ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salgınımını arttırmaktadır. Yani tek verilmesine göre birlikte verilmesi büyüme hormonu salgınımını daha da fazla arttırmaktadır. Grelinin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus siniri arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde grelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salgınımı aşırı derecede düşmektedir (65).

b) HDL üzerine etkisi:

Doku ve serumda bulunan iki çeşit grelinde des-açil grelin (dGAH)'in derişimi, açillenmiş grelinde (aGAH) daha fazladır (12). Grelinin kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlıdır. Hatırlanacağı gibi grelinin üçüncü amino asidi olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi bağlanmıştır (1-4). Muhtemelen paraoksanaz bu yağ asidinin açil bağlarını des-açilasyonla kırarak grelini inaktif forma getirmektedir (12,66).

c) Isı üzerine etkisi:

Santral ya da periferal yolla uygulanan grelinin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin grelinin intraperitoneal (IP) verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler (ICV) verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen grelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (12).

d) İstah üzerine etkisi:

Sinir sistemi dışında yemek yememiz hormonal

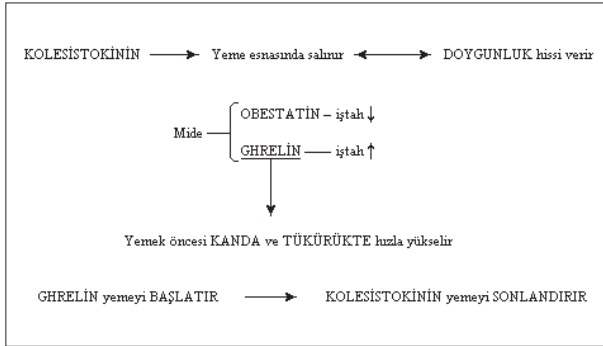
olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin (17) ve obestatin yeme esnasında salınarak (67) doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan grelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında (2,3,34) yükselmektedir. Dolayısıyla grelin yemeyi başlatırken (9) obestatin iştahı baskılamakta (67), kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır (Şekil 4).

Grelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak gözlemlenmiştir. Örneğin beyin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler (ICV) veya direkt olarak ARC'ye 30 pmol GAH enjeksiyonu, GAH antikor tedavisi ile önlenilen gıda alımında bir artışa neden olmuştur. Ayrıca 30 pmol GAH'ın ARC, PVN, DMN, lateral hipotalamuslara ve beyin sapının iki bölümüne, tractus solitarius nükleusuna ICV olarak enjeksiyonu c-fos ifadesinde artışa neden olmuştur (4). GAH'ın iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir (Şekil 5).

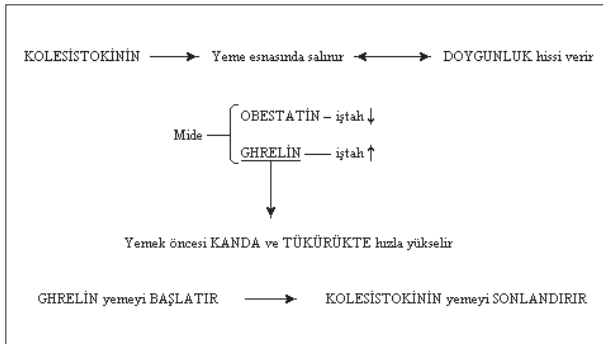
1. GAH, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC'ye ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir (4).

2. Periferik olarak sentezlenen GAH, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır (4).

3. GAH, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarılmaktadır (4).



Şekil 4. Yememin hormonal kontrolü



Şekil 5. GAH'ın iştah üzerine olan etkileri

e) Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:

Kalp ve aortta da grelinin mRNA'sı olduğu rapor edilmiştir (8,68). Gönüllü insan deneklerine grelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (68). Ratlarda nükleus traktus solitarius'ye GAH'ın intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (69). Bu durum leptin için tersidir. Yine GHS ve GAH verilmesi sol ventrikül atım hacminde yükselmeye neden olmaktadır. Hipofizektomi yapılmış sıçanlarda GHS uygulanması sonrasında sağlıklı kalp gelişimi tespit edilmiştir. Ayrıca grelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (70). Teorik olarak grelinin ikiz kardeşi obestatinin ise tam tersi bir etki yapması beklenmektedir. Fakat henüz bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır.

f) Kemik ve diş dokusuna etkileri:

Ratlarda GAH osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Diş sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyon arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (71,72). Gastrektomi canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Grelinin ana sentez yeri olan midenin yani fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması sonucunda grelin havuzunda bir açık oluşması ve buna bağlı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir. Dişlerde bulunan grelinin diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin oluşum dönemlerinde de diş gelişimine katkı yaptığı tezi ileri sürülmüştür (7).

g) Leptin üzerine etkileri:

Hematopoietik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4a sarmal yapmakta ve Cys 96-Cys 146 arasında bir disülfid bağı içermektedir. Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituitar bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsiyotrofoblast gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (Şekil 2).

Grelinin ve leptinin, "Ying-Yang" prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile grelin/leptin derişimleri "feed back" mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık-tokluk, glukoz ve diyet, insülin, barsak hormonları, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler (derlenmiş makale, 4) gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyel basınçta yükselme (73), grelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlemlenmiştir (68,69).

h) Obestatin üzerine etkileri:

Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (67). Grelın hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda obestatinin grelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiş, bu hormonun etkilerinin ise şunlar olabileceği belirtilmiştir (74,75):

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

k) Otonomik sinir sistemi üzerine etkileri:

Leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın GAH, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. İntraserebroventriküler olarak GAH enjeksiyonu nükleus traktus solitarius ile, kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. Üçüncü ventriküle GAH'ın 1 nmol intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (62).

Grelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (62,65).

l) Vagus sinirine etkileri:

Vagus siniri (10'nuncu sinir), GAH'ın etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus, afferent dorsal beyin sapının nükleus traktus solitariusunda sonuçlanmaktadır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine ve hipotalamus amyglada ve korteks de dahil olmak üzere beynin değişik bölgelerine dağılmaktadır. Grelın reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı periferal GAH'ın indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagotomi ile inhibe edilmektedir (76). GAH spontan vagal afferent frekansını düşürmekte buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece, GAH'ın vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da grelin derişiminden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (77).

m) Diğer endokrin etkileri:

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda grelin uygulaması hipofizden salınan adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirlenmiştir (78).

Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda GAH uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. GAH, GHS'ye benzer bir şekilde hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını uyarmaktadır. GHS ve GAH, primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir. Uzun süreli GHS tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır. Çocuklukta GH veya GHRH reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerde GHS ve GAH'ın ACTH salınımı üzerine normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır. Cushing sendromlu bireylerde artan kortizol düzeyi, GAH düzeylerini direk olarak etkilememektedir (4).

Kortikotrop adenomalarda GHS-R1a ekspresyonunun artması, GAH ve GHS'ye ACTH ve kortizol yanıtını arttırmaktadır (2-4). Tüm bu etkilerin yanında GAH'ın GH, ACTH, 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 (2-4).

Sıçanlarda alendronate ile indüklenmiş gastrik hasara karşı grelin koruyucudur (79). Ayrıca grelin oksidatif hasara karşı hepatik ve pankreas dokularını korumaktadır (80). Metilprednisolon verilen sağlıklı köpeklerde grelin seviyesi değişmemiştir (81). Gastrointestinal dokunun grelin üreten immuno reaktif hücreleri üzerine çinko ilavesinin de etkisi yoktur (82). Sıçanlarda ani soğuk strese bağılı olarak artan makrofaj aktivitesi, grelin verilmesi ile azaltılmıştır (83).

GRELİN TAYİNİ YAPILABİLEN VÜCUT SIVILARI

Vücut yaşam süreci boyunca oluşan birtakım sıvılarla canlılığını korur. Oluşan bu sıvıların bir kısmı idrar gibi vücuttan atılırken bir kısmı da kan gibi dolaşımındadır. Vücut sıvıları hastalıkların tanısında bize yardımcıdır. Otuzun üzerinde vücut sıvısı olmasına rağmen şu ana kadar grelin çalışılan başlıca vücut sıvıları ise serum/plazma, amniyon sıvısı (84), beyin omurilik sıvısı (85), tükürük (33-36) ve süt (5,6,52). Vücutun en önemli diğer sıvılarından olan gözyaşı, plevral sıvı ve pü (irin) ile ilgili şu ana kadar herhangi bir çalışma bulunmadığı gibi bunlarda ölçüm yapacak herhangi bir ticari kit de bulunmamaktadır. Bu sıvılardaki veya diğer dokulardaki belirli spesifik peptidlerin ölçümleri eğer yeterli miktarda ise Phoenix ve Lincon firmalarının kanda bu-

lunan sözkonusu peptidleri ölçmek için ürettikleri kitler ile yapılabilmektedir. Bilindiği gibi kitlerin değişik bir maksatla kullanılması halinde klinik biyokimyanın duyarlılık, linearite vs. gibi ana ilkelerine uyup uymadığı test edilmelidir. Diyabetli hastaların tükrüğünde grelin miktarı kan için üretilen kitler kullanılarak ölçülmüş olup söz konusu kurallar test edilmiş ve nasıl yapıldığı açıkça belirtilmiştir (86).

GRELİN TAYİNİNDE BİLİNMESİ GEREKENLER

Grelın HPLC, ELISA ve RIA ile ölçülebilmektedir (4). Ancak peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından plazma veya dokudaki grelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla EDTA ihtiva eden her 1 ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininin 20-30 µl eklenmelidir. Eğer başta aprotinin eklenmemişse santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmaya 10-15 µl aprotinin eklenebilir. İlave edilen bu aprotinin, proteazları inhibe etmek için yeterlidir (3,87) Aprotinin, 6512 daltondan ibaret olup sığır akciğerinden elde edilmektedir. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl'den eklenmelidir. Böylece bu örnekler -20, -80 °C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedirler (3). HCl eklenmesi örneklerde presipitasyona yol açarken bu miktardaki HCl ilavesi peptidlere etki etmemektedir.

