

Ghrelin

Tuncay İLHAN* Hatice ERDOST*

Geliş Tarihi: 30.09.2009
Kabul Tarihi: 07.10.2009

Özet: Ghrelin, öncelikli olarak midedeki endokrin X(A) hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Ghrelin, büyüme hormonunun salınımı, enerji dengesi, besin alımı ve vücut ağırlığının ayarlanmasında görev alır. 28 aminoasitten oluşan moleküler yapısında, 3. aminoasite bir yağ asidinin bağlanıp bağlanmasına göre açillenmiş ya da des-açıl ghrelin olarak adlandırılan 2 formu bulunur. Aktif olan, yağ asidi bağlanmış, açillenmiş formudur. Bu formdaki ghrelin etkisini özellikle kendisine özgü olan büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre bağlanarak gösterir. Ghrelinin, büyük oranda sentezi midede gerçekleşmesine rağmen bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plasenta gibi birçok organda varlığı tespit edilmiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun salınımını uyaran ghrelin başta kemik, kıkırdak, kas olmak üzere vücudun büyüme yeteneğinde olan hemen bütün dokuları üzerinde etkin bir role sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, ghrelin reseptörü, ghrelin sentezi.

Ghrelin

Abstract: Ghrelin is an acylated polypeptide hormone secreted predominantly by endocrine X (A) cells of the stomach. It acts as a regulator for GH release, energy balance, food intake and body weight. Ghrelin is a 28-amino acid peptide with an essential fatty acid modification at 3aa. And according to this modification it termed as 'acyl ghrelin' or 'des-acyl ghrelin'. The biological active one is 'acyl ghrelin'. Ghrelin shows its effects by binding to its special receptor, GH secretagogue receptor (GHS-R). Although primarily expressed in stomach, ghrelin also determined in different tissues such as intestine, heart, kidney, liver, lung, pancreas and placenta. Ghrelin which stimulates the secretion of growth hormone, has an effective role nearly on whole tissues that has a growth ability like bone, cartilage and muscle.

Key Words: Ghrelin, ghrelin receptor, ghrelin synthesis.

Giriş

Ghrelin, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relin" sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir³⁵. Wren ve arkadaşları⁶⁷ tarafından iştah hormonu (appetite hormone) olarak da adlandırılan ghrelin, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları³⁵ fare midesinde tespit etmişlerdir. Temel olarak mide fundusunda endokrin fonksiyona

sahip X(A) hücreleri tarafından üretilen 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormon olup büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligantıdır^{35,57}.

İnsan ve ratlarda gen ekspresyonu ile yapılan incelemelerde, ghrelinin ve reseptörünün bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plasenta, hipofiz bezi, gonadlar ve beyin gibi geniş bir organ yelpazesinde mevcut olduğu gösterilmiştir^{28,36,48}.

* Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü, 16059 Bursa.
e-mail: tilhan@uludag.edu.tr, edost@uludag.edu.tr

Büyüme hormonunun salınımı, enerji dengesi, yiyecek alımı ve vücut ağırlığının ayarlanmasında görev alan ghrelin etkisini büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) tip 1a'ya bağlanarak gösterir³⁵.

Moleküler Yapısı

Memelilerde ghrelin homologları insan, sıçan³⁵, köpek, koyun, domuz, sığır, rhesus maymunu¹ ve farelerde⁵⁷ de tanımlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 Da olan memeli ghrelinleri birbirine tamamen benzer değildir. İnsan ghrelini N-terminal ucundaki 3. aa olan Serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir (Şekil 1). Fare ve sıçan ghrelini de aynı yapıya sahiptir ve insanda olduğu gibi 117 amino asitten oluşur. Ancak birbirlerinden sadece iki amino asit bakımından farklıdır. Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır⁵.

