

Ghrelin Tedavisi Overleri Cerrahi Olarak Çıkarılmış Sıçanlarda Lipit Metabolizmasını ve Hepatik Dejenerasyonu Düzeltir

Ghrelin Treatment Improves Lipid Metabolism and Hepatic Degeneration in Ovariectomized Rats

Esra Bihter Gürler¹, Dilek Özbeyli², Özlem Tuğçe Çilingir Kaya³, Feriha Ercan³, Berrak Ç. Yeğen⁴

¹ Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İstanbul Atlas Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

² Patoloji Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Menopoz sonrası dönemde ortaya çıkan metabolik bozukluklar kadınlarda yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ghrelinin overektomize (OVT) sıçanlarda metabolik biyobelirteçler ve hepatic morfoloji üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç Ve Yöntem: Ketamin-klorpromazin anestezisi altında (100 mg / kg, 0,75 mg / kg), Sprague-Dawley sıçanlarına (n = 12) çift taraflı OVT, kontrol grubunda taklit cerrahi uygulandı (n = 6). Ameliyattan dört hafta sonra, OVT sıçanlarının yarısı 4 hafta boyunca oral olarak ghrelin (1 mg / kg / hafta) ile tedavi edildi, diğerleri tedavi edilmedi. 8. hafta sonunda kardiyak ponksiyon ile ötenazi yapılarak serum glukoz, insülin, aspartat aminotransferaz (AST), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), trigliseritler, östradiol ve progesteron, otomatik bir analizör ile ölçülmüştür.

Bulgular: 2 ay sonunda OVT ile artan (p <0,001) vücut ağırlıkları, ghrelin ile değişmedi. Serum östradiol ve progesteron seviyeleri değişmiş gonadal hormon durumu doğrulayacak şekilde azaldı (p <0,05), ancak insülin ve glukoz düzeyleri değişmedi. Düşmüş HDL ve artmış LDL düzeyleri (p <0,05), tedavi edilmemiş OVT sıçanlarında belirgindi, ghrelin tedavisi LDL düzeylerini düşürdü (p <0,05), ancak HDL seviyelerini değiştirmedi. Bununla birlikte, OVT sıçanlarında ghrelin, trigliseritleri, VLDL ve AST seviyelerini anlamlı düzeyde düşürdü (p <0,05). OVT grubunda ortaya çıkan sinüzoidal konjesyon, aktifleşmiş Kupffer hücreleri ve balonlaşma şeklinde hasarlanmış hepatositlerde ghrelin tedavisi ile düzelmeye görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak menopoz sonrası erken dönemde hafif dislipidemi ve hepatic dejenerasyonun ghrelin tedavisi ile azaldığı ve çalışmanın daha fazla araştırma gerektirdiği görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ghrelin, Postmenopozal, Dislipidemi

Geliş Tarihi: 22.12.2018

Kabul Tarihi: 20.10.2019

ABSTRACT

Objective: Metabolic disorders occurring in post-menopausal period increase the risk for development of fatty liver disease in women. Aim of the study was to evaluate possible effects of ghrelin on metabolic biomarkers and hepatic morphology in ovariectomized (OVT) rats.

Methods: Under ketamine-chlorpromazine anesthesia (100 mg/kg, 0.75 mg/kg), Sprague-Dawley rats (n=12) underwent bilateral OVT, while control group had sham-surgery (n=6). Four weeks after surgery, half of OVT rats were treated intraperitoneally with ghrelin (1 mg/kg/hafta) for 4 weeks, while others were not treated. Rats were euthanized by cardiac puncture at the end of 8th weeks, and serum levels of glucose, insulin, aspartate aminotransferase (AST), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), triglycerides, estradiol and progesterone were measured by an automated analyzer.

Results: Increased body weights in OVT rats (p<0.001) recorded at the end of 2 months was not changed with ghrelin. Serum estradiol and progesterone levels were reduced (p<0.05) verifying altered gonadal hormone status, but insulin and glucose levels were not changed. Reduced HDL and increased LDL levels (p<0.05) were evident in non-treated OVX rats, while ghrelin treatment depressed LDL levels (p<0.05), but did not change HDL levels. However, ghrelin in OVT rats depressed triglycerides, VLDL and AST levels significantly (p<0.05). Moderate sinusoidal congestion, activated Kupffer cells and hepatocytes with ballooning degeneration was observed in non-treated OVT rats, while significant improvements were present in livers of ghrelin-treated rats.

Conclusion: In conclusion, mild dyslipidemia and hepatic degeneration in early post-menopausal period appear to be attenuated by ghrelin treatment, and require further investigation.

Key Words: Ghrelin, Postmenopausal, dyslipidemia

Received: 12.22.2018

Accepted: 10.20.2019

ORCID ID: E.B.G. 0000-0001-8259-521X, Ö.T.Ç.K. 0000-0002-2591-9174, D.Ö. 0000-0002-4141-6913, B.Ç.Y. 0000-0003-0791-0165, F.E.0000-0003-2339-5669

Bu çalışma "International Meeting on Education and Research in Health Sciences (Kasım, 2017)" kongresinde sözlü olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Esra Bihter GÜRLER, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İstanbul Atlas Üniversitesi, İstanbul, Türkiye E-posta: ebgurler@gmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.08>

GİRİŞ

Obezite, Tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türleri için yüksek risk nedenidir (1). Prevalansı kadınlarda her yıl artarken erkeklerde böyle bir eğilim saptanmamıştır. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri menopoza sonrası kadınlarda yağ dokusunda ortaya çıkan artıştır. Menopoz sonrası kadınların % 70'inde kilo fazlalığı ya da obezite görülmektedir(2). Bu durum obezite ile ilişkili hastalıkların insidansını yükseltmektedir(3). Pek çok epidemiyolojik çalışma kronik karaciğer hastalıkları arasında birinci sırada yer alan "alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı"nın(4) erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olduğunu gösterse de, bu denge ilerleyen dönemde kadınların aleyhine bozulmakta ve menopoz sonrası kadınlarda prevalans artmaktadır (5-7). Bu artışın en önemli nedenleri arasında, menopoz ile beraber karaciğerin yağ asitlerini okside edebilme yetisinin azalması ve lipogenezdeki artışın hepatik yağ akümülyasyonunu fazlaştırarak inflamasyona sebep olması yer almaktadır(8-10).

Yirmisekiz amino asitli küçük bir peptid olan ghrelin, mideden salgılanan ve açlık sinyali iletimi özelliğine sahip tek periferik hormondur. Endojen ligandı, büyüme hormonu sekretagog reseptörü 1a (GHS-R1a) aracılığı ile büyüme hormonunun salgılanmasını düzenler. Ghrelin pek çok fizyolojik fonksiyonunu ghrelin öncülü olan proghrelinin açılması ile ortaya çıkan açıl ghrelin formuyla yapar(11). Yapılan çalışmalar, intravenöz ve subkutan enjeksiyon yoluyla verilen ghrelinin hipotalamusun nöronlarını uyararak gıda alımında artışa neden olduğunu göstermiştir (12-14). İntrasebroventriküler enjeksiyonunda da benzer olarak gıda alımını kümülatif olarak arttırmış ve enerji harcanmasını azaltarak kilo artışına neden olmuştur (11). Öte yandan, anabolik bir hormon olan ghrelinin düzeyi obez bireylerde kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı şekilde visseral yağlanma da subkutan yağlanmaya göre daha düşüktür(15-18). Bu etkinin bir sonucu olarak azalmış GHS-R duyarlılığı ve ghrelin rezistansı gelişmektedir(19-21).

Her ne kadar ghrelin metabolik aktivite ile ilişkilendirilen bir peptid olsa da, yapılan çalışmalar açılmış ghrelinin inflamatuvar cevapta da kaydedeğer bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Gerçek zamanlı PCR analizlerinde insan lenf nodları, dalak ve timusta artmış ghrelin mRNA ekspresyonunu saptamıştır(22). Benzer olarak insan T lenfositleri ve monositlerinde de ghrelin ve GHS-R ekspresyonu edilmiştir(23). Des-açıl ghrelinin ise anti-inflamatuvar etkisi bilinmemekle beraber plazmada açılmış ghreline göre üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak alkolik olmayan

karaciğer yağlanması da sağlıklı gruptaki hastalara kıyasla des-açıl ghrelin düzeyi iki kat yüksek bulunmuştur (24).

Çalışmamızda, cerrahi olarak menopoz oluşturulan sıçanlarda ghrelin enjeksiyonunun metabolik biyokimyasal belirteçler, karaciğer fonksiyonu ve hepatik inflamasyon üzerine etkilerinin biyokimyasal ve histolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

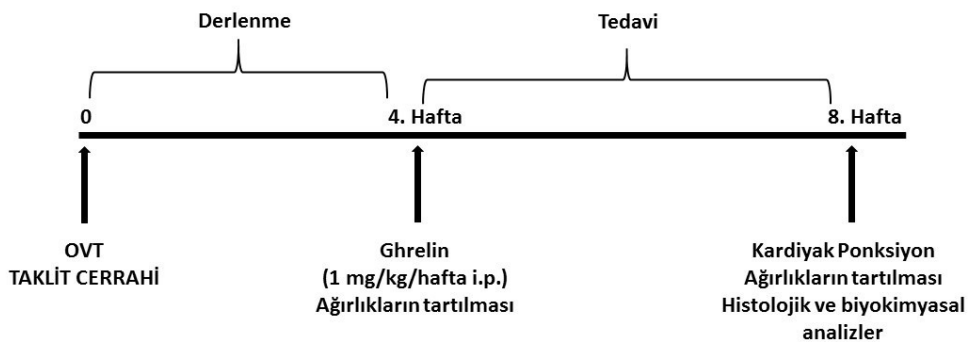
GEREÇ ve YÖNTEM**Deney Hayvanları**

Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden (DEHAMER) 24 adet (n=8) 6-10 aylık dişi Sprague-Dawley sıçanlarının deney hayvanı olarak temin edilmiştir. Hayvanlar kafeslerde her kafeste tek hayvan olacak şekilde, 22 ± 2 °C sıcaklık ve % 65-70 nem oranına sahip odalarda 12:12 s aydınlık/karanlık döngüsünde muhafaza edilmişlerdir. Deneyler Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile yapılmıştır.

Sıçanlar rastgele taklit cerrahi (n=6) ve overektomi (OVT, n=12) grupları olarak 2 gruba ayrıldı. Aseptik koşullar altında anesteziyi takiben (Ketamin 100 mg/kg, Ksilazin 10 mg/kg; i.p.) küçük bir abdominal kesi yapılarak overler açığa çıkarıldı, ardından kan damarları ve duktuslar ile birlikte overler 3/0 ipekle ligatüre edilerek, ligatürün üst kısmından kesilerek çıkarıldı. Deri ve kaslar 2/0 ipekle suture edildi. Taklit cerrahi grubunun ise overleri alınmadan sadece abdominal kavitesi açılıp, overlere manipüle edilip ardından karın duvarı suture edildi. Hayvanların ağırlıkları tüm deney süresince haftalık olarak tartıldı. Postoperatif antibiyotik uygulaması 40,000 U/kg penisillin G prokain intramuskuler (im) olarak tek sefer yapıldı. Cerrahi sonrası sıçanlar 4 hafta boyunca derlenme ve osteoporoz gelişimi için bırakıldılar.

İlaçların verilmesi ve deneysel tasarım

Cerrahi sonrasında 4 hafta süresince sıçanların vücut ağırlıkları haftada bir kaydedildi. Bu süre boyunca, OVT gruplarında intraperitoneal (ip) yolla(25) ghrelin (Sigma, St Louis, MO; 1 mg/kg/hafta.) veya serum fizyolojik haftada bir enjekte edildi (Şekil 1). Bu süre boyunca taklit cerrahi gruplarında da haftada bir serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Cerrahi takiben 8. haftanın sonunda kardiyak ponksiyonla kan alındıktan sonra ötanazi yapıldı. Serumlar ayrıldı; karaciğer dokuları formaline ve aort dokuları glüteraldehit içine konularak histopatolojik inceleme amacıyla saklandı.

**Şekil 1.** Deney Protokolü**Biyokimyasal analizler**

Serum örnekleri - 80 °C'de saklandı ve glikoz, insülin, aspartat aminotransferaz (AST), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), trigliserit, östrodiol ve progesteron tam otomatik biyokimya cihazı ile değerlendirildi.

Histolojik analizler**Işık Mikroskopik Preparasyon**

Işık mikroskopik incelemeler için karaciğer dokusundan alınan örnekler %10 nötral formalin solüsyonunda immersiyon fiksasyonu ile tespit edildi. Yükselen alkol serilerinden (% 70, % 90, % 96, % 100) geçirilerek dehidrate edilen dokular, toluen ile saydamlaştırıldı ve parafine gömüldü. Yaklaşık 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanarak kamera

eklentisi (Olympus DP72, Tokyo, Japonya) bulunan ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) incelendi ve fotoğraflandı.

Taramalı Elektron Mikroskopik Preparasyon

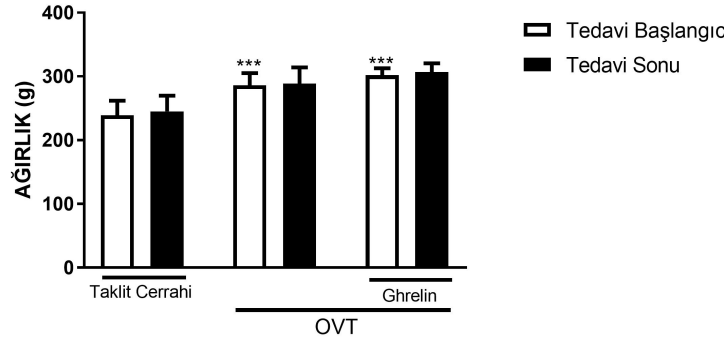
Taramalı elektron mikroskopik inceleme için aorttan alınan örnekler % 4 fosfat tamponlu glutaraldehit (0,13 M ve pH 7,4) ile 4 saat fikse edildi ve % 1 OsO₄ ile 1 saat postfiksasyon yapıldı. Yükselen alkol serileri ile dehidratasyondan sonra amilasatata alındı, kritik nokta kurutucusu ile (Bio-Rad E 3000) kurutuldu ve altın partikülleri ile kaplandı. Örnekler taramalı elektron mikroskobu ile incelendi (Jeol 5200 JSM, Tokyo, Japonya)

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software; San Diego, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler, şekillerde ise ortalama ± standart hata olarak gösterildi. Ağırlıkların değerlendirilmesinde çift yönlü varyans analizi ve Tukey diğer karşılaştırmalarda tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Tukey testi uygulandı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

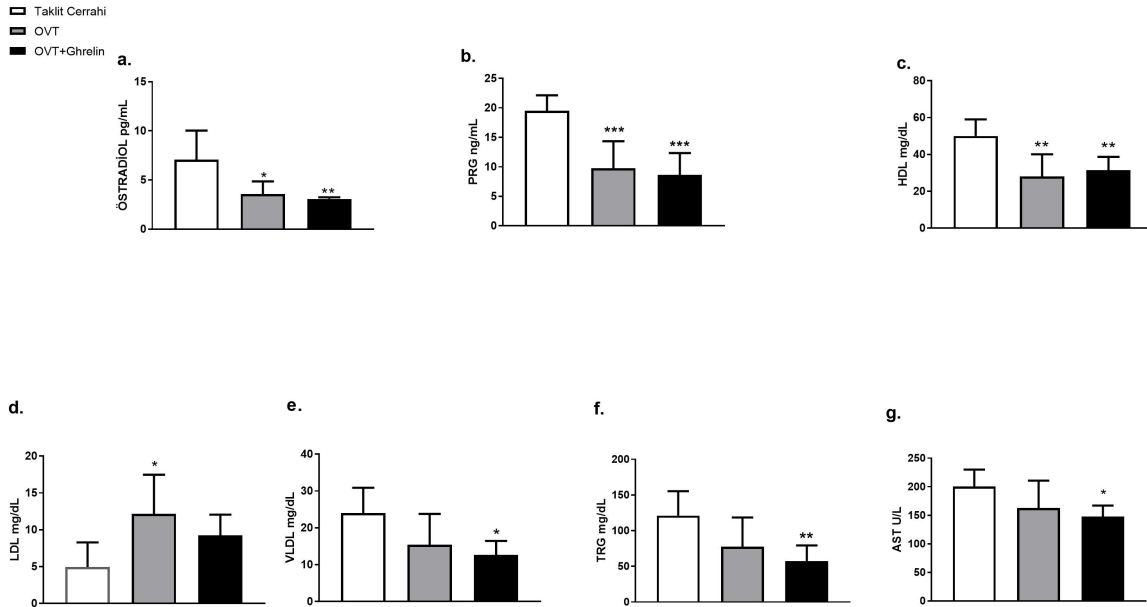
BULGULAR

OVT sonrası tüm hayvanların ağırlıklarında anlamlı bir artış görüldü ($p < 0,001$). Ancak ghrelin uygulaması ile hayvanların ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik olmadı (Şekil 2).



Şekil 2. Tedavi öncesi (4. Hafta) ve sonrası (8. Hafta) dönemlerde deney gruplarının vücut ağırlıkları. Ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir. *** $p < 0,001$ kontrol grubuna göre

Serum östradiol ve progesteron (PRG) düzeyleri, OVT ile menopoz gelişimini gösterecek şekilde, taklit cerrahili kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,05$) ve ghrelin tedavisi ile fark gözlenmedi (Şekil 3a ve 3b). İnsülin düzeyleri 3 grup arasında farklı bulunmadı (veriler gösterilmedi), ancak tedavi edilmemiş OVT'li hayvanlarda kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,01$) HDL düşüşü gözlenirken, LDL'de de artış ($p < 0,05$) izlendi (Şekil 3c ve 3d). Buna karşın haftada bir ghrelin tedavisi uygulanan gruplarda HDL'de OVT'li gruba göre bir fark görülmemekle beraber, LDL düzeyi kontrolden farksız bulundu ($p > 0,05$). Her ne kadar, tedavi verilmeyen OVT grubunda trigliserit, VLDL ve AST düzeyleri taklit cerrahili gruptan farklı bulunmıyorsa da, ghrelin tedavisi verilen OVT grubunda trigliserit, VLDL ve AST düzeyleri taklit cerrahili kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 3e, 3f ve 3g).

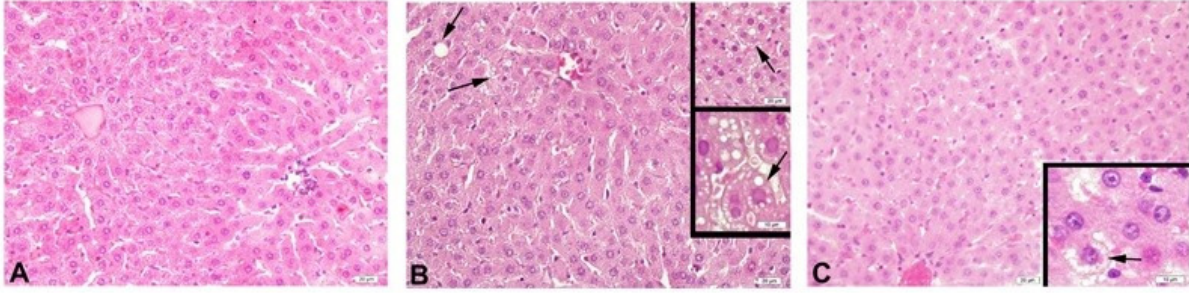


Şekil 3. Deney gruplarında biyokimyasal analizler.

Ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ taklit cerrahili kontrol grubuna göre.

Karaciğer parankimasındaki histopatolojik değişiklikler ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Kontrol grubunda düzenli morfolojide hepatositleri ve sinüzoidleri olan karaciğer parankiması gözlemlendi (Şekil 4A). OVT grubunda sinüzoidal konjesyon, aktifleşmiş Kupffer hücreleri ve balonlaşma şeklinde

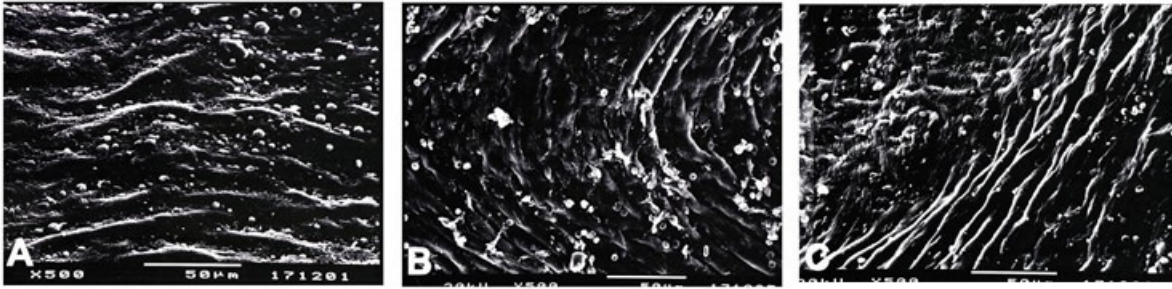
hasarlanmış hepatositler gözlemlendi (Şekil 4B). OVT+Ghrelin grubunda orta düzeyde sinüzoidal konjesyon, aktifleşmiş Kupffer hücreleri ve balonlaşma şeklinde hasarlanmış hepatositlerin azaldığı gözlemlendi (Şekil 4C).



Şekil 4. Deneysel grupların karaciğer örneklerine ait temsili ışık mikroskopları.

Kontrol grubunda (A) düzenli morfolojide hepatositleri ve sinüzoidleri olan karaciğer parankiması gözlenmektedir. OVT grubunda (B) balonlaşma şeklinde hasarlanmış hepatositler (ok) gözlenmektedir. OVT+Ghrelin grubunda (C) az sayıda balonlaşma şeklinde hasarlanmış hepatositlerle (ok) birlikte oldukça düzenli karaciğer parankiması gözlenmektedir. H&E boyası.

Aortun luminal yüzeyindeki topografik değişiklikler taramalı elektron mikroskobu ile değerlendirildi ve tüm gruplarda düzenli morfolojide endotel hücrelerinin olduğu gözlemlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Deneysel grupların aorta örneklerine ait temsili taramalı elektron mikroskopları.

Kontrol (A), OVT (B) ve OVT+Ghrelin (C) gruplarında düzenli morfolojide endotel hücrelerinin olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmanın sonuçları, cerrahi menopoz gelişimini takiben vücut ağırlığında ve LDL'de artış ile beraber HDL'de düşüş olduğunu ve karaciğerde hafif derecede inflamasyon bulguları geliştiğini göstermiştir. Cerrahi sonrası 4 hafta boyunca haftada bir kez uygulanan ghrelin tedavisi ile vücut ağırlığı değişmezken, LDL'deki artış engellenmiş, VLDL ve trigliseritler düşmüş ve karaciğerde inflamasyon gerilemiştir.

Rodentlerle yapılan pek çok çalışma oreksijenik özellikleri bilinen ghrelinin vücut ağırlığında artışa neden olduğunu göstermiştir (26, 27). Bulgularımız, hayvanların ağırlıklarında artış olmadığına işaret etmektedir. Bunun çalışmamızda ghrelinin farmakolojik dozunun kullanılmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak abdominal bölgede ve karaciğerde yağlanma artışı görülmektedir(28,29). Bunun sonucunda ortaya çıkan dislipidemi tablosu uzun dönemde karaciğerde lipit ve lipoprotein sentezini bozarak serumda trigliserit, LDL, VLDL düzeylerinin yükselmesine ve HDL düzeyinin düşmesine sebep olmaktadır (30,31). Çalışmamızda OVT'li sıçanlarda HDL düzeyleri düşmüş, LDL düzeyleri artmış, trigliserit ve AST'de bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu biyokimyasal bulguları destekleyecek şekilde, histolojik değerlendirmeler de sinüzoidal konjesyon, aktifleşmiş Kupffer hücreleri ve hasarlı hepatositlerin varlığını göstermekte ve karaciğerde inflamatuvar hasara işaret etmektedir. Yağlanmanın ilerlemesiyle alkolik olmayan karaciğer hastalığı tablosu ortaya çıktığında AST düzeylerinde artış gözlenmektedir(32). Çalışmamızın verileri 8 haftalık postmenopozal dönemde LDL-HDL düzeylerinin değişmesine karşın AST düzeyinin kontrolden farklı olmadığını, dolayısıyla karaciğer fonksiyonlarının etkilenmediğini göstermiştir. Buna karşın, ghrelin tedavisi kontrole göre daha önce yapılmış bir çalışmaya benzer olarak (33) AST düzeyinde bir azalmaya yol açmıştır; bu da ileri dönemde gelişebilecek karaciğer fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Dislipidemi yalnızca yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir. Pek çok çalışma dislipidemiyi kardiyovasküler komplikasyonları da beraberinde getirdiğini göstermektedir (31,34,35). Hatta 8 yıl süren bir çalışmada yağlı karaciğer hastalığına sahip hastalarda ölüm riskinin % 36 olduğunu ve ölüm sebeplerinin büyük oranda kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklandığı rapor edilmiştir (36). Literatürde overektomi sonrası sıçanlarda endotel hasarının farklı zaman dilimlerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Spontan hipertansif sıçanlarla yapılan bir çalışmada 5. haftada endotel hasarı izlenirken (37) Wistar sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada overektomi sonrası kan basıncındaki değişiklikler en erken 8. haftanın sonunda gerçekleşmiştir (38). Ghrelinin endotel ve vasküler fonksiyonu düzelterek, sempatik etkiyi azaltarak ve kan basıncını düşürerek kardiyovasküler sisteme koruyucu bir etkisi olduğu çeşitli yayınlarda rapor edilmiştir (39, 40). Çalışmamızda OVT'li sıçanlarda aortta bir hasar tespit edilmemiştir. Bu durumun overektomi sonrası geçen toplam 8 haftalık sürenin kardiyovasküler komplikasyon gelişmesi için kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmada kardiyovasküler riskle ilgili başka bir değerlendirme yapılmaması olumsuzdur.

Dislipidemi mutlaka tedavi edilmesi gereken bir tablodur. Hali hazırda lipit düzeyi düşürücü olarak statinler, fenofibrat, omega-3 yağ asitleri ve niacin kullanılmaktadır (41). Bu tedavilerin ilaç etkileşimleri, serum transaminazlarında değişiklikler, alkol etkileşimi, miyopati, gastrointestinal problemler, erektil disfonksiyon, hepatit, hiperlipsemi, artan kanama zamanı gibi çeşitli yan etkileri vardır (42). Özellikle fibrat grubu ilaçlarla yapılan 40-50 haftalık tedavilerde kemirgenlerde hepatik tümör geliştiği gözlenmiştir (43-45). Çalışmamızda karaciğerdeki anti-inflamatuvar etkileri daha önce çeşitli modellerde gösterilmiş olan ghrelinin (46-48) lipoproteinler ve karaciğer fonksiyonunu üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Ghrelin enjeksiyonu postmenopozal olarak düşmüş bulunan HDL üzerinde bir etki göstermemiştir. Öte yandan trigliserit, VLDL ve AST düzeylerini düşürmüştür. Literatürde uzun dönem sürekli infüzyon yolu ile uygulanan ghrelinin hepatik lipogenezi uyardığı gösterilmişse de (49) çalışmamızda serum bulguları ile uyumlu olacak şekilde, histolojik analizler OVT ile ortaya çıkan karaciğer hepatositlerindeki balonlaşmanın haftada bir ghrelin tedavisi ile azaldığını ortaya koymuştur. Bu özellikleri ile dislipidemiyi tedavisinde yeni bir alternatif olarak değerlendirilerek ileri araştırmalar yapılması beklenmektedir.

Endojen olarak gıda alımında artışa neden olan ghrelinin, periferik yolla verildiğinde de gıda alımında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (50). Ancak, çalışmamızda postmenopozal dönemde 4 kez uygulanmasının menopoz sonrasında gözlenen ağırlık artışından daha fazla bir artışa neden olmadığı görülmüştür. Öte yandan, karaciğerde inflamasyonu azaltıp, dislipidemide anlamlı düzeltme sağlamanın, postmenopozal metabolik bozulmanın düzeltilmesinde ghrelinin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Menopoz sonrasında gözlenen dislipidemide ve hafif karaciğer inflamasyonunda, ghrelinin koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, ghrelinin farklı dozlarda denendiği deneysel çalışmalara ve klinik araştırmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab.* 2013;16:97-110
- Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids.* 2017; Nov. pii: S0039-128X(17)301
- Morling JR, Balkau B, Wild SH. Diabetes in women: a lifecourse approach. *Menopause Int* 2013;19:87-95.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-50.
- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006;26:856-63.
- Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-43.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:55-10.
- Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health* 2009;5:191-203.
- Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity* 2008; 32:6: 949-958.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents *Nature* 2000;407: 908-913.
- Kojima M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding *Nature* 2001, 409:194-8
- Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-9.
- Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment, *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:12-20.
- Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Molecular endocrinology.* 2009;23:914-24.
- Sato T, Ida T, Nakamura Y et al. Physiological roles of ghrelin on obesity, *Obesity Research & Clinical Practice* 2014; 8:e405-e413;
- Lin L, Saha PK, Ma X et al. Ablation of ghrelin receptor reduces adiposity and improves insulin sensitivity during aging by regulating fat metabolism in white and brown adipose tissues. *Aging cell.* 2011;10:996-1010.
- Zigman JM, Bouret SG, Andrews ZB. Correction to "Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2016;27:54-63.
- Briggs DI, Enriero PJ, Lemus MB, Cowley MA, Andrews ZB. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. *Endocrinology* 2010; 151:4745-55
- Briggs DI, Lemus MB, Kua E, Andrews ZB. Diet-induced obesity attenuates fasting-induced hyperphagia. *J Neuroendocrinol* 2011; 23:620-6.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG 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
- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114:57-66.

- Estep M, Abawi M, Jarrar M et al. Association of obestatin, ghrelin, and inflammatory cytokines in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2011; 21:1750-7.
- Cheng J, Zhang L, Dai W et al. Ghrelin ameliorates intestinal barrier dysfunction in experimental colitis by inhibiting the activation of nuclear factor-kappa B. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015;458:140-7.
- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104:1430-5.
- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
- Corriveau P, Paquette A, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. *Maturitas* 2008;59:259-67.
- Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol.* 2010;9:402-9.
- Ahmed MH, Abu EO, Byrne CD. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? *Prim Care Diabetes.* 2010;4:129-37
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30; 363:1341-50.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* 2014;5:211-8.
- Elsawy M, Emara E. The impact of ghrelin on oxidative stress and inflammatory markers on the liver of diabetic rats. *Tanta Med J* 2016;44:163-9
- Norris AL, Steinberger J, Steffen LM, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Kelly AS. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19:1415-9.
- Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:78-84.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116:1413-9.
- Wassmann S, Baumer AT, Strehlow K et al., Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress During Estrogen Deficiency in Spontaneously Hypertensive Rats. *Circulation* 2001; 103, 435-41.
- Fabricio V, Oishi JC, Biffe BG, et al. Resveratrol Treatment Normalizes the Endothelial Function and Blood Pressure in Ovariectomized Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:116-21.
- Mao Y, Tokudome T, Kishimoto K. Ghrelin As a Treatment for Cardiovascular Diseases. *Hypertension* 2014; 64:450-4.
- Lillenes BM; Frishman WH. Ghrelin and the Cardiovascular System. *Cardiology in Review* 2016; 24:288-97.
- Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:78-84.
- Dublin: National Medicines Information Center NMIC Bulletins 2006 12:4 [updated 16 November 2018; cited 5 January 2019]. Available from: www.stjames.ie/GPsHealthcareProfessionals/Newsletters/NMICBulletins/NMICBulletins2006/Update%20on%20Lipid-Lowering%20Therapies%20Vol.12%20No.4%202006.pdf.
- Rao MS, Subbarao V, Reddy JK. Peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis: histochemical analysis of ciprofibrate-induced preneoplastic and neoplastic lesions for gamma-glutamyl transpeptidase activity. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:951-6.
- Yu S, Rao S, Reddy JK. Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003;3:561-72.
- Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1702-9.
- Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008;29:1231-40.
- Işeri SO, Sener G, Saglam B, Ercan F, Gedik N, Yeğen BC. Ghrelin alleviates biliary obstruction-induced chronic hepatic injury in rats. *Regul Pept* 2008;146:73-9.
- Kasımay O, Işeri SO, Barlas A, Bangir D, Yeğen C, Arbak S, Yeğen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res.* 2006;36:11-9.
- Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2014; Jul 14; 20:8407-15
- Lippl F, et al. Low-dose ghrelin infusion—evidence against a hormonal role in food intake. *Regul Pept* 2012;174:26-31.