Groschl ve arkadaşları antikoagülanların (sitrat, EDTA vs.) grelin hormonu üzerine etkilerini araştırarak antikoagülanların hormon seviyeleri üzerine önemli bir etki yapmadığını rapor etmişlerdir (88). Öte yandan plazma örnekleri için birçok araştırmada EDTA'lı tüpler tercih edilmektedir (3). Fakat EDTA'lı tüp kullanımı doğru olmayabilir. Çünkü oktanil yağ asidi grelin peptidine ester bağı ile bağlanmaktadır (1-4). Bu ester bağının hangi esterazlar tarafından kırıldığı bilinmemektedir. Bir araştırma, paraoksanazın (PON1) bu ester bağına etki edebileceği yönündedir (66). Bu araştırmayı doğru kabul ettiğimizde paraoksanaz, Ca⁺⁺ bağımlı bir enzim olduğundan (89) ve EDTA da Ca⁺⁺ şelasyonu yaptığından, grelin çalışılırken bu durumun göz önüne alınması önem arz etmektedir. Antikoagülan kullanılmadığından serum örneklerinde böyle bir durum söz konusu değildir. Eğer dokuda çalışılacaksa dokuyu su banyosunda 5-10 dakika kaynatarak proteazları inaktive etmek gerekmektedir (3,90). Ölçüm sonucunda elde edilecek normal değerler de n-oktanoilli grelin için 10-20 fmol/ml (32.61-65.2 pg/ml), oktanoilsiz grelin için 90-130 fmol/ml (300-430 pg/ml), total grelin (oktanoilli + oktanoilsiz) için 100-150 fmol/ml (326-489 pg/ml)'dir (3). Grelın ölçüm kitleri Phoenix ve Lincon şirketleri tarafından üretilmiştir. Aynı araştırma içinde farklı kitler kullanılmamalıdır. Çünkü Phoenix kiti ile yapılan ölçümler Lincon firmasınınkinden 10 kat daha düşük sonuç vermektedir (11).

GRELİN VE HASTALIKLAR

Cinsiyet ve yaş faktörleri dikkate alınarak grelinin hastalıklarla ilişkisi hakkında birçok araştırma

yapılmıştır. Lipopeptid yapıdaki bu hormonunun seviyesi hastalıklara bağlı olarak değişim göstermektedir. Örneğin boy kısalığında grelin miktarı artarken (91) akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir. GH yetersizliği olan hastalara GH verilmesi GAH seviyelerini düşürmektedir. GH tedavisi ile elde edilen bu sonuçların total veya bölgesel yağlanma veya insülin direncine bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir (3,4).

Çölyak (92,93), anoreksia nervroza, bulimia nervroza, kansere bağlı anoreksia ve kaşekside kan grelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (94,95). Bu artış vücut kitle indeksi (VKİ) düştükçe daha da belirginleşmektedir (96). Çölyak hastalığında gluten kısıtlamasına gidildiğinde grelinin plazma seviyesi düşmektedir (97).

Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan hastalarda serum GAH seviyeleri düşük bulunmuştur (98). Ayrıca tip 2 diyabet hastalarının tükrük grelin düzeyleri de düşük bulunmuş olup, hastalığın seyrini izlemede önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir (7). Yapılan bir diğer çalışmada ise tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olan obez ve Pima Hintli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük GAH düzeyleri tespit edilmiş, bu durumun ağırlık artışı veya kaybının göstergesi olmadığı belirtilmiştir (99). Düşük grelin seviyesi, metabolik sendromun da bir indikatörüdür (100). Menapoz öncesi dönemde bulunan ve diyabet olmayan kadınlarda yapılan araştırmada, açlık GAH düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken insülin direnci ile GAH seviyeleri arasında zıt ilişki olduğu görülmüştür (98). Tip 1 diabetli çocuklarda ise grelin seviyeleri normal bulunmuştur (101). Streptozotosin ile oluşturulmuş diabetes mellituslu ratlarda negatif enerji durumundan dolayı olabilecek yüksek GAH seviyeleri tespit edilmiş ve insülin verilmesi ile GAH normal düzeye inmiştir (102). Ayrıca streptozotosin ile diabet oluşturulmuş dişi ratlara çinko verilmesiyle grelin üreten hücrelerin yoğunluğunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (103).

Hipertiroidli hastalarda oktanilli grelin seviyesi azalmaktadır (104). Tirotoksik hastalarda ise grelin seviyesindeki azalma daha da belirgindir ve anti-tiroid tedavisi ile normal düzeylerine çekilebilmektedir (105). Bundan dolayı hipertiroidizmdeki hiperfajinin nedeninin GAH olmadığı ileri sürülmektedir. Buna da yüksek VKİ, insülin veya somatostatin ve hipertiroidizmdeki kilo verme gibi GAH'ı baskıladığı bilinen etkenler neden olmamakta, direkt olarak tiroid hormonları GAH üzerinde etkili olmaktadır (105). Hipotiroidik sıçanlarda serum GAH düzeyinin arttığı, hipertiroidik sıçanlarda ise azaldığı tespit edilmiştir (106). Hipotiroidisi olan hastalarda ise grelin seviyesi düşmüştür (107).

Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde ve normal popülasyonlarda düşük GAH seviyeleri ilişkili bulunmuştur (2-4). Benzer olarak insan çalışmaları da GAH enjeksiyonunun damarlar-

da genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (68).

Yapılan çalışmalarda grelin seviyesinin preeklempitik gebelerde arttığı belirtilmiştir (108), muhtemel mekanizma Şekil 2'de gösterilmiştir. Preeklemsinin etiyojisi tam bilinmemekle beraber, proteinüri ve hipertansiyon ile karakterizedir. Deneysel çalışmalar leptin verilen ratlarda diastolik basıncın arttığını, grelin verilen ratlarda ise düştüğünü göstermiştir. Preeklemside leptin seviyesinin arttığı birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Artan leptin seviyesi ile artan diastolik basınç arasında bir ilişki mevcuttur. Dolayısı ile preeklemside artan grelin seviyesi, muhtemelen leptin aracılığı ile artmış olan diastolik basıncı düşürmektedir.