İnsan, rat ve farede, ghrelin geni 5 farklı exon (gen parçası)'dan oluşur. Bu 5 exon'un birleşmesi ile 117 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 13 kDa olan pre-proghrelin molekülü şekillenir. Ghrelin bu yapıda 2'nci ve 3'üncü exon'dan meydana gelir. 23 aminoasitten oluşan 1'nci exon kodlamaya katılmaz ve sonrasında artık kısım olarak ayrılır. Kalan parça artık 94 aminoasite sahiptir ve proghrelin olarak isimlendirilir. Proghrelin molekülü de ayrılmaya uğrar ve sonucunda 28 aminoasitten oluşan ghrelin molekülü ile 66 aminoasitten oluşan C-terminal parçası (C-ghrelin) ortaya çıkar. Son hali ortaya çıkan 28 aminoasitlik ghrelinin, 3'üncü aminoasiti olan Serin'e n-oktanil grubu bir yağ asidi bağlanarak, ghrelinin, büyüme hormonunun da salınımını sağlayan aktif formunu meydana getirir. Bu formu, aktif ya da açıl ghrelin olarak adlandırılır. Yağ asidi bağlanmamış formu ise des-açıl ghrelin olarak isimlendirilir. Organizmada, dolaşımında bulunan ghrelinin sadece yaklaşık % 20'si açıl ghrelindir. Proghrelinden geriye kalan 66 aminoasitlik C-ghrelinden ise, organizmada ghrelinin antagonisti olarak davranan ve G proteine bağlı reseptör (GPR) ailesinden GPR39'a bağlanarak etkisini gösteren 'obestatin' sentezlenir³⁹.

Farklı memeli türlerindeki 28 aminoasitlik ghrelin peptidleri arasında, molekülün

N-terminal ucundaki 10 aminoasit açısından tam bir özdeşlik söz konusudur. Bu özdeşliğin muhtemelen, 3'üncü aminoasitin açılmesi için bir çeşit 'enzimatik ayakizi' olduğu düşü-

nülmektedir. C-terminal ucunda kalan 18 aminoasitlik bölge için ise bu özdeşlikten bahsetmek zordur^{34,37,39}.



Şekil 1.

Ghrelinin moleküler yapısı.

Figure 1.

Ghrelin of molecular structure

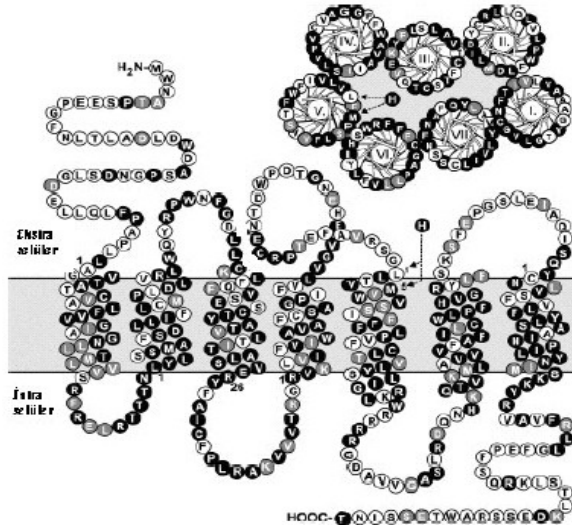
Etki Mekanizması

Ghrelin etkisini GHS-R tip 1a'ya bağlanarak gösterir⁴³. Reseptöre bağlanarak hipotalamustan büyüme hormonu salgılatıcı hormon'un (GHRH) salınımını uyarır. Yapılan çalışmalar ile büyüme hormonu salgılatıcı reseptörlerin iki tip olduğu tespit edilmiştir: Uzun yapılı olan GHS-R tip 1a ve kısa yapılı olan GHS-R tip 1b'dir⁴². GHS-R tip 1a fonksiyonel olarak aktiftir ve sinyal taşıyan tiptir (Şekil 2). Buna karşılık, GHS-R tip 1b transmembran alanları 6 ve 7 den yoksun olduğundan ligand bağlama ve sinyal iletimi kapasitesi yoktur. Ancak GHS-R tip 1b'in de ghrelinin hedef dokular üzerinde etkinliğini göstermesinde, GHS-R tip 1a ile etkileşim içinde olması muhtemeldir⁵⁵.

Ghrelin bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur. 2008 yılına kadar ghrelin molekülünün 3. aa olan Serin'e 8 karbonlu yağ asidinin bağlanıp açılmasını sağlayan enzimin ne olduğu bilinmezliğini korumuştur. Yang J. ve ark.⁶⁸ çalışmalarında, bu enzimi Ghrelin O-Acyltransferase (GOAT) olarak tanımlamışlardır. Yang, 2000 yılında Hoffman'ın³¹ Membrane-Bound O-Acyltransferases (MBOATs) olarak tanımladığı enzim ailesine üye olan GOAT'ın ghrelinin aktif formunu kazanmasında 8 karbonlu yağ asidini bağlayarak önemli bir rol aldığını göstermiştir.

