

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : Bağımsız Proje (B)
Proje No : 16B0230003
Proje Yöneticisi : Prof. Dr. Arif İrfan Soykan
Proje Başlığı : OTOMİYEN GASTRİK HASTALARDA SERUM GHRELİN, MOTİLİN VE DOLAŞAN ANTIMİYENTER KANTİKOR DÜZEYLERİ İLE GASTRİK BOŞALMA ZAMANI VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ"

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

ST YORUM

STEM YORUM GEREKÇESİ

..... / / 20
Prof. Dr. Arif İrfan Soykan

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU**

OTOİMMÜN GASTRİT HASTALARDA SERUM GHRELİN, MOTİLİN VE DOLAŞAN ANTI-MYENTERİK ANTİKOR DÜZEYLERİ İLE
GASTRİK BOŞALMA ZAMANI VE OTONOM SINIRSIZ FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Prof. Dr. Arif İrfan Soykan

Uzm. Dr. ada Kalkan

16B0230003

26.02.2016 - 26.02.2017

09.05.2017

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - 2017

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

Türkçe Adı	: OTO İMMÜN GASTRİT HASTALARDA SERUM GHRELİN, MOTİLİN VE DOLANAN ANTIMİYENTERİK ANTİKOR DÜZEYLERİ İLE GASTRİK BOŞALMA ZAMANI VE OTONOM SINIRSIZ SİSTEM FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
İngilizce Adı	: ASSOCIATIONS OF GHRELIN, MOTILIN AND ANTIMYENTERIC ANTIBODIES WITH GASTRIC EMPTYING AND AUTONOMIC NERVE FUNCTION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE GASTRITIS

Özetleri

: ABSTRACT

Background: Gastric emptying of solids is delayed and autonomic nerve dysfunction is detected in patients with autoimmune gastritis. The aims of this study were to: (i) compare serum levels of ghrelin and motilin in patients with delayed and normal gastric emptying and (ii) investigate whether circulating antimyenteric antibodies, serum ghrelin and motilin levels have any effect on autonomic nerve function.

Methods: Non-invasive cardiovascular reflex tests were used in order to evaluate autonomic nervous system function. Gastric emptying time was evaluated by a standard 2-hour scintigraphic test using a solid meal. Serum ghrelin and motilin levels were tested by ELISA and circulating antimyenteric antibodies were tested by IFA.

Results: Serum ghrelin and motilin levels of patients with delayed gastric emptying (n=22) were significantly decreased compared to normal gastric emptying patients (n=19), (67.55±8.81 vs 126.79±25.81 pg/mL, p<0.001 and 279.59±111.12 vs 500.42±155.95 pg/mL, p<0.001). Serum ghrelin and motilin levels of patients with deranged autonomic nervous system function (n=26) were significantly decreased compared to patients with normal autonomic nervous system function (n=15), (80.73±28.46 vs 127.79±28.06 pg/mL, p<0.001 and 316.92±160.47 vs 490.20±141.02 pg/mL, p<0.001). None of the patients were positive for circulating antimyenteric antibodies.

Conclusions: Ghrelin and motilin levels in autoimmune gastritis patients with delayed gastric emptying and deranged autonomic nerve function were significantly decreased. Decrease in serum ghrelin and plasma motilin levels in autoimmune gastritis patients suggest a potential role in explaining delayed gastric emptying observed in these patients.

ÖZET

Giri : Otoimmün gastritli hastalarda katıların gastrik boşalması gecikmekte ve otonom sinir disfonksiyonu saptanmaktadır. Bu çalışmanın amacı: (i) gecikmiş ve normal gastrik boşalması olan hastalarda ghrelin ve motilin'in serum düzeylerini karşılaştırmak ve (ii) dolaşımdaki antimyenterik antikörler, serum ghrelin ve motilin düzeylerinin otonom sinir fonksiyonu üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Non-invazif kardiyovasküler refleks testleri otonom sinir sisteminin fonksiyonu değerlendirilmek için kullanılmıştır. Gastrik boşalma süresi katı bir öğün kullanarak standart 2-saatlik sintigrafik test ile değerlendirilmiştir. Serum ghrelin ve motilin düzeyleri ELISA ile ve dolaşan antimyenterik antikörler IFA ile test edilmiştir.

