

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SLEEVE GASTREKTOMİ REZEKSİYON MATERYALLERİNDE
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE GHRELİN EKSPRESYONU
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET GÜNDOĞAN

DANIŞMAN

PROF. DR. NEŞE ÇALLI DEMİRKAN

DENİZLİ - 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SLEEVE GASTREKTOMİ REZEKSİYON MATERYALLERİNDE
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE GHRELİN EKSPRESYONU
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET GÜNDOĞAN

DANIŞMAN

PROF. DR. NEŞE ÇALLI DEMİRKAN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.09.2010 tarih ve 2010TPF018 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2012

Prof. Dr. Neşe Çallı DEMİRKAN danışmanlığında Dr. Mehmet GÜNDOĞAN tarafından yapılan “Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde histopatolojik bulgular ile ghrelin ekspresyonu ilişkisi” başlıklı tez çalışması 03/04/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Nagihan YALÇIN

ÜYE


Prof. Dr. Neşe ÇALLI DEMİRKAN

ÜYE

Doç. Dr. Metin AKBULUT

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

21..10/2012


Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan, Doç. Dr. Metin Akbulut, Doç. Dr. Ferda Bir, Doç. Dr. Nilay Şen Türk'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz personeline teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamam sürecinde beni yönlendiren, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, ayrıca uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan'a teşekkür ederim.

Tezimin cerrahi operasyonlarını yapan Prof. Dr. Koray Tekin'e, biyokimyasal incelemelerini yapan Doç. Dr. Hülya Aybek'e, Genel Cerrahi ve Biyokimya anabilim dalında görevli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim sürecinde de gösterdikleri anlayış ve destekle hep yanımda olan sevgili eşime, canım kızıma ve çok değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet GÜNDOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MİDE EMBRİYOLOJİSİ	2
MİDE ANATOMİSİ	2
MİDE HİSTOLOJİSİ	3
OBEZİTE	6
Tanımı ve sınıflaması	6
Epidemiyoloji	5
Etyoloji	7
Tedavi	11
SLEEVE GASTREKTOMİ	13
GHRELİN	14
Tanım ve Genel Bilgiler	14
Dokulardaki Dağılımı	15
Ghrelinin Endokrin ve Periferik Etkileri	18
Ghrelın Düzeyini Etkileyen Fizyolojik ve Patolojik Durumlar ..	22
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	28
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

KISALTMALAR

AgRP	: Agouti-related peptid
BMI	: Vücut kitle indeksi (body mass index)
DM	: Diabetes mellitus
GH	: Growth hormon
GHS	: Growth hormon salgılatıcı
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı hormon
GHSR	: Growth hormon salgılatıcı reseptör
GOAT	: Ghrelin-O-açıl transferaz
HE	: Hematoksilen Eosin
HT	: Hipertansiyon
HP	: Helicobacter pylori
İBS	: İrritabl bağırsak sendromu
İV	: İntravenöz
LAGB	: Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band
LSG	: Laparoskopik sleeve gastrektomi
MCH	: Melanosit konsantre edici hormon
NPY	: Nöropeptid Y
PAS	: Periodic acit schiff
PWS	: Prader-Willi sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Sleeve gastrektomi materyallerinde histopatolojik bulgular	30
Şekil 2 Ghrelin ekspresyonu	31
Şekil 3 Kromogranin ekspresyonu	33

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Hastaların klinik özellikleri	29
Tablo 2 Obez hastalarda histopatolojik bulgular (1)	29
Tablo 3 Obez hastalarda histopatolojik bulgular (2)	30
Tablo 4 Her iki gruptaki proksimal ve distal korpus ghrelin immünopozitif hücre sayısı ortalama ve standart sapma değerleri	31
Tablo 5 Kadın ve erkeklerde ghrelin immünopozitif hücre sayısı ortalama ve standart sapma değerleri	32
Tablo 6 Her iki grupta plazma ghrelin düzeyleri	32

ÖZET

Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde histopatolojik bulgular ile

ghrelin ekspresyonu ilişkisi

Dr. Mehmet GÜNDOĞAN

Obezite, komplike ve tedavi edilmesi gereken global bir sağlık sorunudur. Temel problem enerji dengesinin, besin alımı ve depolanması lehine bozulmasıdır. Enerji dengesine en çok etki ettiği düşünülen hormonlardan biri ghrelindir. Bununla birlikte morbid obezite ile ghrelin hormonu arasında henüz kesin olarak açıklanmış bir mekanizma yoktur. Plazma ghrelin düzeyi obezlerde düşük, zayıflarda yüksektir. Bu çalışmanın amacı; morbid obezitede midede görülen histopatolojik değişiklikleri saptamak, ghrelin eksprese eden hücreleri ve endokrin hücre dağılımlarını değerlendirmektir. Ayrıca morbid obezite hastalarında ghrelin ekspresyon durumunu yaş, cinsiyet, BMİ, preoperatif serum ghrelin düzeyi, ek hastalık varlığı gibi parametrelerle karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 33 morbid obez hasta ve 8 obez olmayan kontrol hasta dâhil edildi. Sleeve gastrektomi uygulanan 33 vakanın rezeksiyon materyalleri prospektif olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal (ghrelin ve kromogranin) yöntemlerle değerlendirildi ve plazma ghrelin düzeyleri ölçüldü. Çalışmamızda saptanan histopatolojik bulgular: %63,6 oranında interstisyel lenfosit infiltrasyonu, %60,7 oranında lamina propriyada lenfoid folikül hiperplazisi ve %57,6 oranında pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon. Endokrin hücre dağılımını değerlendirmek için yapılan kromogranin immünohistokimyasal incelemesinde; ghrelin-kromogranin immünopozitif hücre dağılımı veya preoperatif plazma ghrelin düzeyi-endokrin hücre hiperplazisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Buna karşılık ghrelin immünopozitif hücre sayısı, midenin proksimal korpus kısmında distal korpusa göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı erkeklere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak cinsiyetin, morbid obezite tedavisinde seçilecek cerrahi prosedürü belirlemede gerçekten önemli bir faktör olabileceğini ispatlayacak yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Morbid obezite, sleeve gastrektomi, ghrelin, histopatoloji

SUMMARY

The relationship between histopathological findings with ghrelin expression in sleeve gastrectomy resection materials

Dr. Mehmet GÜNDOĞAN

Obesity is a complicated global health problem which needs to be treated. The main problem is the corruption of energy balance in favor of nutrient intake and storage. Ghrelin is one of the hormones which are thought to have the greatest impact on energy balance. However, there has not yet been accurately described a mechanism between the morbid obesity and ghrelin hormone. Plasma ghrelin level is low in obese and high in lean people. The aim of this study is to determine histopathological changes in stomach of morbid obesity and to evaluate the ghrelin-expressing cells and the distribution of endocrine cells. Furthermore, this study also aims to compare the ghrelin expression of obese patients with various parameters such as age, gender, BMI, level of preoperative plasma ghrelin and presence of additional diseases.

The study included 33 morbidly obese patients and 8 non-obese control patients. Sleeve gastrectomy resection materials of 33 cases were evaluated with the histopathological and immunohistochemical (ghrelin and chromogranin) techniques and plasma ghrelin levels were measured. Histopathological findings found in this study: interstitial lymphocytic infiltration rate of 63.6%, hyperplasia of lymphoid follicles in the lamina propria in 60.7% and microvesiculation / dilatation of parietal cells in 57.6%. There was no significant correlation found between ghrelin-chromogranin immunopositive cell distribution and preoperative plasma ghrelin levels-endocrine cell hyperplasia in the immunohistochemical examination of chromogranin that has been done to evaluate the distribution of endocrine cells. However, numbers of ghrelin immunopositive cells were significantly higher at proximal corpus compared to those in distal corpus of the stomach. Additionally, the numbers of ghrelin immunopositive cells in gastric mucosa in females are found to be significantly higher compared to males. However, new researches should be done in order to prove that gender can be an important factor in determining the choice of surgical procedure in treatment of morbid obesity.

Key words: Morbid obesity, sleeve gastrectomy, ghrelin, histopathology.

GİRİŞ

Obezite, gelişiminde birçok faktörün rol oynadığı, endokrin, metabolik ve psikolojik açıdan tedavi edilmesi gereken major bir halk sağlığı problemidir (1). Ayrıca diabet (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, steatohepatit ve uyku apne sendromu gibi birçok hastalıkla güçlü derecede ilişkilidir (2,3).

Özellikle beslenme fazlalığı ve fiziksel aktivite azlığı nedeniyle enerji dengesinin yıkım aleyhine bozulması şişmanlamanın ana nedenidir (4). Günümüzde obeziteden yakınan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde birçok aile sedanter bir yaşam stiline sahiptir. Bu yüzden aşırı kiloluluk ve obezite endemik hale gelmektedir (5).

Morbid obezite terimi ise, kişinin hayatını tehdit eden ve yaşamını kısaltan şiddette obeziteyi tanımlar. Morbid obezite gelişiminden sorumlu en önemli faktör, enerji dengesinin besin alımı ve depolanması lehine bozulmasıdır (4). Enerji dengesine en çok etki ettiği düşünülen hormonlardan birisi de ghrelindir.

1999 yılında Japon bilim adamı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ghrelin, temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Açlık ve yemek yemeyi düzenler. Enerji depolanması ve kilo alımında etkilidir. Ayrıca adenohipofizden growth hormon (GH) salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır (6,7).

İştah hormonu olarak da bilinen ghrelin, birçok sistem üzerine etki gösteren, obezite gelişiminde de önemli rolü olduğu düşünülen bir moleküldür. Bununla birlikte morbid obezite ile ghrelin hormonu arasında henüz kesin olarak açıklanmış bir mekanizma yoktur.

Bu çalışmanın amacı; morbid obezitede midede görülen histopatolojik değişiklikleri saptamak, bu hastalarda ghrelin eksprese eden hücreleri ve endokrin hücre dağılımlarını değerlendirmektir. Ayrıca morbid obezite hastalarında sleeve gastrektomi öncesi plazma ghrelin düzeyleri ile sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerindeki ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğu arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu çalışmadan beklediğimiz diğer yararlı sonuçlar; klinik ve histopatolojik parametreler arasındaki olası ilişkiyi saptamak ve morbid obez hastalarının tedavisinde yeni olanaklara ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

MİDE EMBRİYOLOJİSİ

Mide, embriyo gelişiminin 4. haftasında, 7 mm iken, ön barsağın fusiform genişlemesi şeklinde belirir (8,9). İki hafta boyunca ilkel midenin dorsal sınırı, ventral sınırından daha fazla büyür. Böylece midenin büyük ve küçük kurvaturaları oluşur. Mide genişleyip erişkindeki şeklini alırken, uzun eksen etrafında saat yönünde 90 derece döner. Midenin ön-arka eksen etrafında rotasyon yapmasının bir sonucu olarak *dorsal mezogastrium* aşağı istikamette balonlaşır ve *omentum majoru* oluşturur. *Omentum minör* ise *ventral mezogastriumdan* gelişir (8). Mide endodermden gelişir ve mukozanın erken glandüler diferansiyasyonu fetüs boyu 80 mm'ye ulaştığında oluşur. Enzim ve asit üretimi ilk olarak fetal hayatın 4. ayında oluşur. Yenidoğanda mide tamamen gelişmiştir ve erişkininkine benzer (9).

MİDE ANATOMİSİ

Sindirim kanalının en geniş yeri olan mide, özefagus ile duodenum arasında, abdomenin *epigastrium* ve *sol hipogastrium* bölgelerinde yer alır (10,11). Midenin ön ve arka olmak üzere iki yüzü, bu yüzleri birbirinden ayıran büyük ve küçük kurvatur şeklinde iki kenarı vardır. Mide; kardiya, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır. Kardia, gastroözefageal bileşkenin 1–3 cm yakınındaki bölgedir. Fundus, gastroözefageal birleşim düzeyinin yukarısında yer alır, havayla doludur ve diafragma ile komşuluk gösterir (10,11). Korpus midenin en büyük bölümü olup *insisura angularise* kadar uzanır. Distal olarak yer alan pilor; antrum, pilor kanalı ve pilor sfinkteri olmak üzere 3 bölgeye ayrılır (11). Antrum geniş, pilor kanalı ise 1–2 cm uzunluğunda dar bir kanaldır. Pilor sfinkteri ise gerçek bir sfinkter olmayıp düz kastan yapılmıştır.

Mide 5 arter tarafından kanlanır. *Sol gastrik arter* kardiyak bölgeyi besler. *Sağ gastrik arter* küçük kurvaturu; *sağ gastroepiploik arter*, *sol gastroepiploik arter* ve *kısa gastrik arterler* de büyük kurvaturu besler (9).

Mide venleri *v. gastrica dextra*, *v. gastrica sinistra*, *v. gastroepiploica dextra*, *v. gastroepiploica sinistra*, *v. gastrica breves*, *v. pyloricadır*. Bütün bu venler genel olarak aynı isimli arterleri takip ederek *vena portaya* dökülür (12).

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksusdan gelir (9,10).

Tunica mukosadan başlayan lenf damarları, önce *tela submucosada* zengin bir pleksus yapar. Daha sonra *tunica muscularisi* delerek *tunica serosa* altında tekrar bir pleksus yapar. Genellikle venlerin gidişini takip ederek yakın çevredeki lenf gangliyonlarına dökülürler (9).

MİDE HİSTOLOJİSİ

Mide duvarı, tüm sindirim kanalında olduğu gibi 4 genel katmandan oluşur: Mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza.

Mukoza

Mide mukozası üç tabaka içerir: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza.

Yüzey Epiteli

Tüm mide mukozası mukus ve bikarbonat sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir (13,14,15). Mukus, müköz yüzey epitelinin ürünüdür ve mide duvarını gastrik bezlerden salgılanan pepsin ve asidin zararlı etkilerine karşı korur. Bu mukus *periodic acit schiff* (PAS) ile pozitif, *alcian –blue* ile negatif boyanma gösteren nötral müsindir (9). Yüzey epiteli lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Gastrik glandların içerdiği hücre tiplerinde bölgesel farklılıklar vardır;

1. Kardiak ve Pilorik Mukoza

Kardiak ve pilorik zonda foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar (9). Kardiak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücre de içermektedirler. Kardiak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral müsün salgılar.

2. Fundus ve Korpus Mukozası

Mukoza kalınlığının dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir. Mevcut glandlar, kardiak ve pilorik bölgeden farklı olarak kıvrımlı değil, düzdür.

Oksintik mukoza 4 farklı hücre tipi içerir: esas hücreler, pariyetal hücreler, müköz boyun hücreleri, endokrin hücreler (13,15).

1. Esas Hücreler (Zimojen Hücreler)

Glandların bazal bölgesinde bulunur. Bir veya daha fazla küçük nükleol içeren, bazale uzanmış bir nükleusa sahip, soluk mavi-gri sitoplazmalı küboidal hücrelerdir. Hematoksilin Eosin (HE) boyamalarında bazofilik boyanır ve bu boyanma kolay tanınmasını sağlar. Esas hücreler pepsinin inaktif prekürsörü olan pepsinojeni sentezlerler. Pepsinojen midenin asit ortamıyla temasa geçince proteolitik bir enzim olan pepsine dönüşür.

2. Pariyetal (oksintik) Hücreler

İstmik bölgede bulunur. Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, santrale lokalize nükleusa sahip, HE kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, bazal membran boyunca aralıklı olarak dizilen üçgen şekilli hücrelerdir. Hidroklorik asit ve intrinsik faktör sekrete ederler.

3. Müköz Boyun Hücreleri

İstmik bölgede pariyetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bunların HE ile ayırd edilmesi zordur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle sialomüsin üretir. Mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi major fonksiyonlara sahiptirler.

4. Endokrin Hücreler

Mide, hormon üreten hücrelerin geniş bir çeşidini içerir. İnsan ve rat midesinde 7 tip endokrin hücre tanımlanmıştır (16) : enterokromaffin benzeri hücreler, G hücreleri, D hücreleri, enterokromaffin hücreler, X/A benzeri hücreler, D1 hücreleri ve granülsüz hücreler. Fundik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri hücrelerdir. Bunlar histamin ve üroguanilin sekrete eder.

X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur. Fundik mukozada bu hormonları sekrete eden hücreler glandlarda özellikle tabana doğru lokalize olmuştur. Pilorik mukozada ise hemen foveolaların altında boyun bölgesinde en yaygındırlar.

Lamina propriya

Mukoza içerisinde bazal membran altına kondanse olmuş kollajen ve elastik lifler ile iyi organize olmuş bir retikülin şebekesi ile yapısal destek sağlayan alandır (15). Fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Ayrıca lamina propriya kapillerler, arterioller ve nonmyelinize sinir lifleri de içerir (9,13).

Muskularis Mukoza

Mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longitudinal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bantlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur (9,15).

Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propriya arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (9,15).

Muskularis Propriya

Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En içte oblik tabaka, ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (9,15).

Seroza

İnce bir gevşek bağ dokusu tabakasıdır. Kan ve lenf damarları ile yağ dokusundan zengindir. Tek katlı yassı epitel (mezotel) ile örtülüdür.

OBEZİTE

Obezite; endokrin, metabolik ve psikolojik açıdan tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Aynı zamanda beraberinde getirdiği birçok ek hayatı tehdit eden kronik, ilerleyici hastalığa da neden olur (1). Obezite, aslında çevresel, genetik ve endokrinolojik sebepleri olan fizyolojik bir disfonksiyon durumudur (17). Multipl organ spesifik patolojik sonuçlara yol açabilir ve aşırı yağ birikimi ile karakterizedir. Fazla enerji adipo doku olarak depo edilir (3). Obezite ayrıca tip 2 DM, HT, koroner arter hastalığı, steatohepatit ve uyku apne sendromu gibi birçok hastalıkla güçlü derecede ilişkilidir (2,3). Obezite gelecekte en büyük halk sağlığı problemlerinden biri olacak gibi gözükmemektedir.