Ghrelin iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterebilmektedir³⁵. Midede sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nükleus'a (ARC) ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek iştahı etkilemektedir. Bunun dışında, periferik olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus

solitaryus yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. Aynı zamanda ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır^{35,51}. Beyinde besin alımını (iştahı) uyaran peptitler melanin konsantr edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir^{50,53}. Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise Nöropeptid Y (NPY) ile birlikte arkuat nukleusta üretilen "agouti-related protein" (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur⁴¹. Agouti-related protein, aguti geninin bir ürünüdür ve normalde melanosit stimüle edici hormon ile birlikte çalışır. Fazla üretildiği durumlarda obezitenin geliştiği ve deri renginin değiştiği gözlenmektedir. NPY, 36 aminoasit uzunluğunda, santral sinir sisteminde besin alımını uyaran, başlıca peptittir¹⁴. Santral olarak uygulanması ile aç veya tok hayvanlarda yiyecek alımı artar ve ısı üretimi azalır. Buna karşın endojen NPY azalması yada immun nötralizasyonu ile yiyecek alımında azalma olur. Bu gibi bulgular NPY'nin veya ghrelinin yeme bozukluklarının tedavisinde kullanılabileceği bildirmektedir¹⁴.



Şekil 2.
Ghrelin reseptörü (GHS-R 1a).
Figure 2.
Receptor of ghrelin (GHS-R 1a).

Ghrelin Sentezi

Bütün omurgalı hayvanlarda ghrelin'in ana sentez yeri midedir³⁴. Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sen-

tezlemektedir. Doku hibridizasyonu ve immunohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur¹⁷. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme^{2,4} ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır^{4,5,29}. Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelin de sentezlenmektedir⁶⁵.

Salgı granüllerinin ultrastrüktürel karakterleri baz alınarak, midenin glanduler mukozasında farklı tiplerde hücreler tanımlanmıştır¹¹. İnsan ve rat midesinde başlıca 7 tip endokrin hücre tanımlanmıştır: enterokromaffin-benzeri (ECL) hücreler, P hücreleri, D hücreleri, enterokromaffin(EC) hücreler, X(A) hücreleri, D1 hücreleri ve granülsüz hücreler⁸. Midedeki X/A hücreleri Davis tarafından²⁰ 1954 yılında keşfedilmiştir. Bu hücrelerin içindeki granüller ise ghrelin'in keşfine kadar gizemini korumuştur. Kojima ve arkadaşları³⁵ tarafından sıçanların midesinden büyüme hormonu salgılatıcı özelliğe sahip ghrelin keşfedildikten sonra, X/A hücrelerinin içlerindeki granüller, moleküler teknikler kullanılarak açıklanmış ve bu hücrelerin ghrelinin sentezinden sorumlu olduğu görülmüştür.

Lateral hipotalamus, arkuat nukleus (ARC), ventromediyal nukleus (VMN), dorsomediyal nukleus (DMN), paraventriküler nukleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün endepimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta ghrelin ekspresyonu yapılmıştır⁴⁴. Ghrelin mRNA'sının böbrekte özellikle glomerulusta bulunduğu bildirilmiştir⁴⁵. Kondrositlerde ghrelin'in sentez ve sekresyonunun olduğu da gösterilmiştir¹⁰. Aynı zamanda tükrüğün serumdan daha fazla hormon içerdiği de rapor edilmiştir⁴.

Reproduktif sistemde ise, insan, rat ve koyunlarda yapılan çalışmalar, ghrelinin ve reseptörünün erkek gonadlarında özellikle Leydig hücrelerinde, Sertoli hücrelerinde ve tubuller içindeki spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerde eksprese edildiğini göstermektedir^{27,43,59}. Dişi gonadlarda ise primordial foliküllerde, sekonder foliküllerde, granuloza hücrelerinde ve korpus luteum'da ghrelinin varlığı tespit edilmiştir⁴³. Fernandez ve arkadaşları²⁵, prepubertal ratlara intracerebroventricular (i.c.v.) olarak verilen ghrelinin LH salınımını belirgin derecede azalttığını, folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Ayrıca doku kültürü çalışmalarında in vitro uygulanan ghrelinin ise her iki gonadotrop hormonun salınımını arttırdığını açıklamışlardır²⁵.