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda grelin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (109,110). Fakat gastrik ve mukaioid karsinomlarda grelin üreten hücrelerin yok olduğu immunohistokimya ve RIA ile gösterilmiş olup (111), RT-PCR ile bu durum doğrulanmıştır (112). Epidemiyolojik çalışmalar, büyüme hormonu ile kanserler arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (113). Grelini, büyüme hormonu salınımını arttırdığına göre (Şekil 4) greline bağlı metastaz olma ihtimali de teorik olarak artmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda serum GAH düzeyinin KBY'li olmayan bireylere göre 2.8 kez artmış olduğu tespit edilmiş, grelin miktarındaki bu artış, fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından grelinin yıkılıp atılmamasına bağlanmıştır (114). Kronik böbrek yetmezlik (KBY), peritoneal dializ (PD) ve hemodializ (HD) hastalarında grelin miktarları yüksek bulunmuştur (115).

Obeziteye bağlı ölümler günümüz dünyasında yaygınlaşmıştır. Obeziteyi önlemede temel yaklaşım antiobezitik ilaçların kullanımınıdır. Obezitede grelin aşısının kullanımı gündemdedir. Çünkü obezite, düşük GH ve GAH seviyeleri ile tanımlanmaktadır. Ancak birçok araştırmacı, bu iki yaklaşım arasında hiçbir ilişki olmadığını da rapor etmiştir. Araştırmalar, GAH seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Diyetle verilen kilolar, dolaşımdaki GAH seviyelerinde artışa neden olmuştur. Muhtemelen GAH'ın vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir. Yemek öncesi ve sonrasında dGAH düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu, n-oktanil GAH'ın ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (116).

Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda GAH seviyeleri ile ilgili çeşitli araştırmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir araştırmada PKOS'lu bireylerde kontrol grubuna oranla düşük GAH düzeyleri tespit edilmiş ve GAH düzeyleri ile vücut kitle indeksi (BMI) ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmişken başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalardaki GAH düzeylerinin kontrol grubundan farklı

olmadığı bildirilmiştir. Obez PKOS'lu hastalardaki GAH düzeylerinin ise obez bireylerden daha düşük olduğu belirtilmiştir (2-4).

Sirozlu hastalarda GAH düzeyleri, diğer klinik parametrelerle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (117). Bir grup araştırmacı tedavi gören epileptik hastalarda grelin seviyesinin kilo almadan düştüğünü gösterirken (118) bir başka grup da arttığını göstermiştir (119). Teorik olarak epilepsi tedavisinde düşme olabileceği savı da ileri sürülmüştür (120).

Bir grup araştırmacı tıkayıcı uyku apneli hastalarda, BMI-eleştirilmiş kontrollere göre GAH seviyelerinin arttığını belirtirken (121), başka bir grup ise grelin seviyesinin değişmediğini rapor etmiştir (122). Uykuyu engelleyen faktörlerden bir diğeri de gıda alınımının nöroendokrin olarak düzenlenmesidir. İnsanlara GAH verilmesi, gece uykusunu düzenlemiştir. Yani iştah hormonu GH; ACTH, kortisol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkileyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır (4).

Turner sendromunda da grelin seviyesinin düştüğü belirtilmiştir (123).

Yapılan başka bir çalışmada AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu=Acquired Immunodeficiency Syndrome) hastalarında da düşük GAH seviyeleri tespit edilmiştir (124).

Fonksiyonel dispepside grelin seviyesi yükseldiği bildirilmiştir (125).

Bir grup araştırmacı, helicobakter pilori (*Helicobacter pylori*) enfeksiyonlarında GAH seviyelerinin arttığını belirtirken (126), bir diğer grup ise grelin seviyesinin azaldığını rapor etmiştir (127). Helicobakter pilori eradikasyonu ile bir grup hastada grelin miktarı artarken bir grup hastada ise düşmüştür (128).

GRELİNİN POTANSİYEL KLİNİK UYGULAMALARI

Bu kısım hormonun muhtemel klinik uygulamalarını kapsamaktadır.

a) AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu=Acquired Immunodeficiency Syndrome) hastalarında: Grelini ve büyüme hormonu seviyesi AIDS'li hastalarda düşük bulunmuştur. Grelini miktarının azalması, büyüme hormonunun seviyesinin düşmesine neden olduğu anlamına gelmektedir. Dolayısıyla grelin verilerek GHR salınımını arttırmak yolu ile HIV-lipodistrofi tedavi edilebilmektedir (124).

b) Büyüme hormonu (GH) yetersizliğinin tespitinde ve tedavisinde: Büyüme hormonu (GH) salgılatıcı aktivitesinden ve özgülüğünden dolayı büyüme hormonunun tesbitinde kullanılabilir. Günümüzde GH yetersizliğini tespit etmede kullanılan en önemli yöntem, insülinle hipoglisemi oluşturulmasıdır. Bu test sonucunda hipofiz bezi bozukluğu olan bireylerin hem GH hem de ACTH durumları tespit edilmektedir. Fakat insülinle hipoglisemi oluşturmak yan etkilere de neden olabilmektedir. Oysa ki greli-

nin insanlara intravenöz olarak verilmesi sonrasında herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Bu sebeple büyüme hormonu yetersizliğinin tesbitinde klasik yöntemden daha avantajlıdır. Çocuk ve yetişkinlerin büyüme hormonları yetersizliklerinin tedavisinde yararlıdır. Çünkü grelinin GHR aktivitesi, GHRH aktivitesi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Hatta grelin ve GHRH birlikte uygulandığında sinerjik etki yapmaktadır (129,130).