Tanımı ve sınıflaması

Obezite kısaca, kişinin yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen ideal ağırlığının üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir. Ancak tanımlamada asıl önemli olan vücut yağ doku miktarıdır (18). Sağlıklı, erişkin bireylerde vücuttaki ideal yağ oranı erkeklerde %12-18, kadınlarda %12-24'dür. Morbid obezite terimi ise, kişinin hayatını tehdit eden ve yaşamını kısaltan şiddette obeziteyi tanımlar. Obezitenin değerlendirilmesinde Quetelet yada vücut kitle indeksi (*body mass index*, BMI), bel-kalça çapları oranı, bilgisayarlı tomografi ile vücut yağlarının dağılımının saptanması, deri altı yağ dokusu ölçümü gibi birçok yöntem geliştirilmiştir (1,18). BMI; kişinin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilir. BMI, 1997'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite ölçütü olarak onaylanmıştır (18). Buna göre;

BMI < 18,5 ise düşük ağırlıklı (zayıf)

BMI: 18,5-25 ise normal kilolu

BMI: 25-30 ise fazla ağırlıklı (kilolu)

BMI: 30-40 ise obez

BMI > 40 ise morbid obez olarak sınıflandırılır.

Epidemiyoloji

Obezite gerçekten major bir halk sağlığı problemidir ve obeziteden yakınan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri 'nde fazla kilo

prevalansı %64 olarak bildirilmiştir. Aynı ülkede obezite prevalansı ise %19'dur. İngiltere, Almanya ve Polonya gibi Avrupa ülkelerinde nüfusun %15'inden fazlası obezdir (19). Morbid obezite ise, Avrupa ve Amerika'da popülasyonun % 2-5'ni oluşturmaktadır. WHO'nun epidemiyolojik çalışmaları sonucunda şişmanlığın sıklığı, erkeklerde %10-20, kadınlarda %10-25 olarak tespit edilmiştir (1).

Etyoloji

Alınan enerjinin yağ dokusu içerisinde trigliserit olarak depolanması, normal fizyolojik bir işlemdir. Vücut ağırlığının idamesinde, enerji alımı ve bu enerjinin yakılması arasındaki denge önemlidir. Diyet, egzersiz ve genetik yapı bu dengenin sağlanması üzerine etkilidir ve aralarındaki uyum bozulduğunda kişi kilo almaya baslar. Dengenin yıkım aleyhine bozulması şişmanlamanın ana nedenidir (4). Genetik etkenlerin obezite için hazırlayıcı faktör olduğu gösterilmiştir. Obez anne-babaların çocuklarının obez olma olasılığı %80 iken bu risk normal kilolu anne-babaların çocukları için %15'dir. Hipotalamusta bulunan karmaşık sinir ağı, iştah merkezini uyarmak veya baskılamak veya fiziksel aktiviteyi de kapsayan enerji sarfiyatındaki değişiklikleri şekillendirmek suretiyle, açlık durumunda vücudun metabolik cevabını düzenler. Doyma hissindeki değişiklikler, sadece gıda alımını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda vücut ağırlığının uzun dönemdeki değişikliklerini de düzenler.

Obezite etyolojisini kabaca sınıflayacak olursak; genetik, çevre ve sosyo-ekonomik nedenler, beslenme alışkanlıkları, psikolojik nedenler, endokrin nedenler, sendromlar ve ilaçlar olarak sayılabilir. Bunlara ek olarak enerji dengesini düzenlemeye yardımcı olan çeşitli sitokinler ve obezitenin kaynağı sayılan çeşitli mediyatörler tanımlanmıştır. İştahın ve/veya enerji metabolizmasının belirleyici molekülleri olan bu öğelere daha ayrıntılı bakacak olursak;

1. Enerji Alımını Azaltan Moleküller: Anoreksijenikler

Leptin

Leptin başlıca yağ dokusundan salgılanan bir proteindir. Plazmadaki leptin besin alımını azaltır. Leptin geninin mutasyonları ve leptinin total yetmezliği, şiddetli

obezite ile sonuçlanır. Ancak yapılan çalışmalarda obez kişilerin sadece %5-10'unda leptin düzeylerinin düşük olduğu; leptin ve reseptör geninde mutasyonların oldukça nadir olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obezlerde asıl sorunun leptin yetmezliğinden çok leptin direnci olduğu düşünülmektedir (20). Yağ dokudan kana salgılanan leptin, kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşır. Hipotalamusdaki kendi reseptörlerini etkileyerek nöropeptid Y (NPY) ve *agouti-related peptid* (AgRP) ekspresyonunu engeller. İştahı dolayısıyla besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır, sempatik sistemi aktive ederek enerji harcanmasını artırır, doyumluk hissini sağlar. Böylece pozitif enerji balansının oluşmasını engeller (21). Beslenmenin regülasyonunda ise ghrelin ve leptin arasında negatif korelasyon mevcuttur (22).

α -Melanosit Uyarıcı Hormon

Melanokortin peptid ailesinin üyesidir ve preopiomelanokortin geni üretimi sürecinde oluşur. Melanokortin 4 reseptörü aracılığıyla besin alımını güçlü bir şekilde baskılar (23).

Kokain ve Amfetamin Regulated Transcript

102 amino asidli bir prekürsör protein olarak sentezlenir ve santral yolla uygulanması, besin alımını belirgin olarak azaltır.

Kortikotropin Salıverici Faktör

Enerji dengesinde rol oynayan bir hipotalamik katabolik nöropeptittir ve paraventriküler nükleusa uygulandığında beslenmeyi güçlü olarak baskılar (23).

Serotonin, Dopamin, Histamin, Bombesin, Nörotensin, Nöromedin U, Kolesistokinin, Glukagon, Glukagon benzeri peptid-1, Enterostatin ve Peptid YY3-36 besin alımını baskılayan diğer sitokinlerdir.

2. Enerji Alımını Artıran Moleküller: Oreksijenikler

Ghrelin

1999 yılında Japon bilim adamı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ghrelin, temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda

bir hormondur (6,7). Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılama anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “*appetite hormone*” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır. Ghrelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır. Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitten oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada ghrelin-O-açıl transferaz (GOAT) enzimi ile üçüncü pozisyonundaki Serin’e n-oktanoik asit eklenir ki bu da ghrelinin aktivasyonu için gereklidir. Aynı zamanda bu modifikasyon, ghrelinin reseptörü olan growth hormon salgılatıcı reseptörlere (GHSR) bağlanarak GH salgılatıcı etkinliği için şarttır. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkân sağlamaktadır. Ghrelin reseptörü, 3q26.2’de kodlanmış gendedir. GHSR 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır. GHSR; hipotalamus, kalp, akciğer, pankreas, bağırsak ve adipo dokuda eksprese olur. GHSR’nin bulunmasından sonra, bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin bulunmuştur. Ghrelin memelilerde güçlü oreksijenik ve adipojenik bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden bağımsızdır (22). Ghrelin mideden elde edilen ilk oreksijenik peptittir. Diğer oreksijenik ajanlar sadece santral etkiliyken ghrelin aynı zamanda periferik uygulamayla da oreksijenik ve adipojenik etki gösterir (24). Ghrelinin iştah üzerine etkisinin üç farklı yolla olduğu belirtilmektedir;

1. Ghrelin, midede sentezlenip kan dolaşımı ile arkuat nükleusa ve sonrasında kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek beyne ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir.

2. Periferal sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarıp GHSR ekspresyonunu arttırarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius aracılığıyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3. Hipotalamusta lokal olarak sentezlenen ghrelin, direkt olarak arkuat nükleustaki NPY, AgRP ve diğer hücreleri uyarmaktadır (7). Ghrelin ile bu peptitler up-regülasyona uğrar. Bu nedenle ghrelinin enerji dengesinin uzun dönem regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ghrelin bu peptitleri salgılayan

nöronlar üzerindeki leptin etkisini antagonize eder. Bu yolla ghrelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (25).

Obezlerde ve tip 2 DM'de ghrelin düzeyi düşüktür. Obezlerde plazma ghrelin düzeyinin besin alımı sonrasındaki tipik azalması gösterilememiştir (26). Açlıkta, anoreksia, bulimia nervoza, kaşeksi gibi besin alımının azaldığı durumlarda ghrelin düzeyi yüksektir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, plazma ghrelin düzeyi BMI ile ters orantılıdır, pozitif enerji balansı durumunda down regülasyona, negatif enerji balansı durumunda up regülasyona uğrar. Kilo alımıyla azalan ghrelin düzeyi, gastrik bant ve sleeve gastrektomi gibi cerrahi yaklaşımlarla olan kilo kaybında artar (27). Ghrelinle ilgili daha ayrıntılı bilgiye sonraki sayfalarda yer verilecektir.

Oreksinler

Yunanca iştah anlamına gelen *orexis* kelimesinden adını almaktadır. Oreksin-A ve oreksin-B, son zamanlarda sıçan hipotalamusunda tanımlanan iki peptiddir. 130 aminoasid içeren prekürsör preprooreksinin proteolizi sonucu oluşurlar. Preprooreksin çoğunlukla santral sinir sisteminde, daha az oranda da testis, kalp gibi periferik dokularda tanımlanmıştır (23). Beslenme fizyolojisinde etkin rollerinin olduğu gösterilen oreksinler de anti-obeziter ilaç hedeflerinden biridir. Oreksin A ve Oreksin B'nin farmakodinamik etkileri nispeten benzer olmasına rağmen farmakokinetik profilleri farklıdır. Oreksin A, yüksek lipofilik özelliğinden dolayı beyne hızlı bir şekilde pasif difüzyonla girer. Oreksin B ise nisbeten düşük lipofilik özelliği nedeniyle beyne giremez ve kanda hızla metabolize edilir. Santral sinir sistemi dışında adrenal bez, pankreas ve ince bağırsakta gösterilmiş olan oreksinler iştahın kontrolü dışında kardiyovasküler ve nörohormonal işlevlerin düzenlenmesi, uyku-uyanıklılık döngüsünün modülasyonu, susama, termoregülasyon gibi birçok fizyolojik işleve katılmaktadır (28).

Nöropeptid Y

36 amino asitlik, beyin ve periferik sinir sisteminde yaygın dağılımı olan bir polipeptiddir. Açlık, yoğun ve uzun süreli egzersiz, süt verme ve yüksek enerjili maddelerin kaybı gibi durumlarda bu yolağın uyarılmasıyla iştah artar, enerji harcanması baskılanır ve depolanması artar (23).

Agouti-Related Protein

Farede aşırı sentezi ya da ektopik ekspresyonu obezite ile sonuçlanır. Bu etkisinde, α -melanosit uyarıcı hormonunu antagonize etmesi de kısmen rol oynar.

Melanosit Konsantre Edici Hormon

19 amino asitli siklik bir nöropeptiddir. Açlıkta ve leptin yetmezlikli farelerde up-regulasyona uğradığı gösterilmiştir. Melanosit konsantre edici hormonun (MCH) intra serebroventriküler yolla uygulanması, besin alınımını artırır ve yokluğunda vücut ağırlığı azalır (23).

Adiponektin

Yağ hücrelerinden eksprese olup, salınımı şişmanlıkta ve/veya tip 2 diyabette azalır.

Galanin, Galanin benzeri peptid, Opioid peptidler, Kannabinoidler, Nitrik oksid, Kortikosteroidler, Glikoz, triptofan, l-arjinin yağ asitleri iştahı artırıp beslenmeyi indükleyen diğer moleküllerdir.

Tedavi

Obezite ile birlikte birçok sağlık problemi ortaya çıkmakta ve bu problemler kişinin mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Obeziteye eşlik eden ve erken mortaliteye neden olan hastalıklar (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet gibi) yanında bazı sorunlar hayatı tehdit edici olmamakla birlikte ciddi fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklara neden olur (dejeneratif osteoartrit, reflü özefajit, infertilite gibi). Bu yüzden obezite, tedavi edilmesi gereken bir sağlık sorunudur.

Obezite tedavisi; diyet, egzersiz, davranış modifikasyonu, medikal ve cerrahi tedavi olarak beş ana başlık altında incelenebilir;

1. Diyet

Kilo kaybı amacıyla ilk başvuru olan yöntem diyet uygulamalarıdır. Amaç; kalori alımının vücut gereksiniminin altında tutulmasıdır. Bir başka ifadeyle, bireylerin aldığı enerjiden daha fazlasını harcamalarıdır. Obezite tedavisinde günde 800-1500 kkal alınmasına izin veren düşük kalorili diyetler tavsiye edilmektedir. Bu

yöntem ile 6 ayda vücut ağırlığının %8 kadarının kaybedilmesi sağlanabilmektedir (18).

2. Egzersiz

Enerji tüketimini arttıran temel faktör egzersiz yoluyla fiziksel aktivitenin arttırılmasıdır. Diyetten bağımsız olarak haftada 3-7 kez yapılan egzersizler %2-3 oranında kilo kaybı sağlayabilmektedir.

3. Davranış Tedavisi

Davranış tedavisinde, obeziteye neden olan davranışların belirlenmesi, davranışları kontrol eden uyaranların değiştirilmesi ve yeni davranışların güçlendirilmesi olmak üzere üç ana komponent vardır.

4. Medikal Tedavi

Diyet, egzersiz ve davranış tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi gündeme gelir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar santral ve periferik yol ile enerji alımını azaltarak etki gösterirler.

5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi dışı tedavilerle önemli oranda yarar alınmakla birlikte, özellikle morbid obez kişilerde çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Morbid obezlerde tekrar kilo alma insidansı yaklaşık olarak %95'dir. Günümüzde cerrahi, morbid obezitenin efektif olarak tedavisinde etkisi kanıtlanmış neredeyse tek tedavi metodudur (29).

Morbid obezitede Amerikan Bariatrik Cerrahlar Derneği'ne göre cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

1. BMI >40 kg/m² olmalı,
2. BMI >35 kg/m² ve beraberinde ek sağlık problemleri olmalı, (HT, DM, artrit, uyku apne sendromu gibi)
3. Hastanın yaşı 18-60 arasında olmalı,
4. Diğer tedavi yöntemleri (diyet, egzersiz, ilaç gibi) denenmiş ve başarısız olunmalı,
5. Obezite durumu en az 3 yıldır devam ediyor olmalı,

6. Hormonal hastalıklar bulunmamalı,
7. Alkol ve ilaç bağımlısı olmamalı.

Ancak morbid obezitenin cerrahi tedavisi için önerilen endikasyonlar günümüzde tartışmalı hale gelmiştir. Birçok Avrupa ülkesinde eşlik eden sağlık problemi olma şartı aranmaksızın BMI'nin ameliyat endikasyon kriteri 35 kg/m² olarak kabul edilmiştir.

Morbid obezitenin cerrahi tedavisinin yöntemleri şöyle sıralanabilir:

a. Mide Küçültücü Uygulamalar

Gastrik Balon

Gastrik Band

Sleeve Gastrektomi

Vertikal Band Gastroplasti

b. Emilimi Engelleyici Uygulamalar

Biliopankreatik Diversiyon

c. Kombine Uygulamalar

Gastrik By Pass

d. Diğerleri

Takılabilir Gastrik Uyarıcı

Amerika'da en popüler bariatrik prosedür Roux N-Y gastrik bypass iken Avrupa'da en sık laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB) uygulanmaktadır (30). LAGB ve sleeve gastrektomi, morbid obezite tedavisinde etkinliği kanıtlanmış yeni bariatrik operasyon teknikleridir (31,32). Çalışmamızın konusu itibariyle sleeve gastrektomi uygulamasından daha ayrıntılı bahsetmek faydalı olacaktır.

SLEEVE GASTREKTOMİ

Sleeve gastrektomi ya da tüp mide olarak bilinen ameliyat, obezite ameliyatları arasında nispeten yeni bir yaklaşımdır. Aslında Marceau ve ark. (33) 1993'de bu prosedürü duodenal switch prosedürü ile birlikte, biliopankreatik diversiyonun restriktif komponenti olarak tanımlamışlardır. İngiltere'de ise Magenstrasse ve Mill prosedürünün bir varyantı olarak ortaya çıkmıştır. Midenin solda kalan lateral 2/3'ünün stapler ile çıkarılması ile boyutunun azaltılması ve adeta muz şekline getirilmesinden ibarettir. Bu operasyonla midenin yaklaşık % 60'ı çıkarılmaktadır.

Basitçe mideyi bir keseden, bir tüp haline getirir. Kalan mide kapasitesi yaklaşık olarak 200 ml'dir. Operasyon herhangi bir yönlendirme veya barsaklara ekleme içermediğinden gastrik bypass veya duodenal switch operasyonundan teknik olarak daha kolaydır. Sleeve gastrektomi ameliyatı olan hastalarda besin emiliminde bir problemle karşılaşmaz. Dolayısıyla hastalarda ameliyat sonrasında vitamin ve mineral takviyesi gerekmemektedir. Kilo kaybı miktarı, ilk 1-2 yılda fazla kilonun % 40-60'ı civarındadır.

Sleeve gastrektomi ameliyatı aşırı şişmanlığın tedavisinde tek başına uygulanan bir yöntem olarak tüm obezite ameliyatlarının %2'sini oluşturmaktadır. 2003-2004 yıllarından itibaren tek başına uygulamada artış olmuştur. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası iki mekanizma ile kilo kaybı olduğu düşünülmektedir. Birincisi, mide hacminin küçültülmesi ile mekanik bir kısıtlama ve mide hareketlerinin azaltılmasına bağlı kilo kaybıdır. İkincisi ise ghrelin üretilen fundus bölgesi çıkarıldığından iştah azalmış olur ve kilo kaybı meydana gelir. Ayrıca sleeve gastrektomi sonrası süreçte, iştahın da belirgin olarak azalması, özellikle iştah ile yakından ilgili ghrelin hormonunu ön plana çıkarmaktadır (34).