Ghrel'in Etkileri

Ghrelinin keşfinin ardından yapılan çalışmalar, organizmada bir çok sistem üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı etkisi, iştah gıda alımı, karbonhidrat metabolizması, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hücre proliferasyonu ve reproduktif sistem üzerine olan etkileri özellikle üzerinde çalışılan konulardır^{12,22,30,46,47}.

Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun salınımını uyaran ghrel'in hemen hemen her hücre üzerinde direk olmasada dolaylı olarak etkilidir. Somatotrop hormon, somatotropin gibi isimler de verilen büyüme hormonu, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden salgılanır. Başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere vücudun büyüme yeteneğinde olan hemen bütün doku hücrelerine etkilidir. Hücrelerin hem büyümesini hem de mitoz bölünme ile çoğalmasını arttırarak çok sayıda hücrenin gelişimini sağlar. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak, hem de ratlarda yapılan intraserebroventriküler (i.c.v.) ve intraperitoneal (i.p.) çalışmalarda gösterilmiştir^{61,67}. Ghrel'in, GHRH salınımını arttırırken, somatostatin salınımını baskılamaktadır⁵⁶. Somatostatin büyüme hormonunun salınımını inhibe eder⁹. Somatostatinin bu formu hipotalamustan salgılanmaktadır. Ayrıca diğer bir formu da pankreasta Langerhans adacıklarının Delta (D) hücrelerinden salgılanır⁶⁹.

Ghrel'in büyüme hormonu (GH) ile ilişkisi öncelikli olarak araştırılmıştır^{30,56}. GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) vasıtasıyla girer ve intrasellüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) hormon vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intrasellüler Ca⁺² iyonu derişiminin yükselmesiyle GH salınımı uyarılır³⁵.

Ghrel'in, büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doza bağımlı olarak arttırmaktadır^{3,18,35,49}. İnsan ve köpeklere intravenöz olarak verilmesi büyüme hormonu salınımını uyarılmaktadır³⁷. Ghrel'in, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. Bu hormon memelilerin dışındaki, balıklar ve kanatlılar gibi canlılarda da büyüme hormonu salınımını uyarılmaktadır^{32,33,64}. Ghrel'in ve GHRH'nin birlikte verilmesi büyüme hormonu

salınımını arttırmaktadır³⁰. Yani tek tek verilmesine göre birlikte verilmesi büyüme hormonu salınımını daha fazla uyarılmaktadır. Büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus siniri arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Vagus siniri kesildiğinde ya da capsaicin gibi bir madde ile bloke edildiğinde ghrel'in verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir¹⁹.

Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigrada, ventral segmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrel'in reseptörleri bulunmaktadır²¹. İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sisteminde ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir²³. Ghrel'in iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterilmiştir³⁵. Midede sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nukleus'a (ARC) ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşım iştahı etkilemektedir. Bunun dışında, periferal olarak sentezlenen ghrel'in, vagal afferent sinir uçlarını uyarılmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nukleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarılmaktadır. İnsanlarda dolaşımdaki ghrel'in seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır²⁴. Açlık ghrel'in seviyesini arttırmaktadır; gıda alımını takiben 60-120 dk. içinde ise ghrel'in seviyesi düşmektedir⁶³. Ekzojen olarak verilen ghrel'in farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltılmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir⁶³. Ghrelinin enerji depolarının boşalmasını, kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu ve her öğün öncesi kan serum düzeylerindeki seviyesinin artması nedeniyle de iştahı uyardığı bildirilmiştir⁵⁴. Farelerde açlığın ghrel'in salınımını arttırdığı, karbonhidrat alımının ise ghrel'in salınımını azalttığı gösterilmiştir¹⁶. Ghrelinin enerji homeostazı üzerine etkileri, merkezi sinir sisteminde hipotalamusta ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla etkileri sadece periferal dokularda üretildiği yerlerle sınırlı kalmamaktadır⁵¹.

Kardiyovasküler açıdan bakıldığında, kalp ve aortada da ghrelinin mRNA'sı olduğu bildi-

rilmiştir²⁸. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir^{28,36,47}. Ayrıca ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini de ortadan kaldırmaktadır⁴⁷.

