

Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü

Role of obestatin and ghrelin in functional dyspepsia

Fatma ÇETİN¹, Cem AYGÜN², Fazilet ERMAN³, Süleyman AYDIN³, Orhan Kürşat POYRAZOĞLU⁴,
İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU²

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Biyokimya Ana Bilim Dalı³, Elazığ
Diyarbakır Askeri Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği⁴, Diyarbakır

Giriş ve Amaç: Fonksiyonel dispepsi organik, sistemik ve metabolik nedenlere bağlı olmadan epigastrik bölgede duyulan ağrı ve rahatsızlık hissidir. Bu çalışmada, serum ve tükürükteki ghrelin ve obestatinin fonksiyonel dispepsili hastalarda rolünün saptanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanısı alan 30 hasta ile demografik özellikleri benzer olan 30 sağlıklı birey alındı. Aktif ghrelin, inaktif ghrelin, obestatin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca serum lipid profili ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı. **Bulgular:** Fonksiyonel dispepsi hastaları ile kontrol grubu arasında demografik özellikler, lipid profili ve *Helikobakter pilori* enfeksiyonu açısından anlamlı fark saptanmadı. Fonksiyonel dispepsili hastaların serum aktif (açıl), inaktif (desaçil) ve total ghrelin seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Fonksiyonel dispepsi hastalarının tükürük inaktif (desaçil) ve total ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Ayrıca fonksiyonel dispepsi hastalarının serum obestatin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.043$). **Sonuç:** Fonksiyonel dispepsili hastalarda serum ve tükürük ghrelin düzeyleri ile serum obestatin düzeyleri yükselmektedir. Ghrelin ve obestatin artışı gastrointestinal sistem fonksiyonları üzerine etki ederek fonksiyonel dispepsinin patogenezinde rol veya roller oynayabileceği düşünülebilir. Ayrıca serum ve tükürük değerleri ölçülen biyoaktif peptidler açısından birbirine paralellik gösterdiğinden tükürük ölçümünün invazif olmamasından dolayı serum ölçümüne alternatif olabileceğini de düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel dispepsi, ghrelin, obestatin

GİRİŞ

Dispepsi, karnın üst kesimlerinde, epigastriumda lokalize, kronik ve tekrarlayan ağrı, rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır (1). Fonksiyonel dispepsi (FD) ise gastroduodenal bölgeden kaynaklandığı düşünülen ve herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Bu semptomlar, postprandial dolgunluk, erken doyumluk, epigastrik ağrı ve yanmadır. Roma III kriterlerine göre epigastriumda lokalize, kronik ve tekrarlayan ağrı, rahatsızlık hissi bulunan kişilerde

Background and Aims: Functional dyspepsia is the sense of pain/discomfort in the upper abdominal region that is not due to any organic, systemic or metabolic cause. In this study, we aimed to evaluate the change in serum and salivary ghrelin and obestatin levels in functional dyspepsia. **Materials and Methods:** A study group of 30 functional dyspepsia patients diagnosed according to Rome III criteria and 30 healthy individuals were included. Active ghrelin, inactive ghrelin and obestatin levels were determined. Serum lipid profile was measured and analyzed statistically. **Results:** Functional dyspepsia patients and the control group had similar demographic characteristics, lipid profile and *Helicobacter pylori* infection rates. Serum active (acyl), inactive (desacyl) and total ghrelin levels of functional dyspepsia patients were significantly higher than those of the control group ($p=0.004$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Salivary inactive (desacyl) and total ghrelin levels of functional dyspepsia patients were significantly higher than those of the control group ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Serum obestatin levels of functional dyspepsia patients were significantly higher than those of the control group ($p=0.043$). **Conclusions:** We determined that serum and salivary ghrelin and serum obestatin levels are high in functional dyspepsia patients. Ghrelin and obestatin probably act on the gastrointestinal system function and thus play a role(s) in the pathogenesis of functional dyspepsia. Serum and salivary levels of these biologically active peptides were found to be parallel, and it is reasonable to use salivary tests as a noninvasive alternative method.