GHRELİN

Tanım ve Genel Bilgiler

Ghrelin gıda alımı ve kilo alımını uyararak dışında, GH sekresyonu ve hücre proliferasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (25). Ghrelinle ilgili ayrıntılı bilgi vermeden önce ilişkili olduğu moleküllerden kısaca bahsetmek yerinde olacaktır.

Growth hormon salgılatıcılar (GHS) olarak adlandırılan küçük sentetik moleküller, hipofiz bezinden GH salgılanmasını uyarır. Sentetik GHS'ler birçok peptidil ve nonpeptidil molekülü içeren bir ailedir (24). Bu moleküller, ligandı bilinmeyen bir GHSR - G protein çifti aracılığıyla etki gösterirler. GH reseptörünün son yıllarda klonlanması, güçlü şekilde hipotalamik growth hormon salgılatıcı hormondan (GHRH) ayrı olarak, GHSR için var olan bir endojen ligandın varlığını göstermektedir. GHSR; hipotalamus, kalp, akciğer, pankreas, bağırsak ve adipo dokuda eksprese olur. GHSR 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır. 1996

yılında GHSR'nin bulunmasından sonra, bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmıştır.

Midede keşfedilen ghrelin hormonu 28 amino asitten meydana gelen ve N-terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi olan n-oktanoik asidin bağlanması ile oluşur (35). Oktanil grubu ghrelinin aktif olması için gereklidir. Peptidin bu şekildeki açılması (aktivasyonu) kan-beyin bariyerini geçmede, GH salınmasında, GHSR 1a reseptörüne bağlanmada ve diğer endokrin aktiviteleri için gereklidir (24). Bununla birlikte, bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir ve inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Desaçile ghrelin sirkulasyondaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır.

Dokulardaki Dağılımı

Oreksijenik hormon olarak da bilinen ghrelin; insan ve hayvanlarda beslenmeyi stimüle eder. Bitkilerin parankim hücreleri de dâhil olmak üzere pek çok dokudan salgılanır (36). Günümüzde, ghrelin homologlarının balıklarda, kuşlarda ve birçok memelide bulunduğu belirlenmiştir (37). Oksintik bezler, mide korpus ve fundusunun iç yüzeyinde bulunurlar ve mide proksimalinin % 80'ini oluştururlar (38). Ghrelin; insan ve sıçan midesinde, oksintik bezlerde bol miktarda bulunmaktadır. Ghrelin hormonunun ana kaynağı, başlıca mide mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A benzeri hücrelerdir. Bu hücreler, mide fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunur (39). Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır. Oksintik mukozada başlıca dört çeşit endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar enterokromaffin, enterokromaffin benzeri, D (delta), ve X/A benzeri hücrelerdir. Bu hücrelerin dağılımı ise şu şekildedir: % 30 enterokromaffin benzeri hücreler, % 22 delta hücreleri, % 20 X/A benzeri hücreler ve % 7 enterokromaffin hücreler. Enterokromaffin benzeri hücrelerde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, enterokromaffin hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur (40).

Doku hibridizasyonu ve immünohistokimyasal analizler, midenin mukozal tabakasının belirli bölgelerinde ghrelin pozitif hücreler olduğunu ortaya koymuştur (7,37). Ghrelin pozitif hücrelerin de oksintik bezlerdeki endokrin hücrelerin %

20'sini oluşturdıkları tespit edilmiştir. Morfolojik analizler ghrelin pozitif hücrelerin X/A benzeri hücrelerle miktar, lokalizasyon ve ultrastrüktür bakımından ortak özellikleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tüm bu bilgiler de, ghrelinin, X/A benzeri hücreler tarafından üretildiğini desteklemektedir. X/A benzeri hücrelerin fizyolojik fonksiyonları ve hormonal ürünleri henüz tam olarak belirlenememiştir. Ghrelin, sindirim sistemi boyunca duodenum, ileum, çekum ve kolonda da sentezlenir. Ghrelin pozitif bu hücreler arasında immünreaktivite açısından herhangi bir fark gözlenmemiş, ancak intestinal sistemde distale doğru gittikçe ghrelin pozitif hücre sayısının azaldığı saptanmıştır (41).

Midedeki yuvarlak şekilli, küçük, ghrelin pozitif hücreler lümenle bağlantısı olmayan 'kapalı tip' hücre olarak adlandırılmıştır. Bağırsaklarda bunlara ilave olarak, apikal sitoplâzmaları ile lümenle ilişkisi olan üçgen şekilli ikinci bir hücre tipi tespit edilmiş ve bu hücreler de 'açık tip' olarak isimlendirilmiştir. Gastrointestinal sistem boyunca bütün ghrelin pozitif hücreler içerisinde açık tip hücrelerin sayısının mideden kalın bağırsaklara doğru gittikçe arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar iki tip ghrelin hücrelerinin gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinde farklı fizyolojik rollere sahip olabileceğini ve bu bölümlerden ghrelin sekresyonunun farklı uyaranlarla düzenlenebileceğini düşündürmektedir (41).

Ghrelin mide dokusundan başka insanda, hipotalamus, hipofiz, bağırsak, yanak mukozası, özefagus, tiroid, lenf düğümü, akciğer, karaciğer, safra kesesi, pankreas, kalp, dalak, böbrek, testis, prostat, ovaryum, tuba uterina ve plasentada bulunmaktadır. Cerrahi, endoskopi ve otopsi yoluyla elde edilen, insana ait tüm bu doku örneklerinde ghrelin mRNA'sının mevcut olduğu tespit edilmiştir (42).

Birçok endokrin görevi olan ghrelin pankreasın endokrin hücrelerinde de üretilmektedir. İnsan ve sıçan pankreas dokularında ghrelin immünoreaktif hücrelerin, Langerhans adacıklarının periferinde yerleşmiş olduğu belirlenmiştir. GHSR'nin pankreas adacık hücrelerinde tanımlanmış olması endokrin ve parakrin etki ile insülin sekresyonunun ayarlanmasıyla uyumlu ve önemli bir bulgudur. Pankreasla ilgili son yıllarda yapılan fizyolojik deneysel çalışmalar ghrelinin insülin sekresyonunu düzenlediğini göstermiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle beta hücrelerinde zayıf GHSR benzeri aktivite belirlenmiştir. GHSR immünreaktivitesi glukagon benzeri immünoreaktif hücrelerde belirlenmiştir. Üstelik ghrelin ve GHSR

benzeri immünreaktivite çoğunlukla Langerhans adacıklarının periferindeki aynı hücrelerde tespit edilmiştir. Bu bulgular ghrelinin, alfa hücrelerince üretilip salgılandığını ve tekrar alfa hücrelerini otokrin ve parakrin tarzda etkilediğini göstermektedir. Ek olarak, ghrelinin beta hücrelerine de GHSR aracılığıyla etki ederek, insülin sekresyonunu düzenliyor olabileceği düşünülmektedir. Ghrelin ve insülinin, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde daha karmaşık genetik bir mekanizma aracılığıyla da etkili olabileceği belirtilmiştir (43).

Ghrelin proteini ve ghrelin reseptör mRNA'sı hem fetal hem de erişkin akciğer dokusunda bulunur. Akciğer dokusunun endokrin hücrelerinde mevcuttur ve embriyonik dönemden fetal döneme doğru gittikçe azalan oranlarda tespit edilmiştir. Ghrelin ekspresyonuna ağırlıklı olarak akciğer gelişiminin psödoglandüler ve kanaliküler evrelerinde rastlanmıştır (44).

Ghrelin ve GHSR üreme organlarında ve plasentada da tespit edilmiştir. İnsan plasentasında, ilk trimesterde immünohistokimyasal olarak ghrelin genelde sitotrofoblast ve nadir olarakta sinsityotrofoblast hücrelerinde eksprese edilir. Ancak term plasentada immünohistokimyasal olarak ghrelin tespit edilememiştir (45).

Ghrelinin kardiyovasküler sistem üzerine ciddi etkilere sahip olduğu ve reseptörlerinin sol ventrikül, sağ atrium, aorta, koroner arter, safen ven ve pulmoner vende bulunduğu bildirilmektedir (46).

Ghrelin hem siklik hem gebelik ovaryumunda eksprese edilmektedir. Siklik ovaryumun her aşamasında eksprese edilmesine rağmen esas olarak luteal fazda ve korpus luteum hücrelerinde immünreaktivite göstermektedir (47).

Ghrelin ve fonksiyonel reseptörü olan GHSR 1a'nın erişkin insan testisinde eksprese olduğu bildirilmiştir. Ghrelin ve GHSR 1a ekspresyonu disgenetik sertoli hücrelerinde tanımlanmışken germ hücreli tümörlerde (seminom ve embriyonal karsinom) bulunmamıştır (48).

Ghrelin normal dokular dışında neoplastik dokularda da bulunmaktadır. Ghrelin; pankreas endokrin tümörleri, iyi diferansiye leydig hücreli tümörler, nöroendokrin tümörler, tiroid karsinomları, hipofiz adenomları ve akciğer tümörlerinde tanımlanmıştır (49,50). Ghrelinin yaygın doku dağılımının önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Tüm bu bilgiler ghrelinin, endokrin ve endokrin

olmayan dokularda GHSR'nin farklı ve kısmen tanımlanmış alt tipleri yoluyla geniş fizyolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (42).

Ghrelinin Endokrin ve Periferik Etkileri

1. Hormonlar Üzerine Etkileri

Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. Ghrelin, GH salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır (6). Ghrelin ve GHRH'nın birlikte uygulanması GH sekresyonu üzerinde belirgin sinerjik etki ortaya çıkarmaktadır. Yani tek tek verilmesine göre birlikte verilmesi GH salınımını daha da fazla arttırmaktadır. Vagus sinirinin selektif kimyasal veya cerrahi blokajı, periferik ghrelin uygulamasıyla uyarılan GH sekresyonunu azaltır. Bu da mide kökenli ghrelinin vagus yoluyla GH salınımını stimüle ettiğini düşündürmektedir (51).

Ghrelinin ve GHS'lerin hipofizdeki etkisi tamamen GH için spesifik değildir. Aynı zamanda laktotrop ve kortikotrop sekresyonu da etkilerler (24). Ghrelinin sistemik uygulanmasının sağlıklı kişilerde adrenokortikotropik hormon ve kortizol seviyelerini arttırdığı görülmüştür (52).

2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Ghrelin, kardiyovasküler sistem üzerine ciddi etkilere sahiptir. İntra venöz (iv) ghrelin enjeksiyonu, kalp hızını değiştirmeden, ortalama arter basıncını belirgin olarak azaltmakta ve sistemik vasküler direnci azaltarak, kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak outputu artırmaktadır (53). Üç haftalık düzenli ghrelin uygulaması ile sol ventrikül disfonksiyonu iyileşmekte ve plazma GH seviyesi artmaktadır. Kronik kalp yetmezlikli farelerde yapılan çalışma ile ghrelinin, kardiyak remodeling ve kardiyak kaşeksinin gelişmesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

3. Hücre Proliferasyonu Üzerine Etkileri

Ghrelin ve GHS'ler için spesifik bağlanma bölgeleri hem normal hem de neoplastik dokularda mevcuttur. Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir. GHSR'ler, meme dokusu gibi

normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümöral dokularında bulunmuştur. Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, fakat aynı zamanda mide, bağırsak, pankreas, akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği hem immunohistokimyasal hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır (54).

4. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Bağırsak fonksiyonları ve mideye ait düzenlemelerde birçok gastrointestinal hormonun görev yaptığı bilinmektedir. Ghrelin ve diğer gastrointestinal peptitler arasında yakın benzerlikler bulunmaktadır. Hem ghrelin ve motilin, hem de kendi öncül peptitleri olan gastrointestinal motilin reseptör 1a ve GHSR 1a arasında yüksek derecede benzerlik vardır. Ghrelinin iv enjeksiyonu ile gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilite doza bağlı olarak artmaktadır. Ghrelinin gastrik fonksiyonları, nervus vagus üzerinden etkilediği düşünölmektedir (22).

5. Üreme Sistemine Etkileri

Ghrelinin testiküler fonksiyonda, testiküler steroidogenez ve Leydig hücrelerinden testosteron salınımı gibi önemli rolü olduğu gösterilmiştir (48). Ghrelin verilen sıçanların yavrularının daha büyük olmasından dolayı fetal büyümede rolü olabileceği düşünölmektedir (45).

6. İskelet Sistemine Etkileri

Ratlarda ghrelin, osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmakta, apoptozisini ise inhibe etmektedir (55). Dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca büyüme hormonu salgılatıcı peptid- 6 veya analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonunun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir. Ghrelinin ana sentez yeri olan midenin ameliyatla çıkarılması sonucunda ghrelinin sentez ve sekresyonunda açık oluşması ve buna bağlı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir.

7. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghreltin, insülin ve glukoz metabolizmasında da önemli role sahiptir. Ghreltin karbonhidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azaltır. Böylece enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. Ghreltinin GH salınımını arttırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (56). Ghreltinin insülin sekresyonu üzerine etkileri konusundaki çalışmalar çelişkilidir. İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) iv ghreltin uygulanması GH sekresyonundan bağımsız olarak hiperglisemiye neden olmakla birlikte akut olarak insülin salınımını inhibe eder (57). Ghreltin, GH reseptör antagonisti ile birlikte verildiğinde insülin direncini belirgin olarak arttırmaktadır (58).

8. Enerji Metabolizması ve Besin Alımına Etkileri

GHS'ler ve bunların endojen ligandı olan ghreltin enerji metabolizması ve iştahın düzenlenmesinde önemli görevler alan yeni bir hormondur. Şişmanlık ve zayıflık, enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir. Bir diğere deyişle vücut ağırlığı, alınan ve harcanan kalori arasındaki denge tarafından belirlenir. Her ikisi de günlük olarak düzenlenir ve uzun süreli bir temele dayanır. Enerji dengesinin sürdürülmesi ve iştahın düzenlenmesi, karşılıklı olarak etkileşen karışık bir süreçle sağlanmaktadır. Hipotalamus burada anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamustaki beslenme ve doyma merkezleri dışında, hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden ve dolayısıyla beslenme davranışının oluşmasına katkısı olan, ghreltinin de aralarında bulunduğu çok sayıda nöromedyatör tanımlanmıştır. Bunlar arasında iştahı arttıranlar; ghreltin, NPY, AgRP, MCH, galanin, endojen opioid peptidler, glutamat, γ -aminobutirik asit ve oreksinlerdir. İştahı baskılayan ajanlar ise kortikotropin salgılatıcı hormon, nörotensin, melanokortinler, leptin, glukagon, somatostatin ve kolesistokinindir. Bu moleküllerin her biri iştahın ve enerji metabolizmasının belirleyici molekülleridir (23).

Ghreltin memelilerde güçlü oreksijenik ve adipojenik bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden bağımsızdır, çünkü ghreltinin genetik olarak GH eksikliği olan sıçanlara intra serebrovasküler olarak uygulanması gıda alımını stimüle eder (22,59). Ghreltin mideden elde edilen ilk oreksijenik hormondur. Diğere

oreksijenik hormonlardan NPY, AgRP, ve MCH sadece santral etkiliyken ghrelin aynı zamanda periferik uygulamayla da oreksijenik ve adipojenik etki gösterir (24).

Hipotalamik arkuat nükleus, iştahın kontrolünde önemli bir role sahip olup periferik ve santral beslenmenin düzenlenmesinde bütünleştirici bir yapıdır. NPY ve AgRP hipotalamusda sentezlenen oreksijenik peptitlerdir. Arkuat nükleus içinde GHS ve ghrelin reseptörleri, NPY içeren nöronların %94'ünde eksprese edilmiştir. Santral ve sistemik ghrelin uygulaması, arkuat nükleusta NPY ve AgRP mRNA ekspresyonuna neden olur ve bu peptitler up-regülasyona uğrar. Bu nedenle ghrelinin enerji dengesinin uzun dönem regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (60). Anoreksijenik bir hormon olan leptin, arkuat nükleustaki NPY nöronlarını direkt olarak inhibe eder ve iştahı baskılar. Bu nedenle ghrelin ve leptinin iştah üzerine olan zıt etkisi tutarlıdır, çünkü ghrelin arkuat nükleustaki nöronları aktive ederken leptin tarafından bu nöronlar inhibe edilir. Bu yolla ghrelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (25,61).

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesindeki en önemli faktör beslenmedir. Plazma ghrelin seviyeleri açlıkta artar, beslenme ile düşer (62). Ghrelinin devamlı intra serebrovasküler olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artışı uyarak kilo alımına neden olur (22). Yemek yememiz, sinir sistemi dışında hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak doyumluk hissi verir. Yemeklerden önce (açlıkta) mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında yükselir. Bundan dolayı ghrelin yemeyi başlatırken, obestatin iştahı baskılamakta, kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır (63).

İnsan plazma ghrelin seviyesi; BMI, vücut yağ kitlesi, adiposit büyüklüğü, plazma insülin seviyesi, plazma glukoz seviyesi ve plazma leptin seviyesiyle negatif ilişkilidir (64).

Ghrelinin yemek öncesi artışı kişinin besin alımına başlamasına neden olur. Besin alımı ile kana salınan ilk hormon ghrelinidir. Besin alımı ile sekresyonu suprese olur. Bu supresyon gastrik distansiyondan ziyade besin sindirimi ve midenin glukoz ile uyarılmasına duyarlıdır. Yemek sonrası ghrelinin baskılanmasının alınan kaloriyle de ilişkili olduğu saptanmıştır (65). Açlık mide ghrelin ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu ise etkilememektedir (37). Açlık plazma ghrelin düzeyi

yaklaşık olarak 140 ± 14 fmol/ml'dir (66). İnsülinin tersine her yemekten önce ghrelin düzeyi iki katına çıkar ve yemek sonrası bir saat içinde bazal düzeyine iner (67).