Ghrelinin merkezi sinir sistemi aracılığı ile reproduktif sistemin kontrol edilmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Organizmanın gelişiminde ve vücut ağırlığının korunmasında anahtar rol oynayan birçok faktörün (GHRH, leptin, IGF, gibi) testiküler fonksiyonların ayarlanmasında da etkin olduğu gösterilmiştir^{6,13,60}. Ayrıca ghrelin ve onun fonksiyonel reseptörü (GHS-R tipli), rat ve insanda immunreaktif olarak ve gen ekspresyonu sonucunda, reproduktif gelişimin kontrolünde önemli yeri olan hipotalamus bölgesinde bulunmuştur^{15,35,37,41}.

Dişi ratlarda merkezi sinir sistemine intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak uygulanan ghrelin, Luteinizan Hormon (LH) sekresyonunu baskılamıştır^{7,26}. Bir başka çalışmada, erkek prepubertal ratlarda kanda hormon düzeylerine bakıldığında, intravenöz (i.v.) uygulanan ghrelinin LH sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Fernandez ve arkadaşları²⁵, prepubertal ratlara i.c.v. olarak verilen ghrelinin LH salınımını belirgin derecede azalttığını, Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) salınımını ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Ayrıca doku kültürü çalışmalarında in vitro uygulanan ghrelinin her iki gonadotrop hormonun salınımını arttırdığını açıklamışlardır. Bilindiği gibi LH ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden salınarak, erkeklerde de Leydig hücrelerini etkileyerek bu hücrelerde testosteron oluşumunu ve salınımını uyarır⁶⁹. Bu bilgiler ışığında ghrelinin spermatogenesis üzerinde dolaylı ve hipofiz üzerinde de LH salınımının ayarlanması açısından da doğrudan etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ratlarda, Leydig hücrelerinde⁵⁸, insanlarda Leydig ve Sertoli hücrelerinde²⁷, koyunlarda ise bu hücrelere ek olarak özellikle seminifer tubuller içerisindeki germ hücrelerinde⁴³ ghrelin ekspresyonu görülmüştür. Tüm bu çalışmalar, ghrelinin reproduktif sistem üzerinde, özellikle Leydig hücrelerinde ve testosteron sentezinin ayarlanmasında, düzenleyici olarak görev aldığını göstermektedir.

Sonuç

Ghrelin birçok yönüyle özellikle histofizyolojik açıdan hemen hemen her organ

ve sistem üzerinde etkin role sahip görünmektedir. Son 10 yıl içerisinde bulunan ve üzerinde yoğun çalışma yapılan ghrelin hakkında elde edilen bilgiler her geçen gün artmasına karşılık, henüz aydınlatılmayı bekleyen bir çok nokta bulunmaktadır. Özellikle ghrelinin iştah, obezite, sindirim sistemi, reproduktif sistem üzerindeki rolü, organizmadaki etkilerinin tam olarak neler olduğu ve hangi mekanizma ya da mekanizmaları kullandığı, bir yağ asidi tarafından açillenip, aktif formunu kazanmasını sağlayan enzimin (GOAT) bulunması ile ortaya çıkan yeni soru işaretleri, üzerinde araştırılmayı bekleyen konulardır. Hemen her dokuda ekspresyonu yapılan bu gizemli peptid hakkında, yapılan sayısız çalışmalara rağmen, araştırılacak daha çok konunun olduğu aşikardır.

Kaynaklar

1. Angeloni SV., Glynn N., Ambrosini G., Garant MJ., Higley JD., Suomi S., Hansen BC., 2004. Characterization of the rhesus monkey ghrelin gene and factors influencing ghrelin gene expression and fasting plasma levels. *Endocrinology*, 145 (5), 2197-2205.
2. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T., Suda M., Koh T., Natsui K., Toyooka S., Shirakami G., Usui T., Shimatsu A., Doi K., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Nakao K., 2001. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 4753-4758.
3. 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.
4. Aydın S., Halifeoğlu I., Özercan IH., Erman F., Kılıç N., İlhan N., Ozkan Y., Akpolat N., Sert L., Çaylak E., 2005. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*, 26, 647-652.
5. Aydın S., Özkan Y., Çaylak E., Aydın S., 2006. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci.*, 26, 272-283.
6. Baker J., Hardy MP., Zhou J., Bondy C., Lupu F., Bellve AR., Efstratiadis A., 1996. Effects of an igfl gene null mutation on mouse reproduction. *Mol Endocrinol.*, 10, 903-18.
7. Barreiro ML., Tena-Sempere M., 2004. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 226, 1-9.