Key words: Functional dyspepsia, ghrelin, obestatin

bu semptomlardan bir ya da daha fazlasının bulunması FD olarak tanımlanmaktadır (2-4). Batı toplumlarında FD prevalansı %20-30 civarında bulunmuştur, Türkiye'de de bu oran benzer şekilde %30'lar civarındadır (4-6).

FD'de patogenezi henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, enterik sinir sistemini, afferent duysal nöronları ve santral sinir sistemini ilgilendiren kompleks etkileşimlerin, semptomların ortaya çıkmasında etkili oldukları düşünülmektedir. Motor fonksiyonlarda bozulma, visseral algı-

lama bozukluklarının ve psikolojik durumun tabloya katkıda bulunduğu sanılmaktadır (7).

Ghrelin temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (8, 9). Bu hormon ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (10-14). İştah açıcı hormon (Appetite hormon) olarak da adlandırılır (11). Obestatin anorektik bir peptid olup, ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Mide, ince barsak, hipotalamus ve hipofiz gibi birçok dokuda sentezlenmektedir. Obestatin ghrelinle ilişkili bir peptid olup ghrelinle zıt etki göstermektedir. Yeme esnasında salınarak doyum hissi vermektedir (15). Ghrelin yemeyi başlatırken, obestatinin iştahı baskıladığı düşünülmektedir (16).

FD'de etyopatogenez açık olmayıp gecikmiş gastrik boşalma zamanı, gastroduodenal motilite bozukluğu, visseral hipersensitivite ve fonksiyonel anormalliklerin (santral sinir sistemi, psikolojik faktörler gibi) semptomlarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (4-7). Ghrelinin iştahı stimule etmeye ek olarak gastrik motilite ile de bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatin hakkında yapılan ilk çalışmalar her ne kadar obestatinin ghreline zıt etki gösterdiğini ileri sürse de obestatin/ghrelin ilişkisi halen çok net değildir (15, 16). Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı Roma III kriterlerine göre tanı konulmuş olan FD hastalarında serum ve tükürük örneklerinde ghrelin ve obestatin düzeylerinin nasıl değiştiğini incelemek ve FD klinik bulguları ile bir bağlantısının olup olmadığını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Eylül 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve Roma III kriterlerine göre FD tanısı alan 30 olgu ile tamamen sağlıklı 30 gönüllü katılımcı alınmıştır. Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır. Hastaların tümü çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Roma III kriterleri olarak, tanıdan en az 6 ay önce şikayeti olması ve son 3 ayda tanı kriterlerini dolduran, tekrarlayıcı; postprandial dolgunluk

hissi, erken doyma hissi, üst karın bölgesinde şişkinlik, postprandial bulantı hissi, epigastrik ağrı veya yanma hissi olması ile bu şikayetlerin dışkılama alışkanlığından bağımsız olması arandı. Çalışma kriterlerine uyan 11 erkek, 19 kadın hasta belirlendi. Yaşları 18'den küçük, 80'den büyük olanlar, gebeler, diabetes mellitus, kanser, sistemik enfeksiyon, tiroid, karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, alkol alımı, kronik steroid ve NSAİİ kullanım öyküsü olanlar, gastro-intestinal cerrahi operasyonu geçirmiş olanlar, irritabl barsak sendromu tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi birbirine paralel olan, cinsiyeti aynı olan, aynı bölgede yaşayan 30 adet (11 erkek, 19 kadın; vaka/kontrol: 1/1) gönüllü ve sağlıklı birey çalışmaya alındı. Kontrol grubunda yine Roma III kriterlerine göre FD tanısı dışlandı.

Helikobakter pilori (Hp) varlığı serumda *Hp*'ye özgü antikorları tespit etmek amacıyla tasarlanan *Hp* kaseti ile saptandı. Ghrelin ve obestatin ölçümü için olgulardan sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında 5 ml bir gecelik açlık venöz kanı ve 2 ml tükürük eş zamanlı olarak alındı. Peptidlerin, hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalanmasını önlemek ve örneklerdeki aktif ghrelin ve inaktif ghrelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20-30 µl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar -20 °C'de saklandı. Elde edilen açlık venöz kan ve tükürük örneklerinde aktif ghrelin, inaktif ghrelin ve obestatin düzeyleri, ilave olarak sadece venöz kanda lipid profili; trigliserid, HDL, LDL düzeyleri olarak belirlendi.