Ghrelin Düzeyini Etkileyen Fizyolojik ve Patolojik Durumlar

Cinsiyet

Bazı çalışmalarda, kadınlarda ghrelin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen (68), yapılan çalışmaların çoğunda dolaşımdaki ghrelin düzeylerinde cinsiyete bağlı anlamlı bir fark gösterilememiştir (69).

Yaş

İnsan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalar yaş ile ghrelin seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yaşın ghrelin seviyeleri üzerine etki eden bağımsız bir faktör olup olmadığı ise henüz net değildir (70-72).

Obezite

Obez insanlarda ghrelin düzeyi düşüktür (73). Obezlerde plazma ghrelin düzeyinin besin alımı sonrasındaki tipik azalması gösterilememiştir. Diyete bağlı kilo kaybı da yine dolaşımdaki ghrelin seviyelerini artırır (26). Ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu büyük olasılıkla insülin ile düzenlenmekte olup vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımı ile değişmemektedir (74). Kilo alımıyla düşen ghrelin düzeyi, gastrik bant uygulaması gibi tıbbi yaklaşımlarla olan kilo kaybıyla yükselir (27). En sık rastlanan genetik obezite sendromu olan Prader-Willi sendromunda (PWS) ise ghrelin düzeyi açısından farklılık vardır. Bu kişilerde ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. PWS'deki ghrelin yüksekliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Negatif Enerji Dengesi

Ghrelin seviyesi, kilo ile negatif korelasyon göstermektedir. Düşük kalorili diyetle beslenen bireylerde ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur (26). Açlıkta, anoreksia, bulimia nevroza ve kaşeksi gibi besin alımının azaldığı durumlarda da düzeyi yüksektir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, plazma ghrelin düzeyi BMI ile ters

orantılıdır; pozitif enerji dengesi durumunda down regülyasyona, negatif enerji dengesi durumunda up regülyasyona uğrar (75). Sıçanlarda 48 saat açlık sonrası, açlığın dolaşımdaki ghrelin düzeylerini, mide ghrelin mRNA ve protein ekspresyonu ile hipotalamik GHSR mRNA ekspresyonunu 8 kez arttırdığı gösterilmiştir (76).

Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

Tip 2 diyabetli ve insülin direncine sahip diyabetli hastalarda ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur. Düşük ghrelin düzeyleri olan bu kişilerde yapılan çalışmada yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarının tükrük ghrelin düzeyleri de düşük saptanmış olup, hastalığın seyrini takip etmede önemli bir parametre olabileceği bildirilmiştir (74,77). Düşük ghrelin seviyesi, metabolik sendromun da bir belirteçidir (78). Tip 1 diyabetli çocuklarda ise ghrelin seviyeleri normal saptanmıştır (79). Bununla birlikte zayıf ancak tip 2 diyabeti olan bireylerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmamıştır (65).

Hipertansiyon

Gebelerde ve normal popülasyonda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı ile düşük ghrelin düzeyleri ilişkili bulunmuştur (80). Benzer olarak insanlarda yapılan çalışmalarda ghrelin enjeksiyonunun damarlarda dilatasyona neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (53).

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmde ghrelin düzeyleri düşüktür. Tirotoksik hastalarda ise ghrelin seviyesindeki azalma daha da belirgin olup antitiroid tedavi ile ghrelin düzeyleri normale gelmektedir (81).

GEREÇ VE YÖNTEM

'Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde histopatolojik, immünohistokimyasal bulgular ile ghrelin ekspresyonu ilişkisi' adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 30.06.2010 tarih ve 02 sayılı kurul kararı ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2010-2011 yılları arasında morbid obezite tanısı ile sleeve gastrektomi uygulanan 33 vakanın (24 kadın, 9 erkek) mide rezeksiyon materyalleri prospektif olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Ayrıca doku ghrelin ve kromogranin ekspresyonları ve kan ghrelin düzeyleri açısından hasta grubu ile karşılaştırma yapmak için, obezite dışı nedenlerle parsiyel / total gastrektomi olan 8 hasta (5 erkek, 3 kadın) kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma grubunda yaş, cinsiyet, kilo, boy, BMI, ek hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı) vb. veriler hastaların klinik dosyalarından elde edildi.

KAN GHRELİN DÜZEYİNİN SAPTANMASI

Morbid obezite hastalarından operasyon öncesi kan ghrelin düzeylerini elisa yöntemi ile saptamak üzere EDTA'lı vacutainer tüplere 5 cc venöz kan örnekleri alınarak, 30 dakika içerisinde soğutmalı santrifüjde +4 C' de 4100 devir/dakika'da 7 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri, ependorf kapaklı tüplere alınarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C' de muhafaza edildi. Kan ghrelin düzeyi bu plazmalardan ticari kit (Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, Kod: EK-031-30, Phoenix Pharmaceuticals, INC.) kullanılarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, ürün kataloğunda ayrıntılı olarak tanımlanmış biçimde çalışılarak elisa yöntemi ile ölçüldü.

MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

Ameliyat sonrası Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarına gönderilen sleeve gastrektomi rezeksiyon materyalleri önce mevcut stapler hattı

boyunca açılarak yeterli fiksasyonun sağlanması için oda ısısında (20-25°C) %10'luk formalin içinde 20-24 saat bekletildi. Fikse olmuş materyal üzerinde, standart anatomik lokalizasyonlardan (rezeksiyon materyalinin proksimalinden ve ortasından üçer, distalinden ikişer olmak üzere) her hasta için toplam sekizer örnek alındı. Alınan örnekler doku takip kasetlerine konularak otomatik doku takip cihazına yerleştirildi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ertesi gün bloklanan dokulardan mikrotom cihazı ile lamaların üzerine 2-4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan kesitler HE ile boyandı. HE ile boyanan kesitler dehidratasyon ve şeffaflandırma işlemi sonrasında üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı ve mikroskopik histopatolojik incelemeye hazır hale getirildi.

Rezeksiyon materyalinin proksimal ucu (fundus) ve ortası (proksimal korpus), proksimal; distal ucu ise (distal korpus) distal örnek olmak üzere kodlandı. Proksimal ve distal örnekler de aşağıda belirtilen histopatolojik parametrelerle ayrıntılı olarak değerlendirildi:

1. Lamina propriyadaki lenfoid folikül hiperplazisi
2. İnterstisyel lenfosit infiltrasyonu
3. Konjesyon
4. Mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon
5. Pariyatel hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon
6. Nötrofilik infiltrasyon
7. Mukozada dilate gland yapısı varlığı

Bunlardan, lamina propriyadaki lenfoid folikül hiperplazisi, interstisyel lenfosit infiltrasyonu ve konjesyon parametreleri proksimal ve distal için ayrı ayrı ve şiddeti 0-3 arasında olmak üzere aşağıdaki gibi semikantitatif olarak derecelendirildi:

- (0) yok / normal sınırlarda
- (1) hafif
- (2) orta
- (3) şiddetli

Kalan histopatolojik parametrelerden mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon, pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon, nötrofilik infiltrasyon ve mukozada dilate gland yapısı ile klinik parametrelerden diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi değişkenler de her hasta için “var / yok” şeklinde değerlendirildi.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

HE boyalı kesitlerde yapılan histopatolojik inceleme esnasında, immünohistokimyasal boyamalar için her olgunun proksimal ve distal kodlu örneklerden birer adet olmak üzere ikişer blok seçildi. Seçilen parafin bloklardan Ghrelin ve Kromogranin immünohistokimyasal incelemesi için 3 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Pozitif yüklü Poli-L-lizini lamlara alınan doku örnekleri ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece 56-60⁰C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dâhil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Benchmark/LT, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi. Kesitlere primer antikor olarak ghrelin monoklonal antikoru (retrival EDTA 60 dk, dilüsyon: 1/200 30 dk. inkübasyon, Kod: ab57222, Abcam) ve kromogranin-A monoklonal antikoru (retrival EDTA 60 dk, dilüsyon: 1/800 32 dk. inkübasyon, Klon: LK2H10, Thermo Scientific) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitler yıkandıktan sonra artan oranlarda alkol solüsyonlarından geçirilerek rehidrate edildi. Havada kurutulan kesitler 15 dakika ksilende tutulup entellan ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal olarak boyanan kesitler aşağıdaki yöntemle değerlendirildi.

Ghrelin

Değerlendirme her olguda proksimal ve distal kodlu örnekler için ayrı ayrı yapıldı. Işık mikroskopunda (Olympus BX51) x10 büyütmede, mide mukozasının yüzeyinden lamina muskularis mukozaya kadar mukozayı tam kat içeren en uygun 5 alanda ghrelin immünopozitif hücreler sayıldı. Toplam sayı beşe bölünerek hem proksimal hem de distal bölümler için aritmetik ortalamaları alındı. Ayrıca proksimal

ve distal için elde edilen sayısal veriler de toplanıp ikiye bölünerek her vakada ortalama ghrelin immünopozitif hücre sayısı bulundu.

Kromogranin

Değerlendirme her olguda proksimal ve distal için ayrı ayrı yapıldı. Işık mikroskopunda (Olympus BX51) x10 büyütmede, mide mukozasının yüzeyinden lamina muskularis mukozaya kadar mukozayı tam kat içeren en uygun 2 alanda kromogranin immünopozitif hücreler sayıldı. Toplam sayı ikiye bölünerek hem proksimal hem de distal bölümler için aritmetik ortalamaları alındı. Kromogranin ile sayılamayacak kadar çok boyanma sergileyen vakalar, endokrin hücre hiperplazisi (fokal basit hiperplazi, basit hiperplazi, mikronodüler hiperplazi) açısından ayrıca değerlendirildi. Sonuçta kromogranin immün boyaması yardımıyla yapılan endokrin hücre hiperplazisi değerlendirmesi her vakada beş kategoride olmak üzere aşağıdaki gibi derecelendirildi.

0-199 arası kromogranin immünopozitif hücre: normal sınırlarda (0)

200-300 arası kromogranin immünopozitif hücre: hafif artış (1)

Fokal basit hiperplazi (2)

Basit hiperplazi (3)

Mikronodüler hiperplazi (4)

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (versiyon 10.0) kullanılarak χ^2 (ki kare), T-test, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Elde edilen sonuçlar için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 morbid obez hasta (24 kadın, 9 erkek) ve 8 obez olmayan kontrol hasta (5 erkek, 3 kadın) dâhil edildi. Morbid obez hastaların yaşları ortalama $35,90 \pm 9,53$ yıl (18-60 yaş arasında), preoperatif plazma ghrelin düzeyleri ortalama $67,21 \pm 14,52$ ng/ml (20,2-92,4 ng/ml arasında) idi.

Obez hasta grubunun kiloları ortalama $134,96 \pm 17,86$ kg (106-178 kg arasında), boyları ortalama $165,09 \pm 8,36$ cm (150-185 cm arasında), BMI'leri ise ortalama $49,75 \pm 7,28$ kg/m² (36-68 kg/m² arasında) idi.

Ek hastalık açısından bakıldığında 33 obez hastanın 8'inde (%24,2) hipertansiyon (HT), 9'unda (%27,3) diabetes mellitus (DM), 2'sinde (%6,1) koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi.

Olguların mide rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda 23'ü kronik gastrit (%69,7), 3'ü eroziv gastrit (%9,1), 2'si kronik aktif gastrit (%6,1), 1'i konjesyone mide dokusu (%3) ve 4'ü normal mide dokusu (%12,1) olarak değerlendirildi. Tablo 1'de çalışmada yer alan hastalara ait klinik özellikler, Şekil 1'de ise histopatolojik bulgular özetlenmiştir.

Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde gözlemediğimiz histopatolojik lezyonların dağılımı ise; pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon (%57,6), mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon (%57,6), mukozada dilate gland yapısı (%57,6) ve nötrofilik infiltrasyon (%6,1) şeklindeydi. Bunlara ek olarak orta-şiddetli derecede olmak üzere 20 hastada (%60,7) lamina propriyada lenfoid folikül hiperplazisi, 21 hastada (%63,6) interstisyel lenfosit infiltrasyonu ve 14 hastada da (%42,4) mukozada konjesyon tespit edildi. Gözlemediğimiz bütün bu histopatolojik ve morfolojik bulguların, proksimal ve distal gastrik korpus dağılımı açısından anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Ayrıca obez hasta grubunda değerlendirilen tüm bu histopatolojik bulgu ve parametrelerle diğer klinik ve immünohistokimyasal bulgular ve plazma ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Obez hasta grubunun histopatolojik bulguları ayrıntılı olarak Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri.

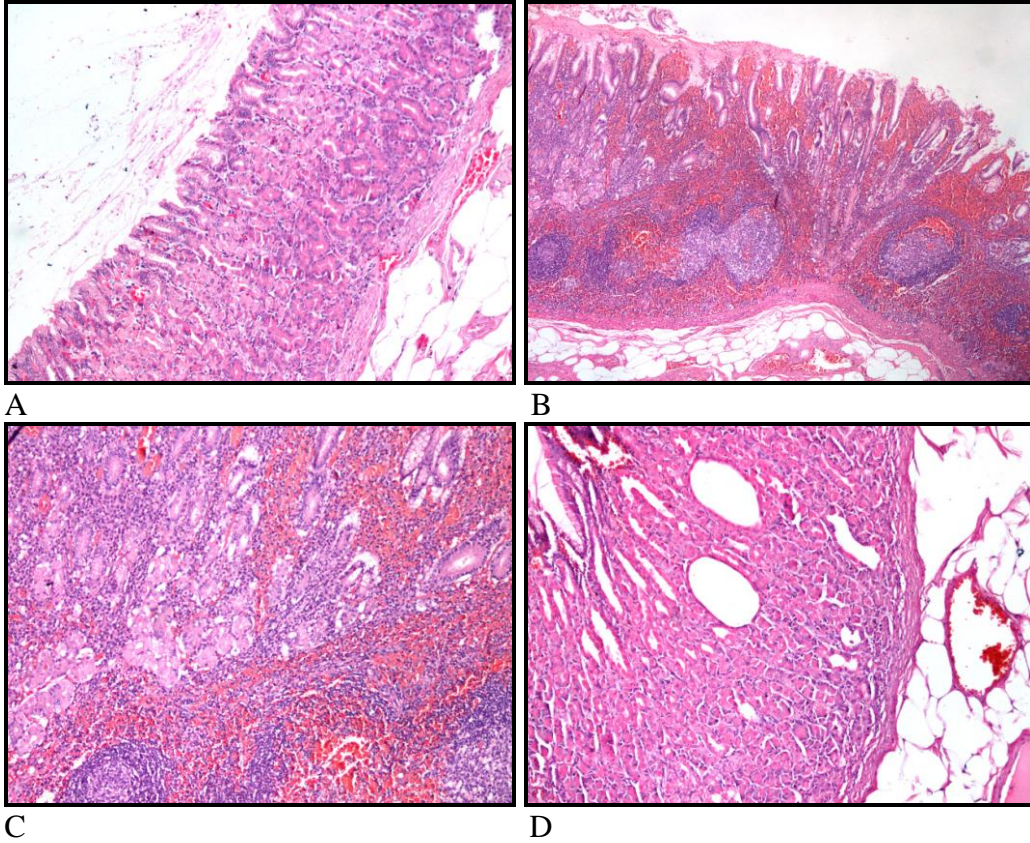
Obez Hasta sayısı	Erkek	9
	Kadın	24
Yaş, ort. ± SD		35,90±9,53 yıl
Kilo, ort. ± SD		134,96±17,86 kg
Boy, ort. ± SD		165,09±8,36 cm
BMI, ort. ± SD		49,75±7,28 kg/m ²
Preoperatif plazma ghrelin düzeyi, ort. ± SD		67,21±14,52 ng/ml
Patolojik Tanı, sayı ve (%)	Kronik gastrit	23 (69,7)
	Eroziv gastrit	3 (9,1)
	Kronik aktif gastrit	2 (6,1)
	Konjesyone mide dokusu	1 (3)
	Normal mide dokusu	4(12,1)
Diabet, sayı ve (%)	Var	9 (27,3)
	Yok	24 (72,7)
Hipertansiyon, sayı ve (%)	Var	8 (24,2)
	Yok	25 (75,8)
Koroner hastalık, sayı ve (%)	Var	2 (6,1)
	Yok	31 (93,9)

Tablo 2: Obez hastalarda histopatolojik bulgular (1).

Histopatolojik Parametre	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon		
Var	19	57,6
Yok	14	42,4
Pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon		
Var	19	57,6
Yok	14	42,4
Nötrofilik infiltrasyon		
Var	2	6,1
Yok	31	93,9
Mukozada dilate gland yapısı		
Var	19	57,6
Yok	14	42,4

Tablo 3: Obez hastalarda histopatolojik bulgular (2).