- c) **Gebelikte indüklenmiş hipertansiyon tedavisinde:** Grelinin arteriyel basıncı düşürmektedir. Dolayısıyla grelin verilerek gebelikte indüklenmiş hipertansiyon kontrol altına alınabilmektedir (115).
- d) **İştah açmada:** Kanser tedavisi esnasında radyasyona bağlı iştahsızlıkta ya da anoreksik hastalarda iştah açmak için kullanılabilir (131). Çünkü grelin enjeksiyonu, bu tür hastaların iştahlarını artırmıştır. Fakat anoreksik hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandıklarında kanlarındaki grelin düzeylerinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Anoreksik hastaların kanlarındaki yüksek grelin miktarlarına rağmen neden iştahsız oldukları hala bilinmemektedir. Bu iştahsızlığın muhtemel sebebi; insülin duyursuzluğu mekanizmasına benzer şekilde kanda grelin derişimi yüksek olmasına rağmen hücrelerin grelin algılama reseptörlerinin bulunmamasıdır.
- e) **Kronik kalp yetmezliğinde:** Kalp rahatsızlığı olan bireylerde grelin uygulanması, sistemik vasküler direnci düşürmüş ve kalp debisini artırmıştır. Sıçanlara grelin uygulanması kalp yapısını ve fonksiyonunu iyileştirmiş ve kardiyak kaşeksi gelişimini azaltmıştır. Kalp hücrelerinin endotelinde apoptozisi de önlediği bildirilmiştir. Yani grelin, kardiyovasküler koruyucu etkiye sahiptir (132).
- f) **Obezite tedavisinde:** Grelinin intravenöz enjeksiyonu periferde iştah açıcı sinyal etkisi vermektedir. Diğer bir anlatımla grelinin etkisi bloke ve nötralize olursa obezite tedavisinde yardımcı olmaktadır. Şunu hemen yine de hatırlayalım ki iştah birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Dolayısıyla grelinin antagonist etkisi sınırlı olabilir. Çünkü grelin üretemeyen farelerin beslenme davranışlarında bir anormallik belirtilmemiştir. Fareler için üretilen aşılardan uygulanması başarılı olduğundan obeziteye karşı aşı olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (115). Uygulanan bu aşı, kan dolaşımı yoluyla beyne açlık sinyali yollayan “grelinin” hormonunun merkezi sinir sistemine ulaşmasını engelleyerek kilo almayı önlemektedir.
- g) **Osteoporosisin tedavisinde:** Kemik dokusu üzerine doğrudan etki yaptığından osteoporosisin tedavisinde faydalı olabilir (72).
- h) **Post operatif gastrik ilus tedavisinde:** Grelinin verilen hastalarda kuvvetli prokinetik etki gözlenmiş olup gastrik boşalım hızlanmış ve sıvı gıdaların ince bağırsağa geçişi artmıştır. Dolayısıyla gastrik motiliteyi arttırdığından post operatif gastrik ilus tedavisinde faydalıdır (133).

SONUÇ

GAH, 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 açılması gerekmektedir. Hücre proliferasyonunda açılmasına gerek yoktur. Açılma modifikasyonunda rol alan enzim bilinmemektedir. Fizyolojik yanıtına IP_3 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. Plazma grelin seviyesi obezlerde düşük zayıf bireylerde yüksektir.

Grelinin büyüme, iştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi arttırması gibi etkileri ile beyin ve periferel dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir.

Teşekkür

Bu yazıyı değerlendiren hakemlere yol gösterici katkılarından dolayı çok teşekkür ederim. Ayrıca Doç. Dr. Nermin Kılıç ve Dr. Suna Aydın’a da yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Kaynaklar

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. (1999) Grelinin bir büyüme hormonu salıyan acylated peptid olarak mideye salgılanması. *Nature*. 402: 656-659.
- [2] Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. (2004) Grelinin bir çok fonksiyonlu hormonu. *Front in Neuroend*. 25: 27-68.
- [3] Kojima M, Kangawa K. (2005) Grelinin yapı ve işlevi. *Physiol Rev*. 85: 495-522.
- [4] Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. (2006) Grelinin biyokimyasal işlevleri. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci*. 26: 272-283.
- [5] Aydın S, Aydın S, Ozkan Y, Kumru S. (2006) Grelinin insan sütünde, geçici ve olgun sütte. *Peptides*. 27: 878-882.
- [6] Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. (2006) Grelinin ve kolesistokininin term ve preterm insan sütünde. *Acta Paediatr*. 95: 991-995.
- [7] Aydın S, Ozercan İH, Dağlı F, Aydın S, Kumru S, Kilic N, Sahin İ, Ozercan MR. (2007) Grelinin insan dişinde. *J Biochem Mol Biol*. (accepted).
- [8] Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. (2002) The tissue distribution of the mRNA of grelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab*. 87: 2988-2991.
- [9] Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. (2001) Grelinin iştahı artırır ve beslenme miktarını artırır. *J Clin Endocrinol Metab*. 86 (12): 5992.
- [10] Aydın S. (2006) Grelinin bir büyüme hormonu. *Horm Res*. 66 (4): 206.