Serum ve tükürük örneklerinde; acylated ghrelin mm401 (97751) SCETİ Tokyo Japonya firmasının, anacylated ghrelin aynı firmanın mm402 (97752) nolu ELISA kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. Total ghrelin düzeyi açıl ghrelin ve desaçıl ghrelin değerlerinin matematiksel olarak toplanması formülü ile belirlendi. Açıl ve desaçıl ghrelin düzeylerinin toplamın doğru hesaplanabilmesi için aynı ticari kitler ile çalışılmasına dikkat edilmiştir.

Serum ve tükürük obestatin düzeyleri BACHEM marka (Peninsula Laboratories, Inc., a member of the BACHEM group, California, USA) Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. Lipidler Olympus AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) klinik kimya analizöründe üretici firmanın önerdiği şekilde kitler kullanılarak ölçüldü.

Tüm veriler SPSS 12 software (SPSS inc., Chicago, IL) ile analiz edildi. Hastaların ortalama değerleri ortalama \pm SD şeklinde kaydedildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin logaritması alındıktan sonra istatistikî değerlendirmeler yapıldı. Independent samples T test, Mann-Whitney U-test ve ki-kare istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, FD ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları (40.96 ± 13.41 ve 41.60 ± 13.6 /yıl), VKİ (25.40 ± 4.08 ve 25.30 ± 3.69 kg/m^2) ve bel/kalça çevresi oranı (0.84 ± 0.09 ve 0.85 ± 0.09), Hp pozitifliği, lipid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). FD ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Serum aktif, inaktif ve total ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, FD grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı (sırasıyla $p = 0.004$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). FD ve kontrol grubunun serum ghrelin değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Tükürük aktif ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da tükürük inaktif ghrelin ve total ghrelin düzeyleri FD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla, $p = 0.393$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). FD ve kontrol grubunun tükürük ghrelin değerleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Serum obestatin düzeyi FD grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlam-

lı derecede yüksek saptanırken ($p = 0.043$), tükürükteki obestatin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.815$). FD ve kontrol grubunun serum ve tükürük obestatin düzeyleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

FD grubunda Hp açısından negatif ve pozitif olmak üzere iki subgruba ayrılan hastalarda biyokimyasal özelliklerden trigliserid Hp pozitif olanlarda negatif olanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p = 0.03$), ghrelin ve diğer parametrelerde bu fark görülmedi ($p > 0.05$). Serum ve tükürük aktif ghrelin düzeyleri Hp pozitif subgrubunda yüksek olma eğiliminde görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$). Hp negatif ve pozitif subgruplar arasında serum ve tükürük obestatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Fonksiyonel dispepsi gastroduodenal bölgeden kaynaklandığı düşünülen bununla birlikte herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Etyopatogenez belirgin olmayıp gecikmiş gastrik boşalma zamanı, gastroduodenal motilite bozukluğu, visseral hipersensitivite, fonksiyonel anormalliklerin (santral sinir sistemi, psikolojik faktörler gibi) semptomların ortaya çıkmasında etkili oldukları düşünülmektedir (4-7).

Serumda ghrelinin aktif ve inaktif olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Aktif formu büyüme hormonu salınımını ve yemeyi düzenlerken inaktif

Tablo 1. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Fonksiyonel dispepsi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	P
Yaş (yıl)	40.96 \pm 13.41	41.60 \pm 13.6	0.85
VKİ (kg/m^2)	25.40 \pm 4.08	25.30 \pm 3.69	0.92
BÇ/KÇ oranı	0.84 \pm 0.09	0.85 \pm 0.09	0.51
HDL (mg/dL)	47.69 \pm 11.34	48.65 \pm 8.77	0.14
LDL (mg/dL)	125.96 \pm 34.65	114.40 \pm 25.08	0.72
TG (mg/dL)	148.75 \pm 71.56	120.80 \pm 69.67	0.13
H. pylori pozitifliği (%)	37	33	0.32

(VKİ; vücut kitle indeksi, BÇ; bel çevresi, KÇ; kalça çevresi, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; trigliserid. Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$)