Histopatolojik Parametre		(0) yok / normal	(1) hafif	(2) orta	(3) şiddetli
Lenfoid folikül hiperplazisi, sayı ve %	Proksimal	3 %9,1	8 %24,2	16 %48,5	6 %18,2
	Distal	6 %18,2	10 %30,3	13 %39,4	4 %12,1
İnterstisyel lenfosit infiltrasyonu, sayı ve %	Proksimal	0 %0	11 %33,3	14 %42,4	8 %24,2
	Distal	1 %3	13 %39,4	12 %36,4	7 %21,2
Konjesyon, sayı ve %	Proksimal	3 %9,1	18 %54,5	10 %30,3	2 %6,1
	Distal	7 %21,2	11 %33,3	8 %24,2	7 %21,2



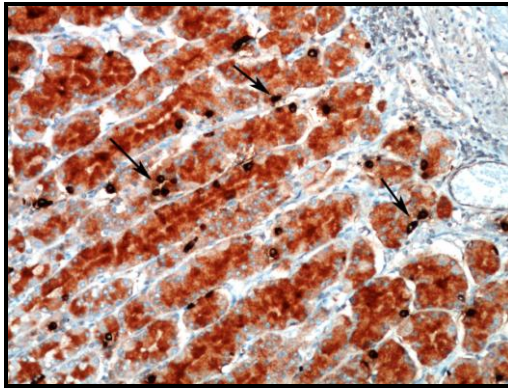
Şekil 1: Sleeve gastrektomi materyallerinde histopatolojik bulgular. **A:** Normal sınırlarda mide korpus duvarı (HE, X100). **B:** Lenfoid hiperplazi ile karakterize kronik gastrit (HE, X100). **C:** Mide bezleri arasında interstisyel lenfosit infiltrasyonu (HE, X200). **D:** Pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon (HE, X100).

Obez hasta grubunda preoperatif plazma ghrelin düzeyinin, yaş ile pozitif ilişkili; ghrelin immünopozitif hücre sayısının ise yaş ile negatif, BMI ile pozitif ilişkili olduğu saptandı. Ancak hem hasta yaşı hem BMI ile plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin immünopozitif hücre sayısı arasındaki ilişki istatistik açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

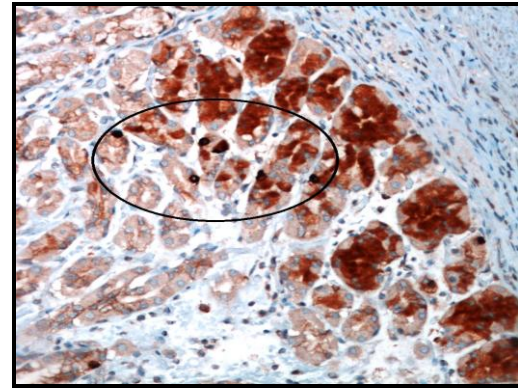
Hasta ve kontrol grubunu içeren genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde (toplam 41 kişi); midenin proksimal korpus kısmında distal korpus kısmına göre anlamlı derecede daha yüksek sayıda ghrelin immünopozitif hücre saptandı (Wilcoxon testi, $p=0,0001$, Tablo 4, Şekil 2).

Tablo 4: Her iki gruptaki proksimal ve distal korpus ghrelin immünopozitif hücre sayısı ortalama ve standart sapma değerleri.

Ghrelin (+) hücre sayısı	Sleeve Gastrektomi (ort. \pm SD)	Kontrol (ort. \pm SD)	p değeri
Proksimal	80,90 \pm 29,59	73 \pm 20,45	0,0001
Distal	54,39 \pm 20,63	50,25 \pm 26,94	



A



B

Şekil 2: Ghrelin ekspresyonu **A:** Mide proksimal korpus mukozasında artmış sayıda ghrelin immünopozitif hücreler (ok ile işaretli, X200). **B:** Distal korpus mukozasında daha az sayıda izlenen ghrelin immünopozitif hücreler (daire içinde, X200).

Hasta ve kontrol grubunu içeren genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde (toplam 41 kişi); kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (73,14 \pm 23,71 ve 54,57 \pm 16,51, Mann-Whitney U testi, $p=0,007$, Tablo 5). Preoperatif plazma ghrelin düzeyi ise iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 5: Kadın ve erkeklerde ghrelin immüno pozitif hücre sayısı ortalama ve standart sapma değerleri.

Ghrelin (+) hücre sayısı	Ort. ± SD	p değeri
Kadın	73,14±23,71	0,007
Erkek	54,57±16,51	

Plazma ghrelin düzeyleri kontrol hasta grubunda; obez hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı (Mann-Whitney U testi, $p=0,030$). Her iki grup için değerler Tablo 6’da gösterilmiştir. Kontrol hasta grubunda ghrelin immüno pozitif hücre sayısı da; obez hasta grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, fark istatistik açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 6: Her iki grupta plazma ghrelin düzeyleri.

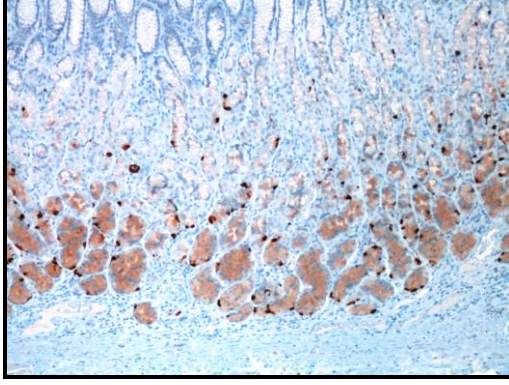
	Sleeve Gastrektomi (ort. ± SD)	Kontrol (ort. ± SD)	p değeri
Plazma Ghrelin Düzeyi (ng/ml)	67,21±14,52	53,1±15,51	0,030

Endokrin hücre dağılımını değerlendirmek amacıyla yapılan kromogranin immünohistokimyasal incelemesi neticesinde 13 hastada (%39,4) hafif artış, 3 hastada (%9,1) fokal basit hiperplazi, 7 hastada (%21,2) basit hiperplazi ve 3 hastada (%9,1) mikronodüler hiperplazi saptandı. 7 hastada (%21,2) ise endokrin hücre yoğunluğu normal sınırlarda kabul edildi (Şekil 3). Bu sonuçlarla, ghrelin-kromogranin immüno pozitif hücre dağılımı veya preoperatif plazma ghrelin düzeyi-endokrin hücre hiperplazisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

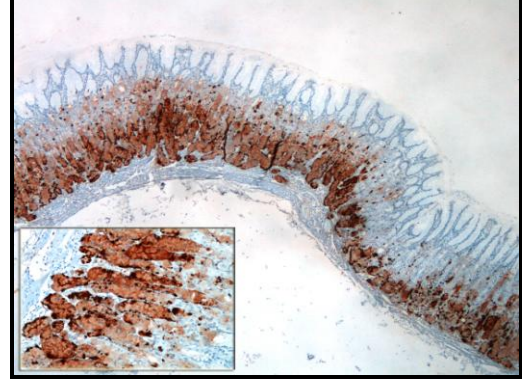
DM’u olan 9 obez hastada ghrelin immüno pozitif hücre sayısı, genel gruba nazaran anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Preoperatif plazma ghrelin düzeyi, DM’u olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistik açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

HT’u olan 8 obez hastada, distal gastrik korpustaki ghrelin immüno pozitif hücre sayısı, proksimal gastrik korpustaki ghrelin immüno pozitif hücre sayısından anlamlı olarak daha düşük saptandı ($42,75±11,7$ ve $72,25±16$, T-test, $p=0,017$). HT’u olan obez hastalarda ghrelin immüno pozitif hücre sayısı, HT’u olmayanlardan daha düşük bulundu ($57,62±11,45$ ve $71,32±25,77$, $p>0,05$). Preoperatif plazma ghrelin

düzeyi, HT'ü olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistik açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).



A



B

Şekil 3: Kromogranin ekspresyonu **A:** Mide mukozasında kromogranin ile pozitif boyanan normal sınırlarda endokrin hücre yoğunluğu (X100). **B:** Artmış sayıda kromogranin pozitif hücrelerin izlendiği mikronodüler endokrin hücre hiperplazisi (X40 ve X200).

TARTIŞMA

Obezite, günümüzde mortalite ve morbidite üzerine etkisi olan, kişinin sosyokültürel yaşamını engelleyen önemli bir sağlık problemidir. Nedeni bilinmeyen ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Uzun zamandan beri tıp dünyasının ilgisini çeken bu hastalığın tedavisi için birçok medikal yöntem denenmiştir, ancak ya başarılı olunamamış ya da verilen kiloların kısa bir süre içinde geri alındığı görülmüştür. Bu sebeplerden dolayı morbid obezitenin tedavisinde 19. yüzyılın başlarından itibaren cerrahi tedavi gündeme gelmiştir. Ancak bir çok cerrahi yöntemde belirgin kilo kaybının yanında hayatı tehdit edebilecek geç komplikasyonlar ortaya çıkmıştır (1,18). Günümüzde morbid obez hastalarda sürekli kilo kaybı için en iyi tedavi yöntemini bariatrik cerrahi sunmaktadır (82).

Morbid obezitenin gelişiminden birçok faktör sorumludur. Ancak en önemlisi enerji dengesinin, besin alımı ve depolanması lehine bozulmasıdır. Dengenin sağlanmasında başta hipotalamus olmak üzere, mide ve gastrointestinal sistemin diğer elemanları, pankreas, yağ doku gibi birçok organ rol almakta ve bu dokular arası iletişimi ise bazı özel peptitler sağlamaktadır. Bu peptitlerin en önemlilerinden biri de ghrelindir.

Ghrelın, iştahı ve bu sayede besin alımını arttıran güçlü oreksijenik bir peptit olup enerji dengesinin sağlanmasına katkıda bulunduğu belirlenen en son hormondur. Midede X/A benzeri hücreler (ghrelın hücreleri), 1954 yılında Davis (83) tarafından keşfedilmiştir. Ancak ghrelının keşfine kadar bu hücrelerin içindeki granüller konusunda yorum yapılamamıştır. Ghrelının hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü (GHSR) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır. Ghrelın reseptörü, 3q26.2'de kodlanmış gende lokalize olup dört egzon ve üç intron içerir. GHSR 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır (84). GHSR'nin bulunmasından sonra, bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelın bulunmuştur.

1999 yılında, kardiyovasküler alanda çalışma yapan japon bilim adamı Masayasu Kojima ve ekibi, GHSR için midede keşfettikleri bir endojen ligandı tanımlamışlar ve onu "ghrelın" olarak adlandırmışlardır. Ghrelın, temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (6). Ghrelın, reseptörü olan GHSR 1a'ya bağlanarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını

arttırır, hipofizden GH salgılanmasına neden olur ve birçok fizyolojik etkisini bu yolla gösterir (6). Ghrelinin organizmada birçok sistem üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Başlıca; karbonhidrat ve enerji metabolizması, pankreatik ekzokrin ve endokrin fonksiyonu, gastrointestinal sistem, yemek yeme, uyku, hücre proliferasyonu ve kardiovasküler sistem üzerine etkileri sıralanabilir.

Ghrelın, somatik gelişim ve enerji metabolizması arasında bir köprü görevi görür. Patofizyolojik durumlarda enerji homeostazisinin ve vücut ağırlığının değiştirilmesinde önemli bir role sahiptir (85).

Ghrelın üreten hücreler en yüksek oranda oksintik gastrik mukozada tam kat lokalize olup, pariyatel hücrelerle topografik olarak korelasyon gösterirler (86). Daha sonraları özellikle gastrointestinal traktusta immünohistokimyasal yöntemlerle ghrelın immünreaktif hücrelerin özellikleri gösterdi ki, Davis tarafından tanımlanan X/A benzeri hücreler, ghrelın üreten hücrelerdir (87). Mukozadaki ghrelın üreten X/A benzeri hücreler yuvarlak, kompakt, yoğun granüller içermektedir (39,41). Bizim çalışmamızda da ghrelın immunopozitif hücreler midenin sadece mukoza tabakasında, lamina propriyadaki gastrik bezlerde görüldü. İmmunopozitif hücreler özellikle gastrik bezlerin bazal kısmında yerleşmiş olup daha az oranlarda bezlerin boyun bölgesinde de saptandı.

Sakata ve ark. immünohistokimyasal yolla gastrointestinal sistemdeki ghrelın üreten hücreleri göstermiştir. Bu çalışmada ghrelın immünopozitif hücreler çoğunlukla midede lokalize olup; duodenum, jejunum, ileum, çekum ve kolonda da daha az oranlarda tespit edilmiştir. İmmünreaktivite gösteren hücreler mukozal tabakada bulunmuştur. Midedeki immünopozitif hücrelerin büyük çoğunluğu gastrik bezlerin taban kısmında, daha seyrek olarak bezlerin boyun bölgesinde izlenmiştir. Gastrointestinal sistemin farklı yerlerindeki ghrelın pozitif hücrelerde immünreaktivite açısından herhangi bir fark tespit etmemişlerdir. Midedeki ghrelın pozitif, yuvarlak şekilli ve küçük hücreleri “kapalı tip” hücre olarak isimlendirmişlerdir. Duodenum, ileum, çekum ve kolonda ise iki farklı tip ghrelın pozitif hücreye rastlamışlardır. Kapalı tip hücrelere ek olarak, lümenle ilişkili olan ve “açık tip” olarak isimlendirilen triangular veya uzamış şekilli hücreleri gözlemişlerdir. Bu iki tip hücre arasında da immün boyanma açısından farklılık tespit etmemişlerdir (41).

Ghrelinin esas olarak mide oksintik mukozasındaki özelleşmiş endokrin hücreler olan X/A benzeri hücrelerde sentezlenir. Konuyla ilgili Stenstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sıçanlarda midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, cerrahi olarak çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonunun % 80 oranında azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, mide rezeksiyonu içermeyen ve mikro gastrik bypass yapılan sıçanlarda ghrelin düzeylerinde düşme saptanmamıştır. Bu olay, ghrelin sentezininin esas kaynağının oksintik mukoza olduğunu göstermektedir. Bu nedenle midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Daha az oranlarda ise hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid, ince ve kalın bağırsaklar, böbrekler, kalp, pankreas, akciğer, plasenta, gonadlar ve meme gibi birçok organda da üretilmektedir (88).

Gastrointestinal sistemin ghrelin derişimi proksimalden distale doğru azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak, toplam 41 hastalık genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde; midenin proksimal korpus kısmında distal korpus kısmına göre anlamlı derecede daha yüksek sayıda ghrelin immünopozitif hücre saptandı.

Literatürde, çalışmamızda olduğu gibi insan gastrik mukozada ghrelin immünreaktif hücrelerin ekspresyonu ile ilgili yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır (39,89,90). Bu çalışmalardan birinde Tanaka-Shintani ve Watanabe, gastrik kanseri olan 30 hastada midenin tümör içermeyen küçük kurvatur bölgesinden örnekler alıp immünohistokimyasal olarak ghrelin ekspresyonunu incelemiştir. Midenin bütün bölümlerinde ghrelin immünreaktif hücrelerin olduğunu, ancak esasen fundik bölgede bulunduğunu saptamışlardır. Ayrıca ghrelin immünreaktif hücre dağılımının pariyetal hücre dağılımı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (86). Bu konuyla ilgili önceki çalışmalarda da, Tanaka-Shintani ve Watanabe'nin çalışması ile uyumlu olarak, ghrelin immünreaktif hücrelerin proksimal oksintik mukozada en yoğun, pilorik bezlerde ise daha seyrek olduğu bildirilmiştir (6,39,41,87,91).

Midede ghrelin immünopozitif hücre dağılımı ve pozitiflik şiddeti ile ilgili yapılan çok sayıda hayvan çalışmasında ise birbirinden farklı sonuç ve bulgular elde edilmiştir.

Li ve ark. yaptıkları çalışmada rat midelerini beş bölüme (kardiya, fundus, büyük kurvatur, küçük kurvatur ve pilor) ayırıp ghrelin protein seviyelerinin ve immüno lokalizasyonunun midenin farklı bölgelerindeki dağılımını incelemişlerdir. Ghrelin immünreaktif hücreler, midenin pars glandularis kısmının büyük ve küçük kurvaturunda yüksek iken, fundus ve pilorda görülmemiştir (92).

Lee ve ark., ratlarda ghrelinin midenin farklı bölgelerindeki immüno lokalizasyonu açısından en yüksek ekspresyonu fundusta bulmuşlardır (93). Katayama ve ark. ise Lee ve ark.'nın tersine ghrelin mRNA'sının baskın olarak rat midesinin distal kısmı ve pilorda eksprese olduğunu belirtmişlerdir (94).

Date ve ark., ghrelin hücrelerinin rat oksintik bezlerinin boyun kısmından bazaline doğru dağılım gösterdiğini ve pilorik bölgede daha seyrek olduğunu bildirmişlerdir (39).

Stengel ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada ise GOAT immünreaktif hücrelerin farelerde esas olarak oksintik mukozanın orta kısmında; ratlarda ise esasen daha distal bezlerde lokalize olduğunu belirtmişlerdir (95). Bu çelişkili bulguları, ghrelin protein ekspresyonunun midedeki lokalizasyon açısından türlere göre farklılık göstermesiyle açıklayabiliriz.

Alt gastrointestinal sistemde lümenle bağlantılı olan "açık" hücreler ve lümenle bağlantısı olmayan "kapalı" hücreler olmak üzere iki tip ghrelin hücresi belirlenmiştir. Midedeki X/A benzeri hücrelerin çoğu "kapalı" (direkt gastrik lümenle ilişkisi olmayan) tip hücredir. Çalışmamızda ghrelin immünopozitif hücreler yuvarlak-oval ya da triangular şekilli, koyu kahverengi-siyah boyanan, "kapalı tip" olarak isimlendirebileceğimiz küçük hücrelerdir.

Obezitenin tedavisi için şimdiye kadar birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle gastrointestinal hormonlar üzerinde durulmuştur. Bu açıdan ghrelin yakın zamanda keşfedilen, büyüme, sindirim fonksiyonu ve enerji dengesinin regülasyonunda önemli rol oynayan, başlıca gastrointestinal sistemden sentezlenen bir hormondur.