- [11] Groschl M, Uhr M, Kraus T. (2004) Evaluation of the comparability of commercial grelin assays. *Clin Chem.* 50 (2): 457-458.
- [12] Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. (2007) Grelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science.* 44 (1): 18.
- [13] Davis JC. (1954) The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. *J Pathol Bacteriol.* 67 (1): 237-240.
- [14] Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. (1980) Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology.* 106 (3): 663-667.
- [15] Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. (1984) On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology.* 114 (5): 1537-1545.
- [16] Smith RG, Cheng K, Schoen WR, Pong SS, Hickey G, Jacks T, Butler B, Chan WW, Chung LY, Judith F. (1993) A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science.* 260 (5114): 1640-1643.
- [17] Tümer A. *Endokrinolojiye Giriş* (1989), s. 1-4, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [18] Aydin S, Geckil H, Zengin F, Ozercan IH, Karatas F, Aydin S, Turgut-Balik D, Ozkan Y, Dagli F, Celik V. (2006) Grelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides.* 27: 1597-1602.
- [19] Tizzano M, Sbarbati A. (2006) Hormone fatty acid modifications: Gram negative bacteria and vertebrates demonstrate common structure and function. *Med Hypotheses.* 67: 513-516.
- [20] Howarth JR, Dominguez-Solis JR, Gutierrez-Alcala G, Wray JL, Romero LC, Gotor C. (2003) The serine acetyltransferase gene family in *Arabidopsis thaliana* and the regulation of its expression by cadmium. *Plant Mol Biol.* 51 (4): 589-598.
- [21] Aydin S. (2007) Grelin may be an universal peptide in all living organisms. *T J Med Sci.* (accepted).
- [22] Tomasetto C, Wendling C, Rio MC, Poitras P. (2001) Identification of cDNA encoding motilin related peptide/grelin precursor from dog fundus. *Peptides.* 22 (12): 2055-2059.
- [23] Angeloni SV, Glynn N, Ambrosini G, Garant MJ, Higley JD, Suomi S, Hansen BC. (2004) Characterization of the rhesus monkey grelin gene and factors influencing grelin gene expression and fasting plasma levels. *Endocrinology.* 145 (5): 2197-2205.
- [24] Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. (2001) Organization of the mouse grelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology.* 142 (8): 3697-3700.
- [25] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawachi H, Kangawa K. (2003) Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of grelin in rainbow trout. *Endocrinology.* 144 (12): 5215-5226.
- [26] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley LG, Hirano T, Grau EG, Kangawa K. (2003) Identification of tilapia grelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 135 (3): 421-429.
- [27] Kaiya H, Tsukada T, Yuge S, Mondo H, Kangawa K, Takei Y. (2006) Identification of eel grelin in plasma and stomach by radioimmunoassay and histochemistry. *Gen Comp Endocrinol.* 148 (3): 375-382.
- [28] Unniappan S, Lin X, Cervini L, Rivier J, Kaiya H, Kangawa K, Peter RE. (2002) Goldfish grelin: molecular characterization of the complementary deoxyribonucleic acid, partial gene structure and evidence for its stimulatory role in food intake. *Endocrinology.* 143 (10): 4143-4146.
- [29] Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, Geelissen S, Darras VM, Kangawa K. (2002) Chicken grelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology.* 143 (9): 3454-3463.
- [30] Gottero C, Prodham F, Destefanis S, Benso A, Gauna C, Me E, Filtri L, Riganti F, Van Der Lely AJ, Ghigo E, Broglio F. (2004) Cortistatin-17 and -14 exert the same endocrine activities as somatostatin in humans. *Growth Horm IGF Res.* 14 (5): 382-387.
- [31] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Koda A, Yamamoto K, Kitajima Y, Matsumoto M, Minamitake Y, Kikuyama S, Kangawa K. (2001) Bullfrog grelin is modified by n-octanoic acid at its third threonine residue. *J Biol Chem.* 276 (44): 40441-40448.
- [32] Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. (2000) Grelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 141 (11): 4255-4261.
- [33] Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, Ilhan N, Ilhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E. (2005) A comparison of leptin and grelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides.* 26: 647-652.
- [34] Aydin S, Ozercan HI, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. (2006) Biological rhythm of saliva grelin in human. *Biol. Rhythm Res.* 37: 169-177.
- [35] Groschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dotsch J, Rascher W, Rauh M. (2005) Identification of grelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 51: 997-1006.
- [36] Groschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Kohler H. (2006) Postprandial response of salivary grelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut.* 55: 433-434.
- [37] Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. (1975) Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol.* 42: 223-286.
- [38] Stenstrom B, Furnes MW, Tommeras K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. (2006) Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg.* 10 (10): 1384-1391.
- [39] Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Imaoka S. (2006) Postoperative grelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res.* 130 (1): 1-7.
- [40] Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. (2004) 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.* 52 (3): 301-310.
- [41] Doyle MJ, Loomis ZL, Sussel L. (2007) Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify α -cells and a small number of β -cells in the pancreatic islet. *Development.* 134 (3): 5150-5123.
- [42] Heller RS, Jenny M, Collombat P, Mansouri A, Tomasetto C, Madsen OD, Mellitzer G, Gradwohl G, Serup P. (2005) Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development. *Dev Biol.* 286 (1): 217-224.
- [43] Doi A, Shono T, Nishi M, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. (2006) IA-2beta, but not IA-2, is induced by grelin and inhibits glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103 (4): 885-890.
- [44] Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. (2006) Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol.* 190 (3): 571-579.
- [45] Carlini VP, Varas MM, Cragnolini AB, Schiöth HB, Scimone TN, de Barioglio SR. (2004) Differential role of the hippocam-

pus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun.* 313 (3): 635-641.

- [46] Olszewski PK, Li D, Grace MK, Billington CJ, Kotz CM, Levine AS. (2003) Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. *Peptides.* 24 (4): 597-602.
- [47] Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. (2000) Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 486 (3): 213-216.
- [48] Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Paniagua R, Nistal M, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. (2004) 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.* 89 (1): 400-409.
- [49] Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. (2002) Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology.* 143 (2): 717-725.
- [50] Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. (2002) Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod.* 67 (6): 1768-1776.
- [51] Caminos JE, Gualillo O, Lago F, Otero M, Blanco M, Gallego R, Garcia-Caballero T, Goldring MB, Casanueva FF, Gomez-Reino JJ, Dieguez C. (2005) The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology.* 146 (3): 1285-1292.
- [52] Aydin S. (2007) Discrepancy of milk ghrelin level. *Acta Paediatr.* 96 (2): 320.
- [53] Korbonit M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossmann AB. (2001) The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 (2): 881-887.
- [54] Raffel A, Krausch M, Cupisti K, Gerharz CD, Eisenberger CF, Knoefel WT. (2005) Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res.* 37 (10): 653-655.
- [55] Arnaldi G, Mancini T, Kola B, Appolloni G, Freddi S, Concettoni C, Bearzi I, Masini A, Boscaro M, Mantero F. (2003) Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (12): 5834-5840.
- [56] Morpurgo PS, Cappiello V, Verga U, Vicentini L, Vaghi I, Lauri E, Nebuloni M, Beck-Peccoz P, Spada A. (2005) Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 63 (4): 437-441.
- [57] Duxbury MS, Waseem T, Ito H, Robinson MK, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. (2003) Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun.* 309 (2): 464-468.
- [58] Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G, Papotti M. (2002) The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology.* 143 (2): 484-491.
- [59] Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. (2003) Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res.* 9 (2): 774-778.
- [60] Henson MC, Castracane VD. (2006) Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod.* 74 (2): 218-229.
- [61] Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. (2002) Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 77 (3): 433-444.
- [62] Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. (2000) Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 275 (2): 477-480.
- [63] Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. (2000) Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest.* 23 (8): 493-495.
- [64] Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF. (2000) Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol.* 143 (6): 11-14.
- [65] Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. (2002) The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 123 (4): 1120-1128.
- [66] Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, Keen JN, Bouloux PM, Mikhailidis DP, Bruckdorfer KR, Vanderpump MP, Srai KS. (2003) Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 278: 8877-8880.
- [67] Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. (2005) Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 310 (5750): 996-999.
- [68] Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. (2001) Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 280 (5): R1483-R1487.
- [69] Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. (2004) Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension.* 43 (5): 977-982.
- [70] Nagaya N, Kangawa K. (2003) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept.* 114 (2-3): 71-77.
- [71] Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. (2001) Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine.* 14 (1): 133-135.
- [72] Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. (2005) Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res.* 20 (5): 790-798.
- [73] Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. (2001) Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension.* 37: 936-942.
- [74] Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, Dona F, Netti C, Torsello A, Guidobono F. (2006) Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest.* 29 (11): RC31-RC34.
- [75] Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. (2007) Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology.* 148 (4): 1648-53.
- [76] Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinecz-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. (2005) Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 (8): 4521-4524.
- [77] Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. (2006) Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci.* 26 (43): 11052-11060.

- [78] Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. (2001) 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.* 86 (3): 1169-1174.
- [79] Iseri SO, Sener G, Yuksel M, Contuk G, Cetinel S, Gedik N, Yegen BC. (2005) Ghrelin against alendronate-induced gastric damage in rats. *J Endocrinol.* 187 (3): 399-406.
- [80] Kasimay O, Iseri SO, Barlas A, Bangir D, Yegen C, Arbak S, Yegen BC. (2006) Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res.* 36 (1): 11-19.
- [81] Yilmaz Z, Ilcol YO, Golcu E. (2006) Serum leptin and ghrelin levels in response to methylprednisolone injection in healthy dogs. *Res Vet Sci.* 82 (2): 187-94.
- [82] Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, Mutlu O, Yildirim S, Kangawa K, Minegishi Y, Suzuki H. (2006) The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 286 (1-2): 77-85.
- [83] Tumer C, Bilgin HM, Obay BD, Diken H, Tasdemir E, Sermet A. (2007) Effect of ghrelin administration on phagocytic activity in acute cold-restraint stress exposed rats. *Regul Pept.* 138 (2-3): 113-117.
- [84] Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. (2006) Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology.* 147 (3): 1333-1342.
- [85] Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, Miljic D, Milic N, Glodic J, Dieguez C, Casanueva FF, Kostic V. (2004) Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur J Endocrinol.* 151 (4): 451-455.
- [86] Aydin S. (2007) A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol.* 40 (1): 29-35.
- [87] Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K. (2004) Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem.* 50 (6): 1077-1080.
- [88] Groschl M, Wagner R, Dotsch J, Rascher W, Rauh M. (2002) Preanalytical influences on the measurement of ghrelin. *Clin Chem.* 48 (7): 1114-1116.
- [89] Kilic SS, Aydin S, Kilic N, Erman F, Aydin S, Celik I. (2005) Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 11: 7351-7354.
- [90] Karydis I, Tolis A, Tolis G. (1998) New GH secretagogues and potential usefulness in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 11 (3): 857-862.
- [91] Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. (2006) Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J.* 53 (4): 479-484.
- [92] Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. (2006) Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 40 (3): 191-194.
- [93] Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Capriello V, Spada A, Bardella MT. (2003) Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 98 (11): 2474-2478.
- [94] Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 87 (1): 240-244.
- [95] Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. (2003) Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (1): 109-116.
- [96] Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, Naruo T. (2005) Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 62 (1): 74-78.
- [97] Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, Gasbarrini G. (2005) Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol.* 40 (4): 430-436.
- [98] Poikko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. (2003) Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 52 (10): 2546-2553.
- [99] Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. (2003) Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (8): 3756-3761.
- [100] Ukkola O, Poikko SM, Antero Kesaniemi Y. (2006) Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 38 (4): 274-279.
- [101] Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. (2005) Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 18 (12): 1433-1439.
- [102] Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H. (2003) Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett.* 541 (1-3): 64-68.
- [103] Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, Mutlu O, Yildirim S, Kangawa K, Minegishi Y, Suzuki H. (2006) The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 286 (1-2): 77-85.
- [104] 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.* 65 (6): 295-299.
- [105] Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. (2003) Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (2): 853-857.
- [106] Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. (2002) Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol.* 147 (1): 159-163.
- [107] Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. (2006) Serum Ghrelin Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 16 (12): 1259-1264.
- [108] Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Turkyilmaz C, Bideci A, Akturk A, Okumus N, Unal S, Koc E, Ergenekon E. (2004) Umbilical cord ghrelin concentrations in small-and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol.* 180 (2): 267-271.
- [109] Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K. (2002) Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 277 (7): 5667-5674.
- [110] Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schoffski P, Hecker H, Manns MP, Trautwein C. (2003) Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol.* 38 (4): 447-454.

- [111] Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, Aydin S, Dogru O, Celebi S, Akin O, Guzel SP. (2005) Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotech Histochem.* 80 (3-4): 163-168.
- [112] Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, Suortamo S, Newbold M, Randeve H, Nwokolo CU. (2006) Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 60 (4): 405-9.
- [113] Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. (2006) The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 16 (5-6): 277-289.
- [114] Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. (2002) Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 13 (11): 2748-2752.
- [115] Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, Cinaz P, Soylemezoglu O. (2007) Osteoprotegerin and RANKL Serum Levels and Their Relationship with Serum Ghrelin in Children with Chronic Renal Failure and on Dialysis. *Nephron Clin Pract.* 105 (4): c153-c158.
- [116] Cummings DE. (2006) Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 89 (1): 71-84.
- [117] Atasseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, Yalniz M, Celebi S, Erensoy A, Ustundag B. (2006) The Levels of Ghrelin, Leptin, TNF-alpha, and IL-6 in Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma due to HBV and HDV Infection. *Mediators Inflamm.* (4): 78380.
- [118] Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. (2005) Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology.* 65 (11): 1808-1809.
- [119] Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. (2006) Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure.* 15 (2): 106-111.
- [120] Aydin S. (2006) Increased ghrelin levels in epileptic patients. *Seizure.* 15 (8): 658.
- [121] Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. (2003) Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 22 (2): 251-257.
- [122] Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. (2005) Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 72 (4): 395-401.
- [123] Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E, Vidilisan S, Bas F, Bideci A, Demirel F, Darcan S, Buyukgebiz A, Yildiz M, Berberoglu M, Arslanoglu I, Bundak R. (2007) Effects of Growth Hormone on Growth, Insulin Resistance and Related Hormones (Ghrelin, Leptin and Adiponectin) in Turner Syndrome. *Horm Res.* 68 (1): 1-7.
- [124] Koutkia P, Meininger G, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. (2004) Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 286 (2): E296-303.
- [125] Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, Hibi T. (2006) Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 24 (Suppl 4): 104-110.
- [126] Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. (2005) Enhanced plasma ghrelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol.* 11 (27): 4148-4153.
- [127] Salles N, Menard A, Georges A, Salzman M, de Ledinghen V, de Mascarel A, Emeriau JP, Lamouliatte H, Megraud F. (2006) Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Ghrelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61 (11): 1144-1150.
- [128] Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowls CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K. (2006) Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol.* 41 (10): 954-961.
- [129] Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O, Popovic V, Dieguez C, Casanueva FF. (2001) Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease states. *Endocrine.* 14 (1): 95-99.
- [130] Deghenghi R, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E. (2003) Targeting the ghrelin receptor: orally active GHS and cortistatin analogs. *Endocrine.* 22 (1): 13-18.
- [131] Guney Y, Ozel Turkcu U, Hicsonmez A, Nalca Andrieu M, Kurtman C. (2007) Ghrelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Med Hypotheses.* 68 (3): 538-540.
- [132] Chang L, Ren Y, Liu X, Li WG, Yang J, Geng B, Weintraub NL, Tang C. (2004) Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 43 (2): 165-170.
- [133] Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. (2002) Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 282 (6): G948-G952.