Tablo 2. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun serum ghrelin değerleri

	Fonksiyonel dispepsi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	P
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	58.96 \pm 56.23	43.28 \pm 36.84	0.043*
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	550.91 \pm 177.99	466.34 \pm 374.04	0.001*
Serum total ghrelin (pg/ml)	609.87 \pm 164.91	509.63 \pm 175.30	0.001*

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

Tablo 3. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun tükürük ghrelin değerleri

	Fonksiyonel dispepsi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	P
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	39.44 ± 28.56	30.78 ± 11.40	0.393
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	461.94 ± 69.24	88.84 ± 29.6	<0.001*
Tükürük total ghrelin (pg/ml)	501.39 ± 71.93	119.63 ± 33.98	<0.001*

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık *P<0.05)

Tablo 4. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun obestatin değerleri

	Fonksiyonel dispepsi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	P
Serum obestatin (pg/ml)	308.59 ± 47.37	267.72 ± 31.4	0.041*
Tükürük obestatin (pg/ml)	515.13 ± 294.02	507.07 ± 265.36	0.815

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık *P<0.05)

formu hücre proliferasyonu ve adipogenez üzerine etkilidir (17, 18). Yapılan çalışmalar sonucu ghrelinin vagal afferent ve efferent lifler üzerinden açlık sinyallerini merkezi sinir sistemine ulaştırdığı gösterilmiştir (19). Ghrelinin temel olarak gastrik motilite ve sekresyonu üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Fakat metabolik etkileri henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. FD'nin patogenezinde en önemli faktörlerden biri gastrik boşalımın gecikmesidir. Ghrelinin bilinen etkilerinden biri gastrik motilite üzerine olduğundan dolayı FD'li hastalarda rolünün olması muhtemeldir. Yine benzer şekilde birçok fonksiyonel anomali FD'de ghrelinin üretim ve sekresyonunu muhtemelen etkilemektedir. FD'li hastalardaki ghrelin düzeyleri ile ilgili literatürdeki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. FD'li hastalar ile kontrol grubunun serum ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında FD'li hastalarda değişmediğini (20) veya arttığını (21) belirten yayınlar vardır. FD'nin patogenezinde Hp'nin rolü de tartışmalıdır. Serum ghrelin düzeyinin Hp enfeksiyonundaki cevabı ise değişmektedir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon varlığında ghrelin düzeyi düşük bulunurken eradikasyon sonrası düzeyinin arttığı belirlenmiştir (22, 23). Ghrelinin FD'de çalışılması bu karmaşık ilişkileri açıklayabilmek adına önemli ve yararlı görünmektedir.

Obestatin ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve ghreline zıt etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Vagal afferent lifleri uyarak gastrointestinal motiliteyi inhibe eder. Bu etkisiyle santral doyumluk hissi oluşturmakta ve kilo alımını engellemektedir. Ek olarak gastrik boşalımın gecikmesine neden olmaktadır (24).

Çalışmamızda hem serum hemde tükürük total ghrelin düzeylerinin FD grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, yükseldiği saptandı. Bulgula-

rımız daha önce yapılmış olan Shinomiya ve arkadaşları (25) ile Nishizawa ve arkadaşlarının (21) çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışma sonuçlarına ek olarak bizim çalışma sonuçlarımız serum ve tükürük değerlerinin ölçülen biyoaktif peptidler açısından birbirine paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Tükürük ölçümünün invazif olmamasından dolayı serum ölçümüne alternatif olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak FD'li hasta seçimi Roma III kriterlerine göre yapıldı. Son zamanlarda seruma alternatif olabileceği kabul edilen tükürükle ilgili geniş literatür taraması yapılmasına rağmen herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Yine buna ek olarak obestatinin ne tükürükte nede serum veya diğer biyolojik sıvılarda FD'de çalışıldığına dair herhangi bir kanıt rastlamadık.

Bilindiği gibi FD'li hastalarda doyumluk hissi mevcuttur. Çalışmamızda serum ghrelin düzeylerinin FD hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında artmış olduğu bulundu. Normalde ghrelin düzeyindeki artışın doyumluk hissi yerine açlık hissi oluşturması beklenirdi. Çünkü ghrelin açlık halinde artmakta ve yemek yenilmesini (iştahı) uyarmaktadır. Ayrıca, ghrelinin gastrointestinal motiliteyi artırdığı bilinmektedir. Oysa ki FD patogenezinde bugün için geçerli görüş, gastrik boşalma zamanının uzamış olduğudur. Hastalarımızda serum ghrelin düzeyindeki artış ile FD'deki semptomların ortadan kalkması beklenebilirdi. Bu noktada açıklanması güç bir çelişki olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamız göstermiştir ki FD hastalarında serum ghrelin düzeylerindeki artışla birlikte aynı zamanda serum obestatin düzeyleri de artmaktadır. Buradan yola çıkarak FD'de görülen doyumluk hissinin ana sebeplerinden birisinin serum obestatin düzeyinin artması

olduğu düşünülebilir. Bu hipotezi ileri sürmemizin temel nedeni serum obestatin düzeylerinin FD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Obestatinin gastrik motiliteyi azalttığı ve doyumluk hissi oluşturduğu önceden bilinmektedir. Ghrelina zıt yönde etkileri bilinen obestatin FD'nin etyopatogenezinde önemli bir role veya rollere sahip olabileceği çalışmamızla ortaya çıkan önemli bir sonuçtur.

Fonksiyonel dispepsi ile gastrik asit sekresyonu arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Ghrelin vagal efferent lifleri uyararak gastrik asit sekresyonunu artırır. Çalışmamızda, FD'li hastalarda aktif ghrelin düzeyindeki artış, ghrelinin gastrik asit sekresyonunu artırarak, FD etyopatogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Shinomiya ve arkadaşları Roma II kriterlerine göre FD tanısı alan 80 Japon kadın ile sağlıklı kontrol grubunda serum aktif ghrelin ve inaktif ghrelin düzeyi çalışmışlar (25). Çalışma sonucunda aktif form her ne kadar FD'li hastalarda yüksek olma eğilimi göstermişse de, inaktif ghrelin düzeyinin tersi eğilim gösterdiği saptanmıştır. Çalışmalarında aktif ghrelinin FD'li hastaların semptomları ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada *Hp* ajanının antikör titresini her iki grupta düşük ve farklı bulunmadığı için *Hp* enfeksiyon etkisi göz önünde bulundurulmamıştır. Başak ve arkadaşları ise yapmış oldukları bir çalışmada *Hp*'nin mide boşalma zamanını geciktirdiğini göstermişlerdir (26). Ayrıca obestatinin de gastrointestinal motiliteyi azalttığı gösterilmiştir (24). Çalışmamızda, *Hp* pozitif olan FD hastalarında, *Hp* negatif subgrup ile kıyaslandığında, serum obestatin düzeylerinde anlamlı fark görülmedi. Bu sonuç obestatinin *Hp* enfeksiyonundan bağımsız olarak etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Nishizawa ve arkadaşları Roma II kriterlerine göre FD tanısı konulmuş olan 47 hasta ile 17 sağlıklı kontrol grubunda radioimmunoassays (RIA) yöntemiyle serum aktif ve inaktif ghrelin düzeyi çalışmışlardır (21). Çalışma sonucunda total ve aktif ghrelin düzeyinin FD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek düzeyde bulunan serum total ve aktif ghrelin düzeylerinin gastrointestinal semptom skorları ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum aktif, inaktif ve total ghrelin değerleri FD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı saptanmıştır. Sonuçlarımız birbirine kısmen benzemektedir. Ancak burada dikkat edilmesi gere-

ken noktalardan birisi her iki çalışmada farklı yöntemlerin kullanılmış olmasıdır. Biz çalışmamızda Nishizawa ve ark. çalışmasından farklı olarak ELIZA kiti kullanarak ghrelin ve obestatin düzeylerini saptadık. ELIZA hem pratik, hem kolay ulaşılabilen, hem de güvenilirliği yüksek bir yöntem olarak ghrelin ve obestatin düzeyleri ölçümünde tercih edilmiştir ve benzer sonuçlara ulaşmada RIA gibi hassasiyeti yüksek olan bir yöntem alternatif olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda FD'de ghrelin düzeylerindeki artış dikkati çekmektedir. Bununla birlikte aksi görüşte olan yazarlar da bulunmaktadır. Takamori ve arkadaşlarının (20) Roma II kriterlerine göre dismotilite tip FD tanısı alan 16 hasta ile 19 sağlıklı kontrol grubunda yapmış oldukları çalışmada hastaların açlık ve tokluk serum aktif ghrelin, inaktif ghrelin ve total ghrelin düzeyleri ölçülmüştür. Açlık serum inaktif ve total ghrelin düzeyi FD'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken, tokluk total serum ghrelin düzeyi ise hafifçe düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir. Tokluk aktif/inaktif ghrelin düzeyleri bakımından FD'li hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak FD'li hastalarda ghrelin ile gecikmiş gastrik boşalımı arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Bu çalışma ve bizim sonuçlarımız göz önüne alındığında FD'de ghrelinin tek başına etkisinden çok ghrelin/obestatin ilişkisinin daha önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Chen ve arkadaşları ratlarda inaktif ghrelinin yiyecek alımını baskıladığı ve açlık antral motor aktivitede bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir (27). Çalışmamızda serum ve tükürük inaktif ghrelin düzeyinin FD hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olması, inaktif ghrelinin Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada belirttikleri etkileriyle ilişkili olabilir. İnaktif ghrelin artışının gastrik motor aktivitede bozulmaya yol açtığı kabul edilirse FD patolojisinde önemli bir nokta aydınlatılmış olabilir.

Çalışmamızda FD ve kontrol hastalarının lipid profilleri de çalışılmış olup arada anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ghrelin HDL'ye bağlı bir hormon olduğu için, düşük HDL kolesterol seviyelerinde azalmış ghrelin aktivitesi görülebilir (28). Ghrelin aynı zamanda antioksidan özelliği olan bir peptiddir, bu nedenle oksidatif stress durumlarında oksidasyonu engellemek için kullanılarak seviyeleri normalden daha düşük bulunabilmek-

tedir. HDL ve VLDL ghrelinin taşınmasında kullanılmakta ve ölçülen serum düzeyleri ghrelin ile paralel şekilde artıp azalmaktadır (29). Gruplarımız arasında ölçülen bütün lipid parametrelerinin benzer olması ancak ghrelin ve obestatin düzeylerindeki farklılıklar, çalışmamızda ghrelin ve obestatin düzeylerinin değişimini daha belirgin olarak gösterebilmek açısından avantaj sağlamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışma ile FD'li hastalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, serum, tükürük ghrelin ve serum obestatin düzeylerinde önemli artışlar olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız, aktif ve inaktif ghrelin ve obestatinin fonksiyonel dispepsi patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak detaylı ve geniş çaplı yeni çalışmalara ihtiyaç görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, et al. Dispepsi. *Türk Gastroenteroloji Vakfı* 2002; 85-93.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
3. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006;41:513-23.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;4:37-42.
5. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:617-80.
6. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, et al. The origin of symptoms on the gut brain axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
7. Holfmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-9.
8. Date Y, Kojima M, Hosoda H, 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;141:4255-61.
9. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000;486:213-6.
10. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
11. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
12. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:272-83.
13. Aydın S, Aydın S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006;27:878-82.
14. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, et al. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006;95:991-5.
15. Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem* 2004;50:457-8.
16. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91.
17. Thomson NM, Gill DA, Davies R, et al. Ghrelin and des-octanyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1 a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004;145:234-42.
18. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, 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;86:1738-45.
19. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5.
20. Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, et al. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:477-83.
21. Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:104-10.
22. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-9.
23. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, et al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:1648-53.
24. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008;29:639-45.
25. Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, et al. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. *Scand J of Gastroenterol* 2005;40:648-53.
26. Başak M, Demirtürk L, Yazgan Y, et al. Nonülser dispepsili hastalarda *Helikobakter pylorinin* mide motilitesine etkisi. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1998;9:7-11.
27. Chen CY, Inui A, Asakawa A et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 2005;129:8-25.
28. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003;278:8877-80.
29. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, et al. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology* 2007;148:2355-62.