8. Bordi C., Dadda T., Azzoni C., Ferraro G., 2000. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc. Res. Techn.* 48, 258–271.
9. Broglio F., Van Koetsveld P., Benso A., Gottero C., Prodam F., Papotti M., Muccioli G., Gauna C., Hofland L., Deghenghi R., Arvat E., Van Der Lely AJ., Ghigo E., 2002. Ghrelin Secretion is Inhibited by Either Somatostatin or Cortistatin in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4829-4832.
10. 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.
11. Capella C., Vassallo G., Solcia E., 1971. Light and electron microscopic identification of the histamine-storing argyrophil (ECL) cell in murine stomach and of its equivalent in other mammals. *Cell and Tissue Research*, 118, 68–84.
12. Cassoni P., Papotti M., Ghe C., Catapano F., Sapino A., Graziani A., Deghenghi R., Reissmann T., Ghigo E., Muccioli G., 2001. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 1738-1745.
13. Ciampani T., Fabbri A., Isidori A., Dufau ML., 1992. Growth hormone-releasing hormone is produced by rat Leydig cell in culture and acts as a positive regulator of Leydig cell function. *Endocrinology*, 131, 2785–2792.
14. Clark JT., Karla PS., Crowley WR., Karla SP., 1984. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology*, 115: 427-429.
15. Cowley MA., Smith RG., Diano S., 2003. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37, 649–661.
16. Cummings E., Purnell JQ., Frayo SR., 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714-1719.
17. Date Y., Kojima M., Hosoda H., Sawaguchi A., Mondal MS., Saganuma T., Matsukura S., Kangawa K., Nakazato M., 2000. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141 (11), 4255-4261.
18. 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.
19. Date Y., Murakami N., Toshinai K., Matsukura S., Niiijima 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.
20. Davis Jc., 1954. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. *J Pathol Bacteriol.*, 67 (1), 237-240.
21. De Ambrogi M., Volpe S., Tamanini C., 2003. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit.*, 9, 217-224.
22. Dornonville De La Cour C., Lindstrom E., Norlen P., Hakanson R., 2004. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept.*, 120, 23-32.
23. Druce M., Bloom SR., 2003. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6, 361-367.
24. Dzaja A., Dalal Mac., Himmerich H., Uhr M., Pollmacher T., Schuld A., 2004. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 286, 963-967.
25. Fernandez-Fernandez R., Tena-Sempere M., Aguilar E., Pinilla L., 2004. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neuroscience Letters*, 362, 103–107.
26. Furuta M., Funabashi T., Kimura F., 2001. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 288, 780-785.
27. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 400–409.
28. 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 ghrelin and nsubtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab.*, 87, 2988-2991.
29. Groschl M., Topf HG., Bohlender J., 2005. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.*, 51, 997-1006.
30. Hataya Y., Akamizu T., Takaya K., Kanamoto N., Ariyasu H., Saijo M., Moriyama K., Shimatsu A., Kojima M., Kangawa K., Nakao K., 2001. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing

- hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 552-555.
31. Hoffmann K., 2000. A superfamily of membran-bound O₆-acyltransferases with implications for WNT signaling. *Trends Biochem. Sci.*, 25, 111-112.
 32. Kaiya H., Van Der Geyten S., Kojima M., Hosoda H., Kitajima Y., Matsumoto M., Geelissen S., Darras VM., Kangawa K., 2002. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology*, 143 (9), 3454-3463.
 33. Kaiya H., Kojima M., Hosoda H., Moriyama S., Takahashi A., Kawauchi H., Kangawa K., 2003. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology*, 144 (12), 5215-5226.
 34. Karbonits M, Goldstone AP., 2004. Gueorguiev M., Grossman AB., Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.*, 25, 27-68.
 35. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K., 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656-660.
 36. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H., Kangawa K., 2001. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol. Metab.*, 12, 118-122.
 37. Kojima M., Kangawa K., 2005. Ghrelin: structure and function, *Physiol Rev.*, 85, 495-522.
 38. Kress M., Guthman C., Averbeck B., Reeh PW., 1999. Calsitonin gene related peptid and prostaglandin E 2 but not substance P release induced by antidromic nevre stimulation from rat skin in vitro. *Neuroscience*, 89, 303 – 310.
 39. Litwack G., 2008. Ghrelin, Ed: Gerald Litwack, Vol:77, Elsvier, USA, Pp: 13-25.
 40. Lu D, Willard D, Patel IR, 1994. Aou protein is an antagonist of the melanocyte- stimulating-hormone receptor. *Nature*, 371: 799-802.
 41. Lu S., Guan JL., Wang QP., Uehara K., Yamada S., Goto N., Date Y., Nakazato M., Kojima M., Kangawa K., Shioda S., (2002). Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Letters*, 321, 157-160.
 42. McKee KK., Palyha OC., Feighner SD., Hreniuk DL., Tan CP., Phillips MS., Smith RG., Van der Ploeg LHT., Howard AD., 1997. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Molecular Endocrinology*, 11, 415-423.
 43. Miller DW., Harrison JL., Brown YA., Doyle U., Lindsay A., Adam CL., Lea RG., 2005. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 60-74.
 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. 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.
 46. Morton GJ., Schwartz MW., 2001. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord*, 25, 56-62.
 47. Nagaya N., Kangawa K. 2003. Ghrelin, a novel growth hormonereleasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept.*, 114 (2-3), 71-77.
 48. Papotti M., Ghe C., Cassoni P., Catapano F., Deghanghi R., Ghigo E., Muccioli G., 2000. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral humsan tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 3803-3807.
 49. 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.
 50. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, 1996. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature*, 380, 243-247.
 51. Rindi G., Necchi V., Savio A., Torsello A., Zoli M., Locatelli V., Raimondo F., Cocchi D., Solcia E., 2002. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem. Cell Biol.*, 117, 511-519.
 52. Rindi G., Torsello A., Locatelli V., Solcia E., 2004. Ghrelin Expression and Actions: A Novel Peptide for an Old Cell Type of the Diffuse Endocrine System. *Exp Biol Med.*, 229, 1007-1016.
 53. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feding behavior. *Cell*, 92, 573-585.
 54. Soriano-Guillen L., Barrios V., Campos-Barros A., Argente J., 2004. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.*, 144, 36-42.
 55. Smith RG., Van Der Ploeg LHT., Howard AD., Feighner SD., Cheng K., Hickey GJ., Wyvrat MJ., Fisher MH., Nargund RP., Patchett AA., 1997. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*, 18, 621-645.
 56. Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N., 2000. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85, 4908-4911.
 57. Tanaka M., Hayashida Y., Iguchi T., Nakao N., Nakai N., 2001. Nakashima K., Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence

- of a short noncoding first exon. *Endocrinology*, 142 (8), 3697-3700.
58. Tena-Sempere M., Pinilla L., Gonzalez LC., Dieguez C., Casanueva FF., Aguilar E., 1999. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro, *Journal of Endocrinology*. 161(2), 211-218.
59. Tena-Sempere M., Barriero 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, 717-725.
60. Tena-Sempere M., 2005. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function. *Growth Horm IGF Res.*, 15, 83-88.
61. Tolle V., Zizzari P., Tomasetto C., Rio MC., Epelbaum J., Bluet-Pajot MT., 2001. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*, 73, 54-61.
62. Tschop M., Smiley DL., Heiman ML., 2000. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407, 908-913.
63. Tschop M., Weyer C., Tataranni PA., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman ML., 2001. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50, 707-709.
64. 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.
65. Wierup N., Svensson H., Mulder H., Sundler F., 2002. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.*, 107, 63-69.
66. Wren AM., Small CJ., Ward HL., 2000. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141, 4325-4328.
67. Wren AM., Seal LJ., Cohen Mac., Brynes AE., Frost GS., Murphy KG., Dhillo WS., Ghatei Mac., Bloom SR., 2001. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86 (12), 5992.
68. Yang J, Brown MS., Liang G., Grishin NV., Goldstein JL., 2008. Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell*, 132, 387-396.
69. Yılmaz B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, Birinci basım, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1999. Pp: 294-296.