Bulgular: Serum ghrelin ve motilin düzeyleri gecikmiş gastrik boşalması olan hastalarda (n=22) normal gastrik boşalması olan hastalarla karşılaştırıldığında (n=19) anlamlı oranda azalmıştır, (67.55±8.81'e karşı 126.79±25.81 pg/mL, p<0.001 ve 279.59±111.12'ye karşı 500.42±155.95 pg/mL, p<0.001). Serum ghrelin ve motilin düzeyleri dengesiz otonom sinir sistemi fonksiyonu olan hastalarda (n=26) normal otonom sinir sistemi fonksiyonu olan hastalarla (n=15) karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştır, (80.73±28.46'ya karşı 127.79±28.06 pg/mL, p<0.001 ve 316.92±160.47'ye karşı 490.20±141.02 pg/mL, p<0.001). Hastaların hiçbirisi dolaşan antimyenterik antikörler için pozitif değildir.

Sonuç: Ghrelin ve motilin düzeyleri gecikmiş gastrik boşalması ve dengesiz otonom sinir fonksiyonu olan otoimmün gastrit hastalarında anlamlı oranda azalmıştır. Otoimmün gastrit hastalarında serum ghrelin ve plazma motilin düzeylerindeki azalma, bu hastalarda gözlenen gecikmiş gastrik boşalmanın açıklanmasında potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

II. Amaç ve Kapsam

AMAÇ ve KAPSAM

Otoimmün gastrit (AIG) hidrojen/potasyum ATPaz ve intrinsik faktöre karşı otoantikorlar saptanan midenin organ-spesifik bir otoimmün hastalığıdır. Bu bozuklukta, parietal hücre kaybı ve korpusun oksintik bezlerinin harabiyeti korpus mukozasının atrofisine neden olur ki bu da sonrasında hipoklorhidri, hipergastrinemi ve antral G-hücresi hiperplazisine neden olur¹. Hastalığın son evresinde, vitamin B12 metabolizması bozulur ve gastrik parietal hücrelerin kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkabilir. Klinik görünüm hastalığın erken evrelerinde sessiz hastalıktan başlıyabilir ve hastaların bazıları vitamin B12 ve/veya demir eksikliği anemisi nedeniyle ara tırlabilirler². Katıların gastrik boşalmasının (GE) gecikmesi AIG'li hastaların önemli bir kısmında ispatlanmıştır ve semptomların nedeni olabilir ve bu bozukluk gecikmiş GE'nin önemli bir etyolojisidir.³ Ayrıca AIG'li bazı hastalarda otonom sinir disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir ve otonom sinir disfonksiyonu ve gecikmiş GE arasında yakın bir ilişki vardır.⁴

İnsanlarda, ghrelin korpus ve fundusun oksintik bezlerinde bulunan endokrin hücrelerden salgılanır ve vagus sinirini etkileyerek gastrik boşalmayı çabuklaştırır. Motilin de duodenal endokrin hücrelerden salınan endojen bir peptittir ve midenin myenterik plexus içerisindeki myenterik kolinerjik aktiviteyi artırarak gastrik motiliteyi hızlandırır⁵. Akalazyada dolaşan anti-myenterik antikorların (CAA) yüksek prevalansı bulgusu bu bozuklukta otoimmün bir etyolojiyi desteklemektedir^{6,7}. Ayrıca otoimmün etiyolojiye bağlı olarak AIG'de aynı antikorların bulunması da olasıdır. Bu bulguyla birlikte, AIG hastalarında CAA, ghrelin ve motilin durumuyla ilgili bilgi eksikliği mevcuttur. Ghrelin ve motilin GE'nin varsayılan düzenleyicileri olduğu için ve bazı AIG hastalarında üst GI semptomlara yol açan gecikmiş GE olduğu için, biz CAA, ghrelin ve motilin varlığının gecikmiş GE ve otonom sinir disfonksiyonuyla ilişkili olabileceği hipotezinde bulunduk. Bu nedenle bu çalışmanın amacı: (i) gecikmiş GE'li hastalarda serum ghrelin ve motilin düzeylerini saptamak ve normal GE ile karşılaştırmak ve (ii) CAA, serum ghrelin ve motilin düzeylerinin otonom sinir fonksiyonu üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

III. Materyal ve Yöntem

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hastalar

AIG'li 41 hasta bu çalı maya dahil edilmi tir. Otoimmün gastrit tanısı gastrik biyopsi örneklerindeki histolojik bulgulara dayanarak konmu tur. Histopatolojik olarak, AIG metaplazi, inflamasyon ve glandüler atrofiye e lik eden oksintik bezler, parietal ve zimojenik hücrelerin kaybıyla karakterizedir, ki bunlar midenin gastrik gövdesi ve fundusuyla sınırlıdır⁸. lave olarak, her hastada antiparietal hücre antikörlerinin varlı ı ve serum gastrin düzeyleri Vargas ve ark'nın tariff etti i ekilde ara tırılmı tur⁹. Otonom sinir fonksiyonunu etkileyebilecek e lik eden hastalı ı olan hastalar çalı madan Stojanovich ve ark'nın tanımladı ı ekilde çıkarılmı tur¹⁰. Gebelik, renal, karaci er, kardiyak veya respiratuar dekompanseasyon gibi durumlar veya bilinen herhangi bir otoimmün bozukluk, tiroid ve adrenal hastalık, veya mevcut veya önceki kanser tanısı olanlar çıkarılmı tur. Anti-kolinerjik ajanlar, ?-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, anjiotensin-dönü türücü enzim inhibitörleri, anjiotensin-2 reseptör blokörleri veya pilocarpine gibi otonom sinir fonksiyonunu ve GE'yi etkileyebilecek ilaçları alanlar da ayrıca çalı madan dı lanmı tur¹¹. Aynı ba lamda, GE'yi etkileyebilecek bozuklukları olanlar da çalı madan dı lanmı tur⁴.

2.2 Otonom sinir fonksiyon testleri

Bu çalı mada, otonom sinir fonksiyonunu incelemek için kardiyovasküler refleks testini kullandık ve e er en az iki test pozitifse disfonksiyon oldu u kabul edildi¹². Tüm testler aynı artlar altında yapıldı, oda ısısında, sabah, dinlenme süresi sonunda. Tüm hastalar otonom sinir disfonksiyonunun belirti ve bulguları (ortostatik hipotansiyon, ba dönmesi, bulanık görme, güçsüzlük ve dengesizlik hissi, aya a kalkınca senkop veya bayılma, terleme, çarpıntı, Raynaud fenomeni) için kontrol edildi. Parasempatik fonksiyonu de erlendiren ilk üç test esnasında, altı-kanallı bir elektrokardiogram (COMEN CM1200A Electrocardiogram, Guangdong, P.R. China) 50 mm/s ka ıt hızında kullanıldı. Sempatik sinir fonksiyonu iki testle de erlendirildi: ayakta durmaya kan basıncı yanıtı ve el sıkma testi.

Valsalva manevrası: Hastalardan bir civalı manometreye ba lı a ız parçasına 15 saniye süreyle 40 mmHg basıncı sürdüreceğ ekilde üflemleri istendi. Valsalva oranı prosedür sonundaki en uzun RR aralı ı ve prosedür esnasındaki en kısa aralıktan hesaplandı. Üç testin ortalaması bu analizlerde kullanıldı.

Postural ndeks (30: 15 oranı): stirahtta kalp hızı hasta dinlenmi ken elde edilmi tir. Daha sonra hastadan 1 dakika için mümkün oldu u kadar hızlı aya a kalkması istenmi ve kalp hızı tekrar ölçülmü tür. Bu toplam üç defa tekrarlanmı tur. R-R aralı ı 15 ve 30ncu saniyelerde ölçülmü ve oran hesaplanmı tur (30 : 15).

Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı (E/I oranı): Hastadan derin bir nefes alması ve 5 sn süreyle yava ça üflemesi istenmi tir. En uzun ekspirasyon R-R aralı ı ve inspirasyon esnasındaki en kısa R-R aralı ı, en az ardı ık üç 5 saniye döngüsü ortalanarak ölçülmü ve onların ortalama oranı hesaplanmı tur.

Ortostatik kan basıncı testi: Hastalardan test öncesinde 10 dk düz yatmaları istenmi tir. Kan basıncı yatar pozisyonda iki defa ölçülmü ve hastadan mümkün oldu u kadar çabuk kalkması istenmi tir. Kan basıncı aya a kalktıktan sonraki 6 dakika içinde her dakika ölçülmü tür. En dü ük ayakta sistolik kan basıncı ve yatar pozisyondaki ortalama sistolik kan basıncı arasındaki fark hesaplanmı tur.

El sıkma testi: Maksimum istemli kontraksiyon bir el sıkma kuvveti manometresiyle (Grip-D, Takei, Japan) saptanmı tur. Sonrasında, 5 dakikaya kadar mümkün oldu unca, hasta maksimum kontraksiyonun %30'unu idame ettirirken dakika ba ı kan basıncı ölçülmü tür. Test esnasındaki en yüksek diastolik kan basıncı ve test öncesindeki iki ölçümün ortalaması arasındaki fark hesaplanmı tur. Her testin sonucu normal (0), sınırda (1) veya anormal (2) olarak Ewing ve ark'nın referans de erlerindeki gibi sunulmu tur. Bu hesaplamada, maksimum muhtemel kümülatif skor 10'dur (örn., be testin hepsinde patolojik bulgular varsa). Toplam 0 veya 1 skor normal olarak de erlendirilirken, 2 veya 3 hafif otonomik disfonksiyon, 4 ve 6 arasında skoru olan hastalar orta düzeyde disfonksiyon ve 7 veya daha üstünde skoru olan hastalar iddetli otonom disfonksiyona sahip olarak de erlendirilmi tir¹⁰.

2.3 Gastrik bo alma çalı ması

Gastrik boşalma süresi katı bir örneğin kullanarak 2 saatlik sintigrafik yöntemle değerlendirilmiştir. Sintigrafik GE bir gecelik açlıktan sonra sabah, hasta en az 3 saat süreyle herhangi bir prokinetik veya proton pompa inhibitörü almayı kestikten sonra yapılmıştır. Standart bir sintigrafik GE protokolü izotopları ile arttırılmış 300Kcal çirpilmiş yumurta beyazı örneğini içermiştir ve bu test yemeği 55 MBq Tc-99m makro-agregat albuminin çirpilmiş yumurtayla karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Görüntü elde etmeye yemeğin alınmasından hemen sonra başlanmıştır. Daha sonra hastalar bir düşük-enerji yüksek-çözünürlüklü kollimatör ile tek başlı Gama Kamera (General Electric StarCam, USA) kullanarak ayakta taranmıştır ve görüntüler 64×64 piksel formatında ilgilenilen anterior ve posterior bölgelerdeki sayılar kullanılarak elde edilmiştir. Anterior ve posterior görüntüler geometrik ortalamasının hesaplanmasına olanak tanımak için alınmıştır. Mideye karışık gelen bir ilgi bölgesi çizilmiştir ve her çerçeve için gastrik sayılar belirlenmiştir. Arkaplan elemanları ve radyoaktif bozunma için düzeltmelerden sonra, süre-aktivite eğrisi yaratılmıştır; ve gastrik boşalma yarı ömrünü (GET ½) saptamak için, radyoaktif içeriğin %50'sinin mideden çıktığı zaman noktası Xeleris Workstation (General Electric, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. GE test sonuçları Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp departmanı tarafından yorumlanmıştır. Yüz on dakikadan daha uzun bir yarı ömür bu çalışmada gecikmiş GE'li hastaların daha ileri araştırılması için seçilmiştir¹³.

2.4 Serum total ghrelin, motilin ve CAA düzeylerinin belirlenmesi

Kan örnekleri bir gecelik açlıktan sonra 08:00 ve 10:00 saatleri arasında alınmıştır; daha sonra serum derhal santrifüj edilmiştir ve 0.5 ml aliquots içinde -80 C'de test edilene kadar saklanmıştır. Serum total ghrelin ve motilin düzeyleri ELISA (Cloud Clone Corp., Houston, TX, USA) ile üreticinin talimatlarına göre belirlenmiştir. Dolaşan antimiyenterik antikorlar IFA (Euroimmun, Luebeck, Germany) ile ticari olarak mevcut olan "Neurology Mosaic 1" kiti kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda saptanmıştır. Bu kit maymun serebellumu, maymun sinirleri ve maymun barsak dokusunu içermektedir. CAA pozitifliğini saptamak için, bu dokuların boyanması incelenmiştir ve myenterik plexus nöronları göz önüne alınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen bazı veriler daha önceki yayınlarda kullanılmıştır. Mevcut çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

IV. Analiz ve Bulgular

statistiksel analiz:

statistiksel analizler Windows için SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi verilerin dağılımının normalitesini belirlemek için kullanılmış ve sonuçlara göre parametrik veya non-parametrik testler tercih edilmiştir. Eğer dağılım normalse, değerler ortalama (\pm SD) olarak ifade edilmiş ve nominal değişkenler n ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Gruplar arasında ortalama değerlerdeki farkların anlamlılığı Student's t-test kullanılarak belirlenmiş ve ortanca değerlerdeki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U-testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson's chi-square χ^2 -testi veya Fisher's exact test ile incelenmiştir. Ki-sürekli değişken arasındaki fark dağılım normalse Pearson's korelasyon testiyle belirlenmiştir; aksi halde Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. Ki-gruptan fazla olduğunda, gruplar arasında ortalama değerlerdeki farkın anlamlılığı ANOVA testi kullanılarak analiz edilmiştir ve ortanca değerlerdeki farkın anlamlılığı Kruskal-Wallis testi kullanılarak analiz edilmiştir. p-değeri 0.05'den küçükse anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR:

AIG'li 41 hasta (27 kadın), ortalama yaşı 56.61 ± 11.79 yıl, çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda, 22 (%53.6) hasta gecikmiş GE göstermiş ve 19 hasta normal GE göstermiştir (GET $\frac{1}{2}$: 241.19 ± 199 'a karşı 90 ± 19 dk, $p < 0.001$). Gecikmiş GE'li hastaların serum total ghrelin ve motilin düzeyleri normal GE'li hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştır, sırasıyla (67.55 ± 8.81 'e karşı 126.79 ± 25.81 pg/mL, $p < 0.001$ ve 279.59 ± 111.12 'ye karşı 500.42 ± 155.95 pg/mL, $p < 0.001$). Hastaların demografik verileri, GET $\frac{1}{2}$ ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Toplamda, 26 (%63.4) hasta otonom sinir sistemi disfonksiyonu göstermiştir ve 15 (%36.5) hasta normal otonom sinir sistemi test bulgularına sahiptir (total otonom test skoru: 0.8 ± 0.25 'e karşı 5.65 ± 1.74 , $p < 0.001$). Dengesiz otonom sinir sistemi fonksiyonu olan hastalardaki serum total ghrelin ve motilin düzeyleri normal otonom sinir sistemi fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştır, sırasıyla (80.73 ± 28.46 'ya karşı 127.79 ± 28.06 pg/mL, $p < 0.001$ ve 316.92 ± 160.47 'ye karşı 490.20 ± 141.02 pg/mL, $p < 0.001$). Otonom sinir sistemi disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Multivaryant analizlerde, plazma motilin düzeylerinin serum ghrelin düzeylerini etkileyen bağımsız bir faktör olduğu saptandı ($r = 0.623$, $p = 0.019$). Bununla birlikte, serum ghrelin ($r = 0.623$, $p = 0.019$) ve gastrin ($r = -0.70$, $p < 0.001$) düzeylerinin plazma motilin düzeylerini etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptandı (Tablo 3). Biz ayrıca antimyenterik antikörlerin varlığını da araştırdık, bununla birlikte tüm hastalar antimyenterik antikörler bakımından negatifti, bu nedenle daha ileri ileri ki araştırılmadı.

V. Sonuç ve Öneriler

Bizim çalı mamızda serum total ghrelin ve plazma motilin düzeyleri gecikmi GE'si olan AIG hastalarında normal GE hastalarıyla kar ıla tırıldı nda anlamlı oranda azalmı tı. laveten, serum ghrelin ve plazma motilin düzeyleri dengesiz otonom sinir sistemi fonksiyonu olan AIG hastalarında normal otonom sinir sistemi fonksiyonu olan hastalarla kar ıla tırıldı nda anlamlı düzeyde azalmı tı. Bildi imiz kadarıyla, bu AIG hastalarında plazma motilin, ghrelin düzeyleri, CAA ve GE ve otonom sinir sistemi fonksiyonu arasındaki ili kilere i aret eden ilk bildiridir. Ghrelin gastrik bo alma üzerine gastrik asit sekresyonun uyarılması ve gastrik bo almanın vagus siniri aracılı ıyla hızlandırılması gibi önemli etkilere sahiptir14,15. Bu ba lamda, serum ghrelin düzeylerindeki bir azalma gecikmi gastrik bo almaya yol açarak abdominal distansiyon ve erken doyma gibi semptomlara neden olabilir. Kawashima ve ark. gastrik mukozadaki atrofik de i ikliklerin plazma ghrelin düzeylerindeki azalma için önemini belirlemek amacıyla atrofik gastriti olan ve olmayan 220 olguda plazma ghrelin konsantrasyonlarını ölçmü lerdir16. Atrofik gastritin iddetinin Helicobacter pