

# PERAN GHRELIN DALAM REGULASI NAFSU MAKAN



Dr. dr. Dida A. Gurnida, SpA(K), M.Kes

Diana Rosifah

**September 2011**

**Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Hasan Sadikin  
Bandung**

## **PENDAHULUAN**

Tubuh manusia selalu melakukan regulasi untuk mencapai keadaan homeostasis, termasuk homeostasis energi. Keadaan ini dicapai bila terdapat keseimbangan antara pemasukan energi dan pengeluarannya. Pemasukan energi berasal dari asupan makanan, sedangkan pengeluarannya berupa pemakaian untuk metabolisme basal, termogenesis dan aktivitas fisik.<sup>1-3</sup>

Pengetahuan mengenai fisiologi sistem yang mengatur pemasukan dan pemakaian energi telah mengalami kemajuan dalam beberapa dekade terakhir. Hipotalamus merupakan bagian otak yang berperan penting dalam regulasi tersebut dan sejumlah neuropeptida sentral telah diketahui terlibat di dalamnya. Sistem neuropeptida sentral ini secara langsung diatur oleh sinyal-sinyal metabolik dan hormon.<sup>1, 2-4</sup>

Sinyal metabolik berupa kadar nutrien (glukosa, protein, lemak) dalam darah, sinyal mekanik dan kimia dari pencernaan serta hormon pencernaan bekerja secara primer sebagai patokan tubuh untuk rasa kenyang sehingga membatasi jumlah makanan yang masuk. Sinyal-sinyal tersebut akan mempertahankan homeostasis energi dalam jangka pendek.<sup>2-4</sup>

Hormon leptin dan insulin sudah lama diketahui mempunyai peran dalam homeostasis energi jangka panjang. Pelepasan kedua hormon tersebut menyebabkan modulasi neuropeptida hipotalamus yang mengatur perilaku makan dan berat badan. Pada tahun 1999, ditemukan hormon ghrelin yang dihasilkan lambung. Selain berperan dalam homeostasis energi jangka panjang, ghrelin diketahui mempunyai peran dalam regulasi nafsu makan jangka pendek.<sup>1-3</sup>

Pada sari kepustakaan ini akan dibahas mengenai homeostasis energi, mediator homeostasis energi, peran hipotalamus dalam regulasi nafsu makanan dan mekanisme ghrelin dalam regulasi nafsu makan.

## **HOMEOSTASIS ENERGI**

Metabolisme energi di dalam tubuh manusia diatur oleh berbagai faktor, baik yang menyebabkan meningkatnya penyimpanan energi atau yang mendorong pemakaian energi. Keseimbangan energi ini merupakan fungsi utama regulasi asupan makanan yaitu melalui regulasi perilaku dan nafsu makan.<sup>1, 2, 5, 6</sup>

Banyak faktor yang berperan dalam mengatur perilaku makan. Faktor-faktor tersebut mengatur agar asupan makanan disesuaikan untuk menyeimbangkan perubahan pemakaian energi selama suatu periode. Berbagai faktor kimia yang berada di aliran darah bekerja sebagai sinyal kondisi nutrisi tubuh berperan penting dalam mengatur asupan makanan.<sup>1, 2</sup>

Regulasi asupan makanan tidak ditentukan pada perubahan hanya dari satu sinyal, tetapi oleh integrasi berbagai input yang menyampaikan informasi tentang status energi tubuh. Berbagai molekul sinyal bekerja sama untuk memastikan perilaku makan sesuai dengan kebutuhan energi tubuh jangka pendek maupun jangka panjang. Mekanisme regulasi asupan makanan jangka panjang berguna untuk mempertahankan cadangan lemak atau cadangan energi tubuh, sedangkan mekanisme jangka pendek berguna untuk regulasi segera jumlah dan frekuensi asupan makanan.<sup>1, 2, 5, 6</sup>

## **MEDIATOR UNTUK HOMEOSTASIS ENERGI**

Homeostasis energi diregulasi melalui berbagai mediator sebagai sinyal yang kelak akan diintegrasikan di hipotalamus dan korteks serebri. Mediator tersebut dibagi menjadi 2 yaitu neuropeptida yang diproduksi di otak dan bekerja sebagai suatu komponen dari sirkuit saraf, serta mediator perifer yang bersirkulasi dalam darah dan memberikan input ke otak.<sup>7</sup>

### **Neuropeptida**

Neuropeptida adalah peptida yang disekresikan oleh neuron di otak atau medulla spinalis yang digunakan untuk komunikasi antar sel.<sup>7</sup> Neuropeptida yang berperan dalam regulasi homeostasis energi diantaranya adalah:

- *Agouti related peptide* (AgRP)

Suatu neuropeptida yang berikatan dengan MC3r dan Mc4r dan merangsang asupan makanan dan menyebabkan penambahan berat badan.

- *$\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH).

Suatu peptida dengan 13-asam amino yang dihasilkan oleh proopiomelanocortin (POMC) dan juga disintesis dalam nukleus arkuata hipotalamus, nukleus traktus solitarius di otak belakang dan hipofise.  $\alpha$ -MSH menghambat asupan makanan dan menyebabkan penurunan berat badan dengan mengaktifkan Mc3r dan Mc4r dalam otak.

- *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART).

Molekul ini akan mengkode neuropeptida (Cart42–89), yang diekspresikan dalam berbagai area otak dan diekspresikan bersama POMC pada nukleus arkuata hipotalamus. Fungsi CART ini sama dengan  $\alpha$ -MSH, yaitu menghambat asupan makanan dan menyebabkan penurunan berat badan.

- *Hypocretin 1 dan 2* (juga dikenal dengan *orexin 1 dan 2*). Neuropeptida yang mempunyai efek dan diproduksi oleh gen precursor yang sama pada hipotalamus lateralis yaitu meningkatkan nafsu makan.

- *Melanin-concentrating hormone* (MCH)

Suatu hormon neuropeptida siklik yang diproduksi di hipotalamus lateralis namun oleh sel yang berbeda dengan sel yang memproduksi *hypocretin/orexin*. Neuron yang memproduksi MCH menerima input secara langsung dari neuron nukleus arkuata dan melepaskan rangsang untuk asupan makanan. MCH dan  $\alpha$ -MSH secara struktur tidak

berhubungan namun mempunyai efek yang berlawananan dalam regulasi asupan makanan.

- **Neuropeptida Y (NPY)**

Neuropeptida ini merangsang nafsu makan dan pada nukleus arkuata diekspresikan pada neuron yang sama dengan AgRP. Namun, tidak seperti AgRP, NPY juga diekspresikan pada area lain dari hipotalamus dan otak.

- *Thyrotropin-releasing hormone (TRH)*

Suatu peptida dengan 3-asam amino yang diproduksi oleh sel khusus dalam nukleus paraventricular dari hipotalamus dan ditransport melalui sirkulasi darah lokal ke hipofise. TRH akan menstimulasi pelepasan thyroid stimulating hormone (TSH). TSH kemudian akan bersirkulasi ke seluruh tubuh menyebabkan kelenjar tiroid melepaskan tiroksin, suatu hormon lipofilik yang berefek pada berbagai jaringan tubuh.<sup>7</sup>

## **Molekul Perifer**

Regulasi homeostasis energi juga dipengaruhi oleh sinyal dari perifer. Molekul dari perifer ini akan dibawa ke otak dan berikatan dengan reseptornya sehingga menyebabkan aksi sesuai dengan perannya dalam regulasi homeostasis energi. Molekul perifer ini diantaranya adalah:

- **Leptin**

Hormon endokrin yang diproduksi secara primer oleh sel-sel lemak di jaringan adiposa. Kadar leptin dalam darah menggambarkan jumlah simpanan lemak trigliserida di jaringan lemak. Semakin banyak cadangan lemak maka semakin banyak leptin yang dilepaskan ke dalam darah. Reseptor leptin dijumpai dalam jumlah banyak di hipotalamus ventromedial yang merupakan pusat kenyang. Keberadaan leptin juga menyebabkan penekanan keinginan untuk makan melalui jalur inhibisi terhadap NPY dan stimulasi terhadap POMC dan CART di nukleus arkuatus hipotalamus (gambar 1).

- Kolesistokinin (CCK)

Kolesistokinin merupakan salah satu hormon gastrointestinal yang disekresikan dari mukosa duodenum pada saat pencernaan makanan, terutama oleh adanya lemak. Kolesistokinin sebagai sinyal kenyang disampaikan ke nukleus traktus solitarius melalui jaras aferen n.vagus. Perangsangan oleh CCK terhadap n.vagus menyebabkan peningkatan lepas muatan (*discharge*) n.vagus yang kemudian ditransduksikan sebagai sinyal kenyang di NTS. CCK juga diketahui menyebabkan meningkatnya pelepasan serotonin (5-HT) di hipotalamus yang memiliki efek menghambat asupan makanan.

- Ghrelin

Suatu peptida yang banyak dihasilkan di lambung yang mempunyai efek menstimulasi asupan makanan. Peran ghrelin akan dibahas khusus dalam sari kepustakaan ini.

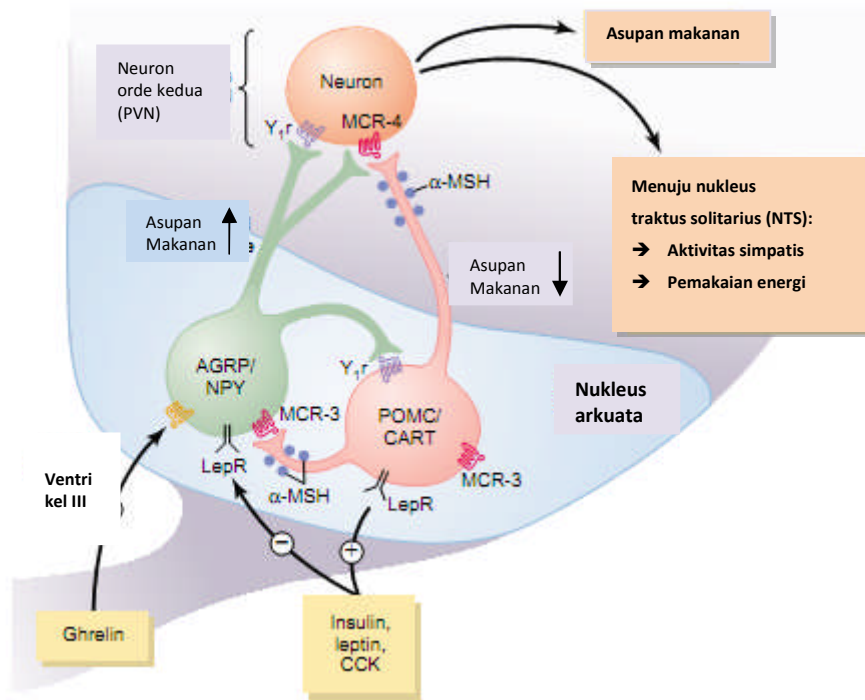
- Insulin

Suatu hormon yang dilepaskan dari pancreas yang mengatur homeostasis glukosa melalui kemampuan untuk menstimulasi asupan glukosa, sintesis glukosa dan jalur lain untuk penyimpanan energi di jaringan perifer. Insulin juga menjadi indikator perifer untuk status energi dan berikatan dengan reseptor pada nukleus arkuata di hipotalamus (gambar 1).<sup>11</sup>

Selain faktor-faktor di atas, pengisian lambung dan duodenum juga menyebabkan perangsangan reseptor regang (mekanosensori) di akson serat saraf eferen n. vagus. Sinyal tersebut dibawa ke nukleus traktus solitarius (NTS) di medula oblongata dan dari NTS informasi ini disampaikan ke pusat regulasi makan hipotalamus dan ke area otak lainnya.<sup>7-9</sup>

Berbagai faktor yang telah disebutkan di atas merupakan sinyal yang berlangsung secara otomatis dan tidak disadari. Pada kenyataannya, perilaku makan sering ditentukan oleh kondisi lingkungan, sosial dan psikologis yang dapat dikendalikan secara sadar. Misalnya,

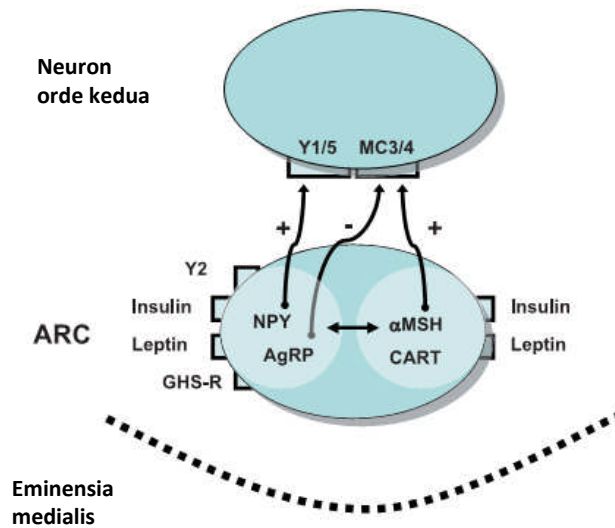
kebiasaan frekuensi makan, tampilan dan rasa makanan ataupun kondisi psikologis, dapat mengubah pola makan seseorang.<sup>9</sup>



**Gambar 1** Peran berbagai sinyal hormonal yang mempengaruhi hipotalamus.  
 Sumber: Barsh & Swartz, 2002.<sup>7</sup>

## PERAN HIPOTALAMUS DALAM REGULASI NAFSU MAKANAN

Hipotalamus adalah bagian dari otak yang berperan penting dalam regulasi proses-proses homeostasis, termasuk mengatur perilaku dan nafsu makan. Dalam dekade terakhir, peran hipotalamus dalam regulasi nafsu makan telah semakin difahami.<sup>4, 8, 10-12</sup>



Gambar 2. Nukleus arkuata (ARC) dan regulasi nafsu makan.  
 Keterangan:  $\alpha$ -MSH:  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; GHS-R= growth hormone secretagogue receptor; NPY: neuropeptida Y; AgRP: agouti related peptide; CART: cocaine-and-amphetamine related transcript.  
 Sumber: Wynne dkk, 2005.<sup>3</sup>

Nukleus arkuata yang terletak di sekeliling dasar ventrikel III, memiliki dua populasi neuron yang berbeda untuk mengatur asupan makanan. Neuron yang memproduksi neuropeptida Y (NPY) bertindak sebagai akselerator yang bekerja untuk menstimulasi makan. Sedangkan populasi neuron yang lain didekatnya yang memproduksi *pro-opiomelanocortin* (POMC) bekerja pada area otak yang sama dengan area NPY untuk menyebabkan inhibisi makan. Ketika salah satu neuron teraktivasi, maka populasi lain mengalami inhibisi. Contohnya, ketika neuron NPY teraktivasi oleh penurunan kadar leptin, maka NPY yang disekresikan akan berikatan dengan reseptornya di neuron POMC (reseptor Y1) dan menyebabkan inhibisi terhadap aktivitas neuron POMC tersebut. Neuron yang memproduksi NPY juga menghasilkan *agouti related peptide* (AgRP) yang dapat memblok reseptor MC4R (reseptor bagi  $\alpha$ -MSH, turunan POMC) di neuron orde kedua (gambar 2).<sup>3</sup>

Aktivasi neuron yang mengekspresikan NPY/AgRP ini pada saat keseimbangan energi negatif, dapat menstimulasi makan dengan dua cara, yaitu dengan pelepasan perangsang nafsu makan NPY dan dengan menurunkan kerja penekan nafsu makan melanocortin/POMC.

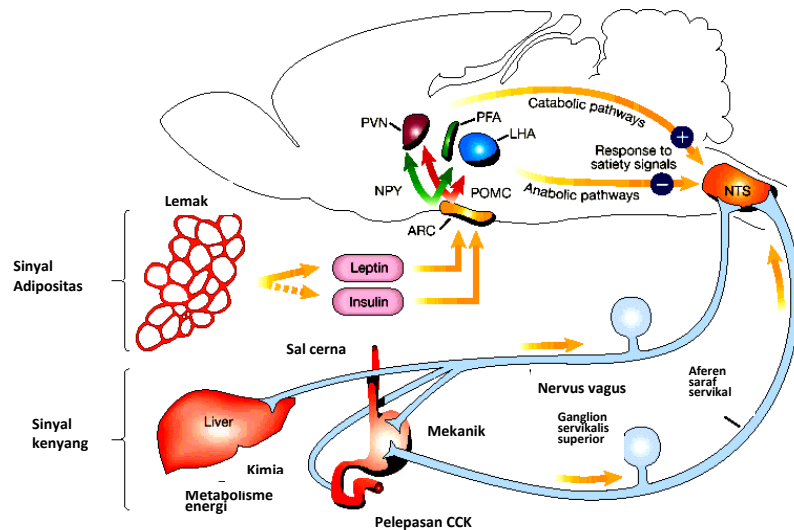


NPY kemudian akan berikatan dengan reseptor Y1 dan Y5 di area lateral hipotalamus (LHA). Pengikatan dengan reseptor Y1 dan Y5 di LHA menyebabkan aktivasi neuron *melanocortinating hormone* (MCH) dan orexin (sebagai neuron orde kedua). Aktivasi neuron MCH dan orexin akan berakibat peningkatan nafsu makan melalui regulasi perilaku oleh pusat yang lebih tinggi yaitu korteks prefrontal bagian median dan insular.<sup>3</sup>

Hipotalamus menerima masukan input neural, endokrin serta sinyal metabolik, kemudian mengintegrasikannya dan menggunakan berbagai jalur efektor untuk menimbulkan respons perilaku, otonom atau endokrin. Selain hipotalamus, pusat regulasi nafsu makan dan keseimbangan energi juga melibatkan sistem saraf secara luas meliputi batang otak, korteks serebri, area olfaktori dan lainnya.<sup>8,12</sup>

Gambar 3 memperlihatkan mekanisme sinyal perifer sampai ke hipotalamus, yang dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu:

1. Melalui sirkulasi darah. Sinyal metabolik dan hormon dapat melalui sawar darah otak sehingga dapat sampai ke hipotalamus melalui sirkulasi darah.
2. Melalui persarafan. Sinyal mekanik dan kimia dari organ visera dan saluran cerna dan disampaikan ke otak melalui serat aferen simpatis ke tingkat servikal yang diintegrasikan terlebih dahulu di *nukleus traktus solitarius*.<sup>11</sup>

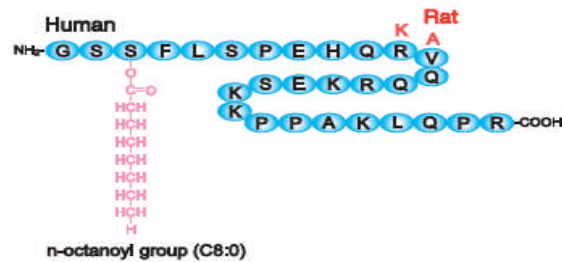


Gambar 3 Sinyal kenyang dari hati, saluran cerna dan peptida ditransmisikan melalui n. vagus dan serat simpatis ke nukleus solitarius (NTS) dan berintegrasi dengan input dari hipotalamus untuk mengakhiri makan. Schwartz dkk, 2000.<sup>11</sup>

## MEKANISME GHRELIN DALAM MENINGKATKAN NAFSU MAKAN

Ghrelin pertama kali dipublikasikan oleh Kojima dkk dalam jurnal *Nature* pada Desember 1999, sebagai ligan endogen untuk *growth hormone secretagogue receptor* (GHS-R). Mereka memilih nama ghrelin karena “ghre” adalah istilah proto-indo-eropa bagi kata “tumbuh” dan dimaksudkan sebagai juga sebagai gabungan kata GH dan relin yang berarti zat pelepas *growth hormone* (GH).<sup>13-17</sup>

Ghrelin adalah peptida dengan 28 asam amino merupakan peptide alami yang memiliki satu ester *n-octanoyl* pada residu serin-3. Adanya kelompok *n-octanoyl* pada gugus Ser3 ini bersifat esensial bagi aktivasi reseptor ghrelin (gambar 4). Kadar ghrelin plasma pada seseorang yang puasa adalah  $140 \pm 14$  fmol/ml.<sup>13, 14, 18</sup>

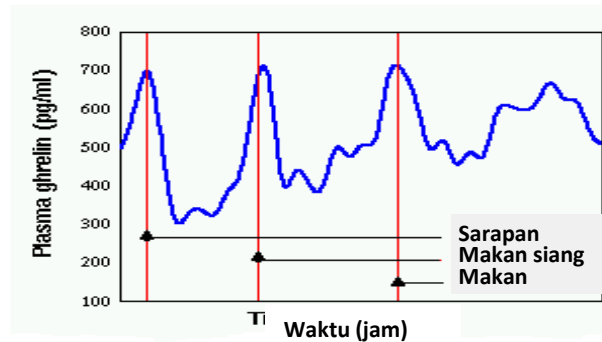


Gambar 4 Struktur ghrelin manusia dan tikus. Keduanya merupakan peptida dengan 28 asam amino dimana Ser3 dimodifikasi oleh asam lemak, *n*-octanoic acid. Sumber: Kojima, 2001<sup>14</sup>

Hormon ini terutama diproduksi dan disekresikan oleh *X/A-like cells* di dalam kelenjar-kelenjar *oxyntic* mukosa yang tersebar di lambung. Selain lambung, didapati adanya rangkaian neuron diantara nukleus-nukleus di sekitar ventrikel III yang menghasilkan ghrelin. Ghrelin juga dihasilkan dalam jumlah sedikit di testis, plasenta, ginjal, hipofise, usus halus, pancreas, limfosit dan bagian otak lainnya. Rata-rata, dua pertiga jumlah ghrelin dalam plasma berasal dari lambung dan sekurangnya sepertiga berasal dari usus halus.<sup>13, 14, 17, 19</sup>

Kadar ghrelin memperlihatkan variasi diurnal, yang meningkat karena puasa, sebelum makan dan saat malam hari, serta menurun dengan cepat (kurang dari 1 jam) oleh adanya asupan makanan terutama yang berkalori tinggi (gambar 5). Mekanisme supresi sekresi ghrelin sistemik oleh makanan belum diketahui dengan jelas. Namun, kadar ghrelin dalam darah berkorelasi negatif dengan adiposa tubuh. Hal tersebut mendukung adanya peran ghrelin dalam regulasi homeostasis energi.<sup>20, 21</sup>

Ghrelin merupakan peptida neuroenterik pertama yang diketahui bertindak sebagai molekul pembawa sinyal lapar dari perifer. Ghrelin meningkatkan sekresi GH, masukan makanan dan penambahan berat badan ketika diberikan di perifer maupun sentral. Ghrelin menghasilkan efek stimulasi makan yang lebih kuat dari peptide oreksigenik lainnya kecuali NPY.<sup>13, 14, 17, 19</sup>



Gambar 5. Fluktuasi kadar ghrelin dalam darah harian yang meningkat sebelum makan dan menurun setelah makan. Sumber: Cummings dkk, 2001.<sup>9</sup>

Dari hasil penelitian Hewson dan Dickinson pada tahun 2000 diketahui bahwa pengaruh ghrelin dalam meningkatkan nafsu makan berkaitan dengan NPY dan AgRP, yang telah diketahui sebagai peptida oreksigenik yang bekerja di hipotalamus. Ghrelin akan menyebabkan peningkatan ekspresi mRNA untuk NPY dan AgRP. Dalam kerjanya, ghrelin mengimbangi pengaruh leptin terhadap NPY/AgRP. Pada tahun 2002, Date dkk memperlihatkan bahwa untuk menyampaikan sinyal ke otak, ghrelin memerlukan peran dari serat aferen n.vagus yang berasal dari lambung. Pengikatan ghrelin pada reseptornya yang terdapat di terminal akson n.vagus menyebabkan lepasnya muatan n. vagus. Sinyal ini kemudian dibawa ke nukleus traktus solitarius dan selanjutnya diteruskan ke hipotalamus (gambar 2).<sup>14, 17, 18, 22</sup>

Di dalam regulasi keseimbangan energi, ghrelin mempunyai 2 peran, yaitu 1) sebagai hormon perifer dari lambung, yang bersama sinyal lain seperti insulin dan leptin akan memberikan informasi kepada kontrol pusat keseimbangan energi ketika cadangan energi berkurang, sehingga meningkatkan nafsu makan (*orexigenic drive*) dan menurunkan pemakaian energi; dan 2) sebagai neuropeptida hipotalamus yang dieksresikan oleh neuron di ventrikel ke III diantara hipotalamus ventromedial, hipotalamus dorsal, nukleus paraventriklar dan nukleus arkuata. Serabut eferen dari neuron yang mengeksresikan ghrelin akan

diproyeksikan menuju sirkuit pusat regulasi keseimbangan energi dan akan menyeimbangkan aktivitas oreksigenik NPY/AGRP dengan neuron anorektik POMC.<sup>23,24</sup>

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya peran ghrelin dalam regulasi nafsu makan. Kadar ghrelin akan meningkat sebelum makan dan menurun segera (kurang dalam 1 jam) setelah makan. Pada binatang percobaan, pemberian ghrelin secara sentral maupun sistemik, terbukti meningkatkan nafsu makan. Pada manusia, pemberian ghrelin intravena sampai kadar ghrelin preprandial merangsang rasa lapar dan perilaku makan spontan. Pemberian ghrelin secara subkutan juga merangsang nafsu makan dan asupan makanan baik pada penderita obesitas ataupun normal.<sup>15,21</sup>

Peran ghrelin dalam homeostasis energi jangka panjang juga telah dibuktikan oleh beberapa penelitian. Kadar ghrelin berkorelasi negatif dengan adiposa tubuh dan meningkat dengan adanya penurunan berat badan yang diinduksi oleh diet rendah kalori, latihan, anoreksia nervosa atau kakeksia. Berat badan yang diinduksi oleh diet dengan kadar lemak tinggi, terapi untuk anoreksia nervosa atau pemberian glukokortikoid menyebabkan penurunan kadar ghrelin sistemik. Pemberian ghrelin jangka panjang pada binatang percobaan menyebabkan peningkatan nafsu makan, peningkatan berat badan, menurunkan pemakaian energi dan meningkatkan adipogenesis.<sup>15,21</sup>

## **RINGKASAN**

Homeostasis energi diatur oleh berbagai mekanisme regulasi asupan makanan sebagian bekerja secara jangka panjang untuk mempertahankan cadangan energi tubuh, dan yang lainnya bekerja untuk waktu singkat jangka pendek untuk regulasi segera jumlah dan frekuensi makan.

Di dalam homeostasis energi, ghrelin berfungsi sebagai sinyal perifer sebagai hormon perifer dari lambung yang memberikan informasi kepada kontrol pusat keseimbangan energi

sehingga meningkatkan nafsu makan (*orexigenic drive*) dan menurunkan pemakaian energi dan sebagai neuropeptida hipotalamus yang akan menyeimbangkan aktivitas oreksigenik NPY/AGRP dengan neuron anorektik POMC.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in control of appetite. *Exp Physiol.* 2004;89:507-16.
2. Havel P. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energi homeostasis. *Exp Biol Med.* 2001;226:963-77.
3. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocr.* 2005;184:291-318.
4. Huda MSB, Wilding JPH, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obs Rev.* 2006;7:163-82.
5. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J.* 2010;57:359-72.
6. Shin AC, Zheng H, Berthoud HR. An expanded view of energi homeostasis: neural integration of metabolic, cognitive, and emotional drives to eat. *Physiol Behav.* 2009;97:572-80.
7. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energi balance:perception and integration. *Nat Rev.* 2002;3:589-600.
8. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowki T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol & Phar.* 2004;55:137-54.
9. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007;117:13-21.
10. Klok MD, Jakobsdottir, Drent. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obs Rev.* 2006;8:21-34.
11. Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity.* 2006;14:1-7.

12. Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol Med.* 2001;226:978-81.
13. Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, Lee SD, Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.* 2009;61:430-81.
14. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005;85:495-522.
15. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, dkk. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5992-5.
16. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschoöp M, Pronchuk N, Grove KL, dkk. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energi homeostasis. . *Neuron* 2003;37:649–61.
17. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004;25:426-57.
18. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, dkk. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:1120-8.
19. Dostalova I, Haluzik M. The role of ghrelin in the regulation of food intake in patients with obesity and anorexia nervosa. *Physiol Res.* 2009;58:59-170.
20. Haqq AM, Farooqi S, O’rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, dkk. Serum ghrelin levels are inversely correlated with ody mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:174-8.
21. Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:653-60.



22. 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.
23. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M 2001. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology.* 2001;142:4163-9.
24. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68-81.