Ghrelin, periferik iv yolla uygulandığında güçlü bir şekilde yemek alımını uyandır. Sürekli olarak periferik uygulanması yemek alımının artışına ve sonuçta kilo artışına neden olur. Bu kilo artışı esas olarak yağ kitlesinin artması ve enerji harcamasındaki azalmanın sonucudur (96). Ratlarda gastrik ghrelin mRNA

ekspresyonu yüksek yağlı diyet ile artar (97). İnsanlarda sürekli lipid infüzyonunun, plazma ghrelin seviyelerini etkilemediği belirtilmiştir (98). Diğer yandan protein alımının plazma ghrelin seviyelerini hem arttırdığı (99), hem etkilemediği (100) bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, ekzojen verilen ghrelinin ayrıca, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, insülin ve GH salgılanmasını uyardığını göstermiştir.

SSS'de ghrelin nöronal hücreleri hipotalamik arkuat nükleusta (iştah kontrol merkezi) tanımlanmıştır (6,101). Ghrelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak da gözlemlenmiştir. Örneğin, beynin üçüncü ventrikülüne intra serebroventriküler veya direkt olarak arkuat nükleusa 30 pmol ghrelin enjeksiyonu, ghrelin antikoru tedavisi ile önlenemeyen gıda alımında bir artışa neden olmuştur (36). Bu konuyla ilgili olarak ayrıca ghrelinin, hipotalamik açlık merkezini plazma seviyesinden bağımsız olarak, afferent nervus vagus yoluyla aktive edebileceği hipotezi kurulabilir. Çünkü vagotominin, ghrelinin besin alımını uyarma ve GH salınması yeteneğini inhibe ettiğini gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (102).

Ghrelinin sentez ve sekresyonunun, fizyolojik ve patolojik durumlardaki regülasyonu hala tam olarak bilinmemekte olup tartışmalıdır. Ancak insanlarda, dolaşan ghrelin seviyelerinin enerji kısıtlaması ile artması, besin alımı ile azalması, ghrelin sekresyonunun çoğunlukla metabolik sinyallerle regüle olduğunu gösterir (103). Plazma ghrelin seviyesinin esas düzenleyicisi besin alımı olup; açlıkta seviyesi yükselir ve kişinin besin almasına neden olur, yemekten sonra ise supresyona uğrar ve seviyesi düşer. Oral ya da iv glukoz verilmesi plazma ghrelin seviyesini düşürür (25,104).

Açlık, organizmada metabolik ve yapısal olarak hayati değişikliklere neden olan bir durumdur. Ghrelinin açlık ve açlık sonrası yeniden doyurulmaya yanıtı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sönmez ve Ozan yaptıkları çalışmada sıçanlarda açlık ve açlık sonrası doyurulma sonucu midedeki ghrelin immünreaktif hücrelerin miktarında meydana gelen değişiklikleri araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan sıçanlar altı gruba ayrılmıştır. Grup I; kontrol, Grup II; yedi gün aç bırakılan sıçanlar, Grup III; yedi gün açlıktan sonra bir gün doyurulan, Grup IV; yedi gün açlıktan sonra üç gün doyurulan, Grup V; yedi gün açlıktan sonra beş gün doyurulan, Grup VI; yedi gün açlıktan sonra yedi gün doyurulan sıçanlardan oluşturulmuştur. Sonrasında sıçanların mideleri çıkarılıp bloklandıktan sonra ghrelin immünohistokimyasal

boyaması yapılmıştır. Yapılan incelemede, yedi gün açlık sonrasında midedeki ghrelin immünopozitif hücre sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca açlık sonrası doyurulma ile immünreaktivite gösteren hücre sayısının azalarak kontrole yakın değerlere gerilediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak açlık ve açlık sonrası doyurulmanın mide ghrelin immünreaktivitesi üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (105).

Kim ve ark. yaptıkları çalışmada, 48 saat açlıktan sonra mide ghrelin mRNA seviyesinin arttığını ve yeniden beslenmeyle azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca ghrelin reseptör mRNA seviyesinin aç bırakılan sıçanların hipotalamusunda sekiz kat, hipofizinde ise üç kat fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (76).

Guillermo ve ark., açlık ve açlık sonrası yeniden doyurulmanın ve verilen besin çeşidinin plazma ghrelin seviyesi üzerine etkisini araştırmışlardır. 2-3 gün aç bırakılan sıçanların plazma ghrelin seviyesinin, kontrol grubuna göre önemli düzeyde arttığını tespit etmişlerdir (106).

Yapılan birçok çalışma ile ghrelin ve anoreksijenik bir hormon olan leptin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kilo alımıyla birlikte ghrelin salgılanması down regülasyona uğrayarak azalırken, leptin düzeyi ise artar. Kilo kaybı ile tersi meydana gelmektedir (22). Kamegai ve ark. yaptıkları çalışmada insulin ve leptinin doza bağımlı olarak mideden ghrelin salgılanmasını direkt olarak inhibe ettiğini, glukagonun ise tersine artırdığını göstermişlerdir (107).

Ghrelinin serum seviyeleri açlıkta yüksek, toklukta düşük iken obezler bu davranışı göstermezler (108). Süregelen pozitif enerji dengesine karşı gelişen kompensatuar cevabı temsil edebilecek bir sebeple total açlık ghrelin seviyeleri, zayıf kontrol grubuna göre obezitede düşüktür (104). Obezlerdeki bu down-regülasyona uğramış ghrelin sekresyonunun mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki obezlerde ghrelin düzeyi azalmakla birlikte besin alımı sonrası supresyonu da bozulmuştur. İnsanlarda ghrelin sekresyonu gün içinde belirgin değişiklikler göstermektedir (109).

Plazma ghrelin seviyeleri ile BMI ters ilişki göstermektedir; anoreksiya ve kaşekside ghrelin sekresyonu artmış, obezitede azalmış ve ideal vücut ağırlığında ise normaldir (109). Literatürde obez olmayan sağlıklı bireylerle yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuş olan BMI ve ghrelin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon,

bizim çalışmamızda saptanmamıştır. Bunun nedeni, vaka sayımızın kısıtlı olması ve çalışmamızdaki obez hastalardan kan örneklerinin toplanırken preoperatif dönemde ideal açlık kan ghrelin düzeyinin tam sağlanamama olasılığı olabilir. Ayrıca obezite düzeyinin, BMI ve ghrelin seviyeleri arasındaki negatif korelasyon durumunu ne derece etkilediği konusu da net değildir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama BMI değerinin morbid obezite düzeyinde olmasını da bu sonuca yol açabilecek sebeplerden biri olarak düşünebiliriz.

BMI ve ghrelin sekresyonu arası negatif ilişkiye rağmen şaşırtıcı olarak sadece PWS’de obezite ile ghrelin hipersekresyonu ilişkilidir (109). PWS’li obez hastalar, artmış plazma ghrelin seviyesi ve artmış ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğu gösterirler (75,110).

Soriano-Guillen ve ark. yaptıkları çalışmada obez çocuklarda ghrelin seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığını saptamışlardır. Normalde ghrelin ve BMI arasındaki negatif korelasyonun obez çocuklarda olmadığını tespit etmişlerdir. Obez çocuklarda BMI’nin azalmasına rağmen ghrelin seviyesindeki düşüklüğün devam ettiğini göstermişlerdir. Obez çocuklarda büyüme hormonu seviyesi aynı yaştaki normal çocuklara göre azalmıştır. Bu duruma yol açan sebeplerden biri, obez çocuklardaki düşük ghrelin düzeyleri olabilir. Aynı çalışmada normal kilolu kontrolleri ile karşılaştırıldığında anoreksia nevrosalı hastaların plazma ghrelin düzeyinin yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir. Yükselmiş ghrelin seviyeleri, besin alımındaki ve enerji depolanmasındaki eksikliği dengelemek için gösterilen kompensatuar cevabı temsil etmektedir (111).

Bizim çalışmamızda plazma ghrelin düzeyleri kontrol hasta grubunda, obez hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. Ancak çalışmamıza kontrol grup olarak aldığımız kişiler, tamamen sağlıklı ve BMI’leri normal sınırlar içinde olan bireyler olmayıp, obezite dışı nedenlerle parsiyel ya da total gastrektomi yapılan hastalardır. Bundan dolayı plazma ghrelin düzeyleri açısından yorum yapmanın doğru olmayacağını söyleyebiliriz. Ayrıca obez hasta grubu ve kontrol hasta grubu arasında ghrelin immünopozitif hücrelerde boyanma şiddeti ve ghrelin immünopozitif hücre sayısı açısından anlamlı fark tespit etmedik.

Obezite cerrahisinde, restriktif cerrahinin iki önemli operasyonu laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) ve laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB)

uygulamasıdır. Klinik sonuçların, sleeve gastrektomide daha üstün olması, parsiyel mide rezeksiyonunu ve rezeke edilen kısımdan salınan mediyatörleri gündeme getirmektedir. Sleeve gastrektomi sonrası süreçte, iştahın da belirgin olarak azalması, özellikle iştah ile yakından ilgili ghrelin hormonunu ön plana çıkarmaktadır (34).

Çalışmamıza 33 morbid obez hasta (24 kadın, 9 erkek) ve 8 obez olmayan kontrol hasta (3 kadın, 5 erkek) dâhil edildi. Obez hasta grubunda ek hastalık olarak HT, DM ve koroner arter hastalığına sahip hasta sayısı sırasıyla 8, 9 ve 2 idi. Sleeve gastrektomi uygulanan obez hastaların çoğunluğunu kadın (%72,7) ve genç (ortalama 35,90±9,53 yaş) hastalar oluşturmaktaydı. Kadın/erkek oranı yaklaşık 2,6 olarak saptandı. Morbid obez hastaların BMI'leri ise ortalama 49,75±7,28 kg/m² olarak hesaplandı. Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelemesi sonucunda 23'ü kronik gastrit (%69,7), 3'ü eroziv gastrit (%9,1), 2'si kronik aktif gastrit (%6,1), 1'i konjesyone mide dokusu (%3) ve 4'ü normal mide dokusu (%12,1) olarak değerlendirildi. Çalışmamızda gözlemlediğimiz histopatolojik lezyonlar ise; pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon (%57,6), mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon (%57,6), mukozada dilate gland yapısı (%57,6) ve nötrofilik infiltrasyon (%6,1) şeklindeydi. Ayrıca orta-şiddetli derecede olmak üzere; 20 hastada (%60,7) lenfoid folikül hiperplazisi, 21 hastada (%63,6) interstisyel lenfosit infiltrasyonu ve 14 hastada da (%42,4) mukozada konjesyon saptadık.

Literatürde çalışmamıza benzer özelliklere sahip Vrabie ve ark.'nın (112) yaptıkları bir çalışmada sleeve gastrektomi uygulanan obez hastalardaki temel histopatolojik gastrik lezyonlar araştırılmıştır. 2007-2008 yılları arasında sleeve gastrektomi uygulanan 87 cerrahi girişimden elde edilen mide rezeksiyon materyallerini incelemişlerdir. Çalışmaya 58 kadın (%66), 29 erkek(%34) obez hasta alınmış olup kadın/erkek oranı 2/1 olarak saptanmıştır. Hastaların çoğunluğunu (%39,1) yaşları 31-40 arasında olan genç hastalar oluşturmaktadır. Yapılan mikroskopik inceleme neticesinde en sık görülen histopatolojik lezyonlar; pariyetal hücre hiperplazisi (%63,2), ülserasyonlar (%34,5), lamina propriada lenf nodu hiperplazisi (%33,3), aktif gastrit (%23) ve diğer lezyonlar (%10,3) olarak saptanmıştır. Ek hastalığı olan ve karaciğer biyopsisi yapılan üç hastada da hepatositlerde önemli derecede steatozis tespit edilmiştir.

Literatürde, çalışmamıza benzer materyal ve metotla yapılmış başka bir çalışma bulunmadığı için bulgu ve sonuçlarımızı Vrabie ve ark.'nın çalışmasıyla karşılaştıracak olursak, çalışmamıza dâhil ettiğimiz obez hasta sayısı diğer çalışmaya göre az olmakla birlikte kadın/erkek oranı ve yaş ortalaması açısından benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda vakaların çoğunluğu (%69,7'si) kronik gastrit olarak değerlendirilirken yalnızca 2 vakada belirgin nötrofilik infiltrasyonun görüldüğü aktif gastrit tablosu mevcuttur. Vrabie ve ark.'nın çalışmasında ise aktif gastrit oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi bizim çalışmamızda nötrofilik infiltrasyon, pit apselerinin de eşlik ettiği şiddetli ve baskın olduğu durumlarda aktif gastrit olarak kabul edilmişken, söz konusu çalışmada iskemik reperfüzyon hasarına bağlı nötrofilik infiltrasyon da değerlendirmeye alınmış olabilir. Vrabie ve ark.'nın çalışmasında en sık görülen histopatolojik lezyon, pariyetal hücre hiperplazisi iken, biz çalışmamızda pariyetal hücrelerle ilgili patolojik bulgu olarak mikrovezikülasyon ve dilatasyon saptadık. Bizim olgularımız arasında pariyetal hücrelerde hiperplazi saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda gözlemediğimiz diğer histopatolojik lezyonlar olan mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon ve lamina propriyada lenfoid folikül hiperplazisi, Vrabie ve ark.'nın çalışmasında görüldenden daha yüksek bulunmuştur.

Wang ve Liu, LAGB ve LSG uygulanan obez hastaların klinik verilerinden faydalanarak yaptıkları çalışmada, LSG yapılan hasta grubunun 2 yıllık takiplerinde aşırı kilolarının %60 'ını kaybettiğini saptamışlardır. Ayrıca operasyon sonrası açlık plazma ghrelin konsantrasyonu LAGB grubunda, LSG grubundan önemli derecede yüksek bulunmuş. Sonuç olarak hem LAGB hem LSG uygulamaları hastaların aşırı kilolarını ve yağ kitlesini azaltır. Plazma ghrelin seviyeleri LSG ile down-regüle olurken, LAGB ile up-regülasyona uğrar (113). Hipotalamik GHSR 1a protein ekspresyonu LSG'de yükselmiştir. Bu durum hipotalamus ve sindirim kanalı arasında komplike bir feedback olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, sleeve gastrektomi ghrelin düzeylerini ve bu sayede iştahı azaltarak, obez hastalarda kilo kaybını artırmaktadır (114,115).

Dadan ve ark. yaptıkları çalışmada, obez hastalarda uygulanan popüler cerrahi bariatrik prosedürlerden Roux-Y-Gastrik Bypass ve LAGB ameliyatları öncesi ve sonrasında gastrik X/A benzeri hücrelerin aktivitesini değerlendirmeyi

amaçlamışlardır. Daha düşük plazma ghrelin konsantrasyonunun eşlik ettiği obez hastalarda, kontrol grupla karşılaştırıldığında, gastrik X/A benzeri hücrelerde çok güçlü derecede immünohistokimyasal boyanma gözlemlenmiştir. LAGB prosedürü plazma ghrelin seviyelerinde artışa neden olurken, Roux-Y-Gastrik Bypass prosedürü uygulananlarda ise plazma ghrelin seviyelerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın esas bulgusu olarak, obez hastalarda kontrol gruba göre gastrik X/A benzeri hücrelerin hipoaktivitesi belirtilmiştir. Obezlerde güçlü immünreaktivite ve düşük plazma ghrelin seviyeleri ile konfirme edilen bu hipoaktivite durumunu, pozitif enerji dengesinin bir sonucu olarak insülinin artmış sekresyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (2).

Obezitede olduğu gibi ilginç bir şekilde hipertiroidizm ve ghrelin arasında da benzer bir durum söz konusudur. Bu konuyla ilgili olarak yine Dadan ve ark. yaptıkları çalışmada, intraperitoneal levotiroksin enjekte edilerek hipertiroidizm oluşturulan ratlarda, gastrik ghrelin immünreaktivitesi ve plazma ghrelin konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, hipertiroidizmin, gastrik mukozal ghrelin immünreaktivitesinde artış ve plazma ghrelin düzeyinde ise önemli derecede azalmaya yol açtığını saptamışlardır (85).

Literatürde plazma ghrelin seviyesinin yaş, cinsiyet ve BMI ile ilişkisi konusunda farklı bulgu ve sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda obez hasta grubunda preoperatif plazma ghrelin düzeyinin, yaş ile pozitif ilişkili; ghrelin immünopozitif hücre sayısının ise yaş ile negatif, BMI ile pozitif ilişkili olduğunu saptadık. Ancak hem hasta yaşı hem BMI ile plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin immünopozitif hücre sayısı arasındaki ilişki istatistik açıdan anlamlı değildi. Diğer taraftan preoperatif plazma ghrelin düzeyi ile cinsiyet arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık.

Buna karşılık toplam 41 hastalık genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde; çalışmamızdaki kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Saptadığımız bu durumla ilgili literatürde daha önce yapılmış benzer bir çalışma olmaması nedeniyle, ortaya çıkan bu sonucun önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hem literatürdeki hem çalışmamızdaki obez hastaların çoğunluğunu kadınların oluşturduğunu ve kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif

hücre sayısının erkeklere göre daha yüksek olduğu sonucunu birlikte değerlendirirsek, kilo kaybı konusunda obez kadınların sleeve gastrektomiden erkeklere nazaran daha fazla yarar görebileceği hipotezini çıkarabiliriz. Ancak bunu ispatlayacak yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bizim çalışmamıza benzer olarak Purnell ve ark., geniş bir yaş ve ağırlık aralığına sahip 60 yetişkin erkek ve kadından oluşan bir populasyonda yaptıkları çalışmada, açlık ghrelin seviyesinin yaş ile pozitif ilişkili, BMI ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ghrelin seviyesinin, erkek ve kadınlarda benzer olduğunu ve menopozal durumla değişmediğini saptamışlardır (74).

Zou ve ark., 283 kişinin katıldığı bir çalışmada, plazma ghrelin düzeyinin BMI ile negatif korelasyon gösterdiğini, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerle ise ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (116).

Literatürde ghrelin seviyesinin yaş, cinsiyet ve BMI ile ilişkisi konusunda bunlardan farklı bulgu ve sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Nanjo ve ark., 2005-2007 yılları arasında, 638 kişinin katıldığı bir çalışmada, obezitenin yaygın olmadığı Japon genel popülasyonunda plazma ghrelin seviyesi ile ilişkili faktörleri araştırmışlardır. Elisa yöntemiyle ölçülen plazma ghrelin seviyesinin; yaş, BMI, trigliserit, açlık kan şekeri, insülin ve ürik asit miktarı ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca plazma ghrelin seviyesinin kadınlarda, erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmişler ve sonuç olarak yaş ve cinsiyetin, plazma ghrelin seviyesini BMI'den daha fazla etkilediğini belirtmişlerdir (117).

Wilasco ve ark., yaşları 4ay-10 yaş arası değişen 111 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada, plazma ghrelin seviyesinin yaş ile negatif korelasyon göstererek azaldığını bildirmişlerdir (118).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada, 156 kişilik bir hasta grubunda elisa yöntemiyle kan ghrelin düzeylerini ölçmüşlerdir. Ayrıca her hastadan endoskopik yolla mide korpus ve antrumdan biyopsi alınmıştır. Önceki çalışmalarda olduğu gibi, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunan kan ghrelin düzeylerinin, yaş ve BMI ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca endoskopik biyopsi örneklerinin incelenmesi ile kan ghrelin düzeylerinin, her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı

olmasa da, kronik süperfisyel gastrit tanılı hastalarda, kronik atrofik gastrit tanılı hastalardan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (119).

Chuang ve ark. ise 341 dispeptik hasta ile yaptıkları çalışmada, *helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun eşlik etmediği durumlarda plazma ghrelin düzeylerini erkek ve kadınlarda benzer bulmuşlardır. HP'nin pozitif olduğu hastalarda ise plazma ghrelin düzeyleri, erkeklerde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca sadece erkeklerde, HP enfeksiyonu ve onunla ilişkili akut ve kronik inflamasyon skorları, daha düşük ghrelin seviyeleri ile güçlü derecede ilişkili tespit edilmiştir (120).

Literatürde daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi ghrelin immünreaktif hücreler, yalnızca normal gastrik oksintik mukozada olmayıp, aynı zamanda enterokromaffin benzeri hücre karsinoidlerinin bütün tiplerinde ve enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisinin olduğu mukozal bölgelerde de mevcuttur. Ancak bu durumlarda ghrelin ve kromogranin immünopozitif hücre dağılımı ve ilişkisi tam olarak net değildir.

Çalışmamızda sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde endokrin hücre dağılımını değerlendirmek amacıyla yaptığımız kromogranin immünohistokimyasal incelemesi neticesinde; 13 hastada (%39,4) hafif endokrin hücre artışı, 3 hastada (%9,1) fokal basit hiperplazi, 7 hastada (%21,2) basit hiperplazi ve 3 hastada (%9,1) mikronodüler hiperplazi saptandı. 7 hastada (%21,2) ise endokrin hücre yoğunluğu normal sınırlarda kabul edildi. Bu bulgularla, hem ghrelin ve kromogranin immünopozitif endokrin hücre dağılımı arasında, hem de preoperatif plazma ghrelin düzeyi ve endokrin hücre hiperplazisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan literatürde daha önce yapılan çeşitli çalışmalarla uyumluydu (121,122,123).

Örneğin Alonso ve ark. yaptıkları çalışmada tip A kronik atrofik gastriti olan tip 1 DM'lu hastalarda plazma ghrelin konsantrasyonlarını, ayrıca immünohistokimyasal yolla ghrelin ve kromogranin immünopozitif hücre ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bu hastalarda kan ghrelin konsantrasyonlarının düşmediğini saptamışlardır. Bunun da muhtemel sebebinin hiperplastik gastrik endokrin/enterokromaffin benzeri hücrelerden kaynaklanan ghrelin sentezi olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte gastrik nöroendokrin hücre hiperplazisi odakları olan hastaların sadece yarısında hemen hemen aynı odaklarda ghrelin

immünreaktivitesi tespit etmişlerdir. Ayrıca nöroendokrin hücre hiperplazisinin olup olmaması ile plazma ghrelin konsantrasyonu arasında herhangi bir fark bulamamışlardır (121). Bundan dolayı, ghrelinin bu hastalarda gastrik mukoza atrofisini ya da nöroendokrin hücre hiperplazisini değerlendirmek için iyi bir biyokimyasal belirteç olamayacağını düşünebiliriz.

Corbetta ve ark.'nın çalışmasında, plazma ghrelin konsantrasyonunun, gastro enteropankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda sağlıklı kişilere göre farklılık göstermediği bildirilmiştir (122).

Tsolakis ve ark. yaptıkları çalışmada ghrelin immünreaktif hücrelerin, enterokromaffin benzeri hücre karsinoidlerinin bütün tiplerinde görülürken, kötü diferansiye endokrin karsinomlarda görülmediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca plazma ghrelin seviyelerinin, gastrik endokrin tümörler için klinik bir belirteç olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir (123).

İnsülin pankreastan salgılanan anabolizan bir peptit olup yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etki göstererek depolanmalarını sağlar. Sonuçta kişi kilo alır (124). Serbest yağ asitlerinin ürünü olan açıl koenzim A, insülin reseptör aktivasyonunu engeller. Bu nedenle obezitede artan kilo alımı nedeniyle hücre içinde insüline yanıtızsızlık ortaya çıkar ve sonuçta insülin direnci meydana gelir (125,126). Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde McLaughlin ve ark., ortalama plazma ghrelin konsantrasyonunun, insülin-dirençli obezlerde, insülin-duyarlı obezlerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (127).

BMI ile tip 2 DM riski arası pozitif korelasyon ve obezite ile insülin rezistansı arasındaki ilişki, adipo dokunun fonksiyonlarında değişiklikler, özellikle de serbest yağ asitlerinin artmış salınımı ve adipokin sekresyonundaki anormallikler nedeniyledir (128). Saad ve ark., hiperinsülineminin, plazma ghrelin konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Öglisemik-hiperinsülinemik atak sırasında ve hatta insülin nedeni hipoglisemiden sonra, iv ya da oral glukoz yüklemesiyle ghrelin sekresyonu düşer. İnsüline uzun süre maruz kalmanın, ghrelin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkisi, ghrelin ve insülin seviyesi arasındaki güçlü negatif ilişki ile uyumludur. Fakat yine de insülin ve glukozun, ghrelin sekresyonunda nasıl direkt inhibitör rol oynadığı hala net değildir (129). Yakın zamanda Tong ve ark., ghrelin infüzyonunun, açlık insülin yada glukoz

konsantrasyonunu değiştirmediğini, fakat iv glukoza akut insülin cevabını önemli derecede azalttığını bulmuşlardır (130).

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM, insülin rezistansı ve karaciğer hastalığı gibi hastalıklar için ilişkili risk faktörlerinin kümeleniği bir durumdur. Global bir halk sağlığı problemi haline gelen obezite; metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişimindeki majör risk faktörlerinden birisidir (131). Geçmiş yıllarda yapılan hem temel hem genetik araştırmalar, ghrelin geni ve obezite, metabolik sendrom yada tip 2 DM arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmıştır (132,133).

Bizim çalışmamızda literatürdeki Maksud ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde, DM'u olan 9 obez hastada, proksimal ve distal gastrik korpustaki ve ortalama ghrelin immünopozitif hücre sayısı, DM'u olmayan hastalardan daha düşük bulundu. Ayrıca preoperatif plazma ghrelin düzeyi, DM'u olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistik açıdan anlamlı değildi. Bütün bu bulgular, obezitenin patogeneğinde adaptif bir mekanizma yada bireysel faktörler olarak düşünülebilir. Ayrıca metabolik sendromun eşlik etmesi, ghrelin üreten hücrelerin aktivitesini ve ekspresyonunu azaltması ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Maksud ve ark., yaptıkları çalışmada HP enfeksiyonu olan ve olmayan, morbid obez ve dispeptik nonobez hastalarda gastrik mukozadaki ghrelin üreten hücrelerin yoğunluğunu değerlendirmişlerdir. Metabolik sendromlu (tip 2 DM'u ve insülin rezistansı ile ilişkili olan) morbid obez, kilolu ve zayıf hastalarda ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğu benzerken, metabolik sendromu olmayan morbid obez hastalarda ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğu daha yüksek gözlenmiştir. Ayrıca oksintik mukozadaki ghrelin hücrelerinin sayısı ve plazma ghrelin seviyesi, HP (+) obez ve nonobezlerde önemli derecede düşük bulunmuştur (134,135). Ghrelin immünreaktif hücreler antral mukozada daha seyrek olmasına rağmen obezlerde daha sık bulunmuştur (136).

Ukkola ve ark., 1037 orta yaşlı erkek ve kadının katıldığı bir çalışmada plazma ghrelin seviyesi ve metabolik sendrom ilişkisini araştırmışlardır. Araştırma grubunda metabolik sendrom prevalansı %37,2 olarak bulunmuştur. Metabolik sendromlu kişilerde, ghrelin seviyeleri daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda metabolik anormalliklerin sayısındaki artış ile ghrelin seviyesinin düştüğü gözlenmiştir. Sonuç

olarak düşük plazma ghrelin konsantrasyonunun, metabolik sendromun bir belirteci olabileceğini bildirmişlerdir (78).

Purnell ve ark. yaptıkları çalışmada açlık kan ghrelin seviyesinin, en güçlü olarak insülin seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (74). Pöykkö ve ark., düşük kan ghrelin konsantrasyonunun, tip 2 DM açısından bir risk faktörü olabileceği ile ilgili yaptıkları çalışmada 1040 kişiden kan örneği almışlardır. Sonuçta düşük ghrelin seviyesinin; tip 2 DM, yüksek insülin konsantrasyonu, insülin rezistansı ve artmış kan basıncı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (77).

Shiia ve ark.'nın yaptığı, 28 sağlıklı kontrol, 17 anoreksia nervosa, 11 obez ve 42 tip 2 DM hastasının katıldığı bir çalışmada, plazma ghrelin konsantrasyonu, literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak, normal ağırlıklı sağlıklı kişilere göre, obez hastalarda düşük, anoreksialı hastalarda ise yüksek saptanmıştır. Bunun yanı sıra tip 2 DM hastaları arasında obez hastaların daha düşük, zayıf hastaların ise daha yüksek plazma ghrelin düzeylerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Açlık plazma ghrelin konsantrasyonunun, hem diabetik hem non-diabetik hastalarda, BMI ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (65).

Bideci ve ark.'nın çalışmasında, 27 tip 1 diabet hastası çocuk ve 25 sağlıklı çocukta plazma ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, kontrol grubu ile tip 1 diabetli hasta grubunda, ghrelin düzeylerinin benzer nitelikte ve normal olduğunu bildirmişlerdir (79).

Holdstock ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 22 tip 1 diabetli çocukta yemek alımından önce ve sonra, ghrelin seviyelerinde yemeğe bağlı düşme görülmediği saptanmış, bunun da tip 1 diabette ghrelin sekresyonundaki anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (137).

Ishii ve ark.'nın streptozotosin ile oluşturulmuş diabetik ratlarda yaptıkları bir çalışmada, bu ratların belirgin olarak hiperfajik olduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca diabet grubunda plazma ghrelin konsantrasyonlarının oldukça yüksek olmasına karşılık, mide ghrelin gen ekspresyonunun kontrol grubu ile anlamlı bir farklılığı olmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda yükselmiş plazma ghrelin seviyelerinin, diabetik hiperfajiye yol açabileceği ve bir ghrelin reseptör antagonisti ile kısmen gerileyebileceği belirtilmiştir (138).

Literatürde plazma ghrelin konsantrasyonu ve HT arası ilişki konusunda farklı görüşler ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda preoperatif plazma ghrelin düzeyi, HT'ü olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistik açıdan anlamlı değildi. HT'ü olan 8 obez hastada, distal gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, proksimal gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısından anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca HT'ü olan hastalarda ghrelin immünopozitif hücre sayısı, HT'ü olmayanlardan, istatistik açıdan anlamlı olmasa da, daha düşük bulundu.

Pöykkö ve ark.'nın daha önce bahsedilen çalışmasında, düşük kan ghrelin konsantrasyonunun HT açısından da bir risk faktörü olabileceği, ghrelin seviyesinin sistolik ve diastolik kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Böylece ghrelinin, tip 2 DM etyolojisinde ve kan basıncının düzenlenmesinde rolü olabileceğini savunmuşlardır (77).

Makino ve ark. çalışmalarında, 16 hamile olmayan kadın, 18 normal hamile kadın, 20 hamileliğe bağlı hipertansiyonu olan hasta ve 10 postpartum kadından oluşan bir populasyonda plazma ghrelin konsantrasyonunu araştırmışlardır. Normal hamile kadınlarda, plazma ghrelin konsantrasyonu ve sistemik kan basıncı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Aynı zamanda hamileliğe bağlı hipertansiyonu olan hamile kadınlarda, normal hamile kadınlarla karşılaştırıldığında, ghrelin seviyesi önemli oranda yüksek saptanmıştır. Ek olarak bu hastalarda da plazma ghrelin seviyesi ve sistemik kan basıncı arasında önemli bir negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar ghrelinin, normal hamilelik esnasında ve hamileliğe bağlı hipertansiyon gibi patofizyolojik durumlarda kardiyovasküler sistemin kontrolünde de bazı görevleri olduğunu düşündürmektedir (80).

İyidoğan ve ark.'nın çalışmasında ise, 61 normotansif ve hipertansif kadın, BMI'lerine göre üç farklı gruba ayrılmıştır: 18 sağlıklı (BMI 21.5-27.5 kg/m²), 22 normotansif obez (BMI 30-47 kg/m²) ve 21 hipertansif obez (BMI 30-48 kg/m²). Elisa yöntemiyle kan ghrelin düzeylerine bakılmıştır. Normotansif obez hastalarda, ghrelin seviyeleri kontrol grubuna göre önemli derecede düşük iken, hipertansif obez hastalarda ghrelin seviyeleri yükselmiş olarak saptanmıştır. Ayrıca BMI 35 kg/m²'nin üzerinde olan hastalarda HT varlığına rağmen ghrelin konsantrasyonları

düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, obez kadınlarda ghrelinin, HT ile pozitif ilişkili olduğunu, bu ilişkinin de BMI'deki artışla tersine döndüğünü belirtmişlerdir (139).

Bağırsak fonksiyonları ve mideye ait düzenlemelerde birçok gastrointestinal hormonun görev yaptığı bilinmektedir. Ghrelinin iv enjeksiyonu ile gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilite doza bağlı olarak artmaktadır (22,140). Date ve ark., ghrelinin, vagal sistemi aktive ederek gastrik asit sekresyonunun santral regülasyonunda görevli olduğunu göstermişlerdir (141).

Fonksiyonel dispepside ghrelin düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (142). Bazı araştırmacılar, HP enfeksiyonlarında ghrelin seviyelerinin arttığını (143), bazıları ise azaldığını belirtmişlerdir (144). HP eradikasyonu ile bir grup hastada ghrelin miktarı artarken bir grup hastada ise düşmüştür (145). Ghrelin, irritabl bağırsak sendromu (146), çöliak hastalığı (147-149) ve atrofik gastrit (150-152) gibi farklı gastrointestinal hastalıklarda da anormal olarak rapor edilmiştir. Çölyak hastalığında yüksek seviyelerdeki ghrelinin plazma seviyesi, gluten kısıtlamasına gidildiğinde düşmektedir (147).

El-Salhy ve ark., ghrelinin gastrointestinal motiliteyi düzenleyici rolüyle ilgili yaptıkları çalışmada, 37 irritabl bağırsak sendromlu (İBS) hastada plazma ghrelin düzeyleri ve oksintik mukozadaki ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğunu araştırmışlardır. İBS'li hastaları İBS-Konstipasyon ve İBS-Diare olarak iki gruba ayırmışlardır. İBS-Konstipasyon hastalarında oksintik mukozadaki ghrelin immünreaktif hücrelerin yoğunluğu, sağlıklı kontrol vakalardan önemli derecede düşük, İBS-Diare hastalarında ise sağlıklı kontrol vakalardan önemli derecede yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak İBS-Diare hastalarında, ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğundaki artışı kompanse etmek için ghrelinin sentez, salınımı ve kan düzeyinin düşmüş, İBS-Konstipasyon hastalarında ise yükselmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir (153).

Sonuç olarak morbid obezite ile ghrelin hormonu arasında henüz kesin olarak açıklanmış bir mekanizma olmamakla birlikte biz çalışmamızda aşağıda belirtilen bulguları saptadık.

Laparoskopik sleeve gastrektomi obezite cerrahisinde, restriktif cerrahinin önemli uygulamalarından birisi olup kısa sürede etkili olan ve popüleritesi giderek artan önemli bir obezite ameliyatıdır. Klinik sonuçların, sleeve gastrektomide daha

üstün olması, parsiyel mide rezeksiyonunu ve rezeke edilen kısımdan salınan mediyatörleri gündeme getirmiştir. Sleeve gastrektomi ile özellikle ghrelin üretilen fundus bölgesinin çıkarıldığını ve sleeve gastrektomi sonrası süreçte, iştahın da belirgin olarak azaldığını düşünürsek, ghrelinin iştah ile yakından ilgili bir hormon olduğunu ve ghrelin sentezleyen hücrelerin midenin proksimalinde daha yoğun olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamız, toplam 41 hastalık genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde; midenin proksimal korpus kısmında distal korpus kısmına göre anlamlı derecede daha yüksek sayıda ghrelin immünopozitif hücre saptanması itibariyle, literatürde bu konuda yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda preoperatif plazma ghrelin düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Buna karşılık toplam 41 hastalık genel popülasyon içinde değerlendirildiğinde; kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Saptadığımız bu durumla ilgili literatürde daha önce yapılmış benzer bir çalışma olmaması nedeniyle, ortaya çıkan bu sonucun önemli olduğunu düşünmekteyiz. İleride belki de cinsiyetin, morbid obezite tedavisinde seçilecek cerrahi prosedürü belirlemede gerçekten önemli bir faktör olabileceği ortaya çıkabilir. Ancak kilo kaybı konusunda obez kadınların sleeve gastrektomiden erkeklere nazaran daha fazla yarar görebileceği hipotezini ispatlayacak yeni çalışmalar yapılmasının faydalı olacağına inanmaktayız.

SONUÇLAR

Morbid obezitede midede görülen histopatolojik değişiklikleri saptamayı, ayrıca bu hastalarda endokrin hücre dağılımlarını ve ghrelin eksprese eden hücreleri değerlendirmeyi amaçladığımız toplam 41 olguluk çalışmamızda, ilk kez morbid obezite hastalarında sleeve gastrektomi öncesi plazma ghrelin düzeyleri ile sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerindeki ghrelin immünreaktif hücre yoğunluğu arası ilişkiyi inceledik. Ayrıca çalışmamıza dâhil ettiğimiz birçok klinik ve histopatolojik parametrenin, plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin immünopozitif hücre yoğunluğu ile ilişkisi konusunda yeni yapılacak çalışmalara ışık tutacağına inandığımız aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda 23'ü kronik gastrit (%69,7), 3'ü eroziv gastrit (%9,1), 2'si kronik aktif gastrit (%6,1), 1'i konjesyone mide dokusu (%3) ve 4'ü normal mide dokusu (%12,1) olarak değerlendirildi.

2. Sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinde en sık gözlemlediğimiz histopatolojik lezyonlar ise; interstisyel lenfosit infiltrasyonu (%63,6), lamina propriyada lenfoid folikül hiperplazisi (%60,7), pariyetal hücrelerde mikrovezikülasyon/dilatasyon (%57,6), mukoza yüzey epitelinde erezyon/ülserasyon (%57,6), mukozada dilate gland yapısı (%57,6), mukozada konjesyon (%42,4) ve nötrofilik infiltrasyon (%6,1) şeklinde tespit edildi.

3. Kromogranin immünohistokimyasal incelemesi ile 13 hastada (%39,4) hafif endokrin hücre artışı, 3 hastada (%9,1) fokal basit hiperplazi, 7 hastada (%21,2) basit hiperplazi ve 3 hastada (%9,1) mikronodüler hiperplazi saptandı. 7 hastada (%21,2) ise endokrin hücre yoğunluğu normal sınırlarda kabul edildi. Bu sonuçlarla, ghrelin-kromogranin immünopozitif hücre dağılımı veya preoperatif plazma ghrelin düzeyi-endokrin hücre hiperplazisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4. Obez hasta grubunda preoperatif plazma ghrelin düzeyinin, yaş ile pozitif ilişkili; ghrelin immünopozitif hücre sayısının ise yaş ile negatif, BMI ile pozitif ilişkili olduğu saptandı. Ancak hem hasta yaşı hem BMI ile plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin immünopozitif hücre sayısı arasındaki ilişki istatistik açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

5. Kadınlarda gastrik mukozadaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,007$).

6. Preoperatif plazma ghrelin düzeyinde, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

7. Midenin proksimal korpus kısmındaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, distal korpusa göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,0001$).

8. Plazma ghrelin düzeyleri kontrol hasta grubunda, obez hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p=0,030$).

9. DM'u olan obez hastalarda, gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, DM'u olmayan hastalardan daha düşük bulundu ($p>0,05$). Plazma ghrelin düzeyi, DM'u olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

10. HT'u olan 8 obez hastada, distal gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, proksimal gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısından anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,017$). HT'u olan obez hastalarda gastrik korpustaki ghrelin immünopozitif hücre sayısı, HT'u olmayan hastalardan daha düşük bulundu ($p>0,05$). Plazma ghrelin düzeyi, HT'u olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Bozbora A. Şişmanlık Hastalığı. Genel Cerrahi, Ed. Dr. Kalaycı G, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2002:521-31.
2. Dadan J, Hady HR, Zbucki RL, Iwacewicz P, Bossowski A, Kasacka I. The activity of gastric ghrelin positive cells in obese patients treated surgically. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47(2):307-13.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–209.
4. Bozbora A. Morbid Obezite. Güncel Cerrahi Tedavi, Çev. Edi. Ergüney S, Çiçek Y, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 6.Baskı 2001:105-9.
5. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:316–23.
6. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo,H, and Kangawa, K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
7. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006;26:272-283.
8. Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji, Çeviri editörü Prof. Dr. A. Can Başaklar C, Palme yayıncılık, 7.baskı, 1996:236–240.
9. David A. Owen. Stomach. *Histology for Pathologist, Second Edition*, edited by Stephen S. Sternberg. 1997;20:481–493.
10. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi. 1997:304–308.

11. Ernest W. April. Klinik Anatomi, 3. baskı, Çeviri Editörü Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, Nobel Tıp Kitapevleri. 1998:346–350.
12. Orhan Kuran. Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster- Mide, Sistematik Anatomi (Editor Prof. Dr. Orhan Kural). 1983:388-396.
13. Cecilia M. Fenoglio- Preiser. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition. 2008:135–269.
14. Carlos L, Carneiro J. Temel Histoloji. Çeviri Editörleri Yener Aytekin ve Seyhun Solakoğlu. 2006:299–308.
15. Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, Wojciech Pawlina. Histology A Text and Atlas, Fourth Edition. 2003:480–490.
16. Bordi C, Dadda T, Azzoni C, Ferraro G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. Microsc. Res. Techn 2000;48:258–271.
17. Suzuki S, Ramos EJ, Goncalves CG, et al. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. Surgery 2005;138:283–90.
18. Okay E, Sayek İ. Morbid Obesite ve Cerrahi Tedavisi. Temel Cerrahi, Sayek İ, Güneş Kitapevi, Ankara, 3. Baskı; 2004:1180-90.
19. Ostman J, Britton M, Jonsson E. Treating and preventing obesity: an evidence-based review. The Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (SBU). Weinheim, Wiley-VCH; 2004.
20. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. Trends in Pharmacological Sciences 2001;22:247-54.

21. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept.* 2005;130(1-2):7-13.
22. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409(6817):194-8.
23. Gultekin H, Sahin S, Budak N. Beslenme davranışı: Farmakolojik hedef moleküller. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13:77-87.
24. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):235-54.
25. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept.* 2005;126(1-2):11-9.
26. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623-30.
27. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003;27:12-14.
28. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacology & Therapeutics* 2002;94:51-61.
29. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Eng J Med* 2004;350:1075-9.
30. Schauer PR, Ikramudin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515-29.

31. Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006;16:1138–44.
32. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006;20:859–63.
33. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998;22:947-954.
34. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 2006;16:1450-1456.
35. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2:551–560.
36. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32:82–95.
37. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *PhysiolRev* 2005; 85: 495–522.
38. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H (Çeviri Editörü). 9. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996:315–319.
39. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255–4261.

40. Simonsson M, Eriksson S, Hakanson R, Lind T, Lonroth H, Lundell L, et al. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1089–1099.
41. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Hayashi Y and Kangawa K. Ghrelin producing cell-exit as two of cells, closed and opened types cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002;23(3):531-536.
42. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988–2991.
43. Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, et al. Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept* 2005;126:67–71.
44. Santos M, Bastos P, Gonzaga S, Roriz JM, Baptista MJ, Nogueira-Silva C, et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2006;59:531–537.
45. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788–794.
46. Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. [125I-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;134:143–149.
47. Caminos JE, Tena-Sempere M, Gaytan F, Sanchez-Criado JE, Barreiro ML, Nogueiras R, et al. Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology*. 2003;144(4):1594-602.

48. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:400–409.
49. Raffel A, Krausch M, Cupisti K, Gerharz CD, Eisenberger CF, Knoefel WT. Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res* 2005;37:653-655.
50. Cassoni P, Allia E, Marrocco T, Ghe C, Ghigo E, Muccioli G, Papotti M. Ghrelin and cortistatin in lung cancer: expression of peptides and related receptors in human primary tumors and in vitro effect on the H345 small cell carcinoma cell line. *J Endocrinol Invest* 2006;29:781–790.
51. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1120-8.
52. Leal-Cerro A, Torres E, Soto A, Dios E, Deghenghi R, Arvat E, et al. Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. *Neuroendocrinology* 2002;76:390–396.
53. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(5):1483-7.
54. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1738-1745.

55. Kim SW, Her SJ, Park SJ, Kim D, Park KS, Lee HK, et al. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2005;37:359–369.
56. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:590-593.
57. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):5083-6.
58. Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 2002;146:203–207.
59. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, et al. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol*. 2002;173:239–245.
60. Bagnasco M, Tulipano G, Melis MR, Argiolas A, Cocchi D, Muller EE. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regul Pept*. 2003;111(1-3):161-7.
61. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4227-31.
62. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19–21.

63. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310(5750):996-999.
64. Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C and Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:4547–4551.
65. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240-4.
66. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, et al Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation.* 2001;104(17):2034-8.
67. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10434-9.
68. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2180–2184.
69. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5193–5198.

70. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:335–343.
71. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, et al. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001;144:687–690.
72. Liu YL, Yakar S, Otero-Corchon V, Low MJ, Liu JL. Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Mol Cell Endocrinol* 2002;189:97–103.
73. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.
74. Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5747-5752.
75. Haqq AM, Farooqi IS, O’Rahilly S, Stadler DD, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):174-8.
76. Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *NeuroReport* 2003;14:1317-1320.
77. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546–2553.

78. Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006;38(4):274-279.
79. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(12):1433-1439.
80. Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kangawa K, Kawarabayashi T. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2002;39:781-784.
81. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):853-857.
82. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA.* 2002;288(22):2793-6.
83. Davis JC. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. *J Pathol Bacteriol* 1954;67:237-240.
84. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997;46:426-434.
85. Dadan J, Zbucki RL, Sawicki B, Winnicka MM. Estimation of gastric ghrelin-positive cells activity in hyperthyroid rats. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008;46(4):511-7.

86. Tanaka-Shintani M, Watanabe M. Distribution of ghrelin-immunoreactive cells in human gastric mucosa: comparison with that of parietal cells. *J Gastroenterol.* 2005;40(4):345-9.
87. Dornonville de la Cour C, Björkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao C-M, Chen D, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001;99:141–50.
88. Stenstrom B, Furnes MW, Tommeras K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(10):1384-1391.
89. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, et al. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissue. *Histochem Cell Biol* 2002;117:511–9.
90. Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, et al. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effect of ghrelin. *Neuroscience* 2003;120:443–53.
91. Murray CDR, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003;125:1492–502.
92. Li J, Yi SQ, Wang HX, Yi N, Ogawa Y, Ozaki N, Itoh M. Immunolocalization of ghrelin in the stomach of Sprague-Dawley rat. *Anat Histol Embryol.* 2011 Apr;40(2):95-9.
93. Lee H. M, Wang G, Englander E. W, Kojima M, Greeley G. H. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002;143:185–190.

94. Katayama T, Shimamoto S, Oda H, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N. Glucagon receptor expression and glucagon stimulation of ghrelin secretion in rat stomach. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;357:865–870.
95. Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y, Sachs G, Lambrecht N.W. Differential distribution of ghrelin-Oacyltransferase (GOAT) immunoreactive cells in the Mouse and rat gastric oxyntic mucosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;392:67–71.
96. Small J.C, Bloom R.S. Gut hormones and control of appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):259-63.
97. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut.* 2003;52:947-952.
98. Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pfeiffer AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:36-38.
99. Erdmann J, Topsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3048-54.
100. Knerr I, Groschl M, Rascher W, Rauh M. Endocrine effects of food intake: insulin, ghrelin, and leptin responses to a single bolus of essential amino acids in humans. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2003;47:312-318.
101. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin, a novel growthhormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;18:517-530.

102. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2006;290:1289–1297.
103. Groschl M, Knerr I, Topf HG, Schmid P, Rascher W, Rauh M. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. *J Endocrinol.* 2003;179:237-244.
104. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & Behavior* 2006;89:71-84.
105. Sönmez MF, Ozan E. Determination of ghrelin immunoreactivity in the rat stomach after fasting and refeeding. *Acta Histochem.* 2007;109(3):193-9.
106. Guillermo G, Ella W.E, George H.G. Nutrient inhibition of ghrelin secretion in the fasted rat. *Regulatory Peptides* 2004;117:33-36.
107. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept.* 2004;119(1-2):77-81.
108. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:2984–2987.
109. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discovery Today.* 2007;12:276-288.
110. Choe YH, Song SY, Paik LH, Oh YJ, Chu SH, Yeo SH, Kwon EK, Kim EM, Rha MY, Jin DK. Increased density of ghrelin expressing cells in the gastric fundus

and body in Prader–Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:5441–5445.

111. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.* 2004;144(1):36-42.

112. Vrabie C.D, Cojocaru M, Waller M, Sindelaru R, Copaescu C. The main histopathological gastric lesions in obese patients who underwent sleeve gastrectomy. *Dicle Medical Journal* 2010;37(2):97-103.

113. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009;19(3):357-62.

114. Xu Y, Ramos EJ, Middleton F, et al. Gene expression profiles post Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery* 2004;136:246–52.

115. Deitel M, Crosby RD, Gagner M. The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007. *Obesity Surgery* 2008.

116. Zou CC, Liang L, Zhao ZY. Factors associated with fasting plasma ghrelin levels in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):790-4.

117. Nanjo Y, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, et al. Factors associated with plasma ghrelin level in Japanese general population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(4):453-8.

118. Wilasco MI, Goldani HA, Dornelles CT, Maurer RL, Kieling CO, Porowski M, Silveira TR. Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution. *Regul Pept.* 2012;173(1-3):21-6.

119. Zhang J, Ding SG, Yang XL, Wang Y, Zhang HJ. Relationship among pathological change of gastric mucous, body mass index and the serum levels of ghrelin and leptin. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2010;42(5):543-6.
120. Chuang CH, Sheu BS, Yang HB, Lee SC, Kao AW, Cheng HC, et al. Gender difference of circulating ghrelin and leptin concentrations in chronic *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009;14(1):54-60.
121. Alonso N, Granada ML, Salinas I, Reverter JL, Flores L, Ojanguren I, et al. Plasma ghrelin concentrations in type 1 diabetic patients with autoimmune atrophic gastritis. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):763-9.
122. Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, Lania A, Lauri E, Vago L, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of on pancreatic ghrelinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:3117–3120.
123. Tsolakis AV, Stridsberg M, Grimelius L, Portela-Gomes GM, Falkmer SE, Waldum HL, Janson ET. Ghrelin immunoreactive cells in gastric endocrine tumors and their relation to plasma ghrelin concentration. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Apr;42(4):381-8.
124. Süzer Ö. İnsülin, oral antidiyabetik ilaçlar ve aldoz redüktaz inhibitörleri. *Farmakolojinin Temelleri. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.* 2002:177-82.
125. Isıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:96-9.
126. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):171-6.

127. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin resistant obese adults relative to equally obese insulin sensitive controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:1630–1635.
128. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2008;9:23-31.
129. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3997-4000.
130. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010;59:2145–2151.
131. Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, Uusitupa M. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *Int J Pept.* 2010;2010.
132. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–7.
133. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama* 2001;286:1195–200.
134. Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:6327–6333.
135. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Chen WY. Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients. *Obesity Surgery* 2006;6:612–619.

136. Maksud FA, Alves JS, Diniz MT, Barbosa AJ. Density of ghrelin-producing cells is higher in the gastric mucosa of morbidly obese patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):57-62.
137. Holdstock C, Ludvigsson J, Karlsson FA. Abnormal ghrelin secretion in new onset childhood Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(1):150-1.
138. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002;143(12):4934-7.
139. Oner-Iyidoğan Y, Koçak H, Gürdöl F, Oner P, Issever H, Esin D. Circulating ghrelin levels in obese women: a possible association with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(5):568-76.
140. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, et al. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001;142(9):4154-7.
141. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:904–7.
142. Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, et al. Enhanced plasma grelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(4):104-110.
143. Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, et al. Enhanced plasma grelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4148-4153.

144. Salles N, Menard A, Georges A, Salzmann M, de Ledinghen V, de Mascarel A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Ghrelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1144-1150.
145. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol*. 2006;41(10):954-961.
146. Kamiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:100-105.
147. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, Gasbarrini G: Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:430-436.
148. Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V and Akcay F: Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:191-194.
149. Lanzini A, Magni P, Petroni M-L, Motta M, Lanazarotto F, Villanacci V, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during glutenfree diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:907-913.
150. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, Cevenini G, Sestini F, et al. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patient with parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4346-4351.
151. Campana D, Nori F, Pagotto U, De Lasio R, Morselli-Labate AM, Pasquali R, et al. Plasma acylated ghrelin levels are higher in patients with chronic atrophic gastritis. *Clin Endocrinol*. 2007;67:761-766.

152. Alnoso N, Granada ML, Salinas I, Reverter JL, Flores L, Ojanguren I, et al. Plasma ghrelin in type 1 diabetic patients with autoimmune atrophic gastritis. *Eur J Endocrinol* 2007;157:763-769.

153. El-Salhy M, Lillebø E, Reinemo A, Salmelid L. Ghrelin in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Mol Med*. 2009;23(6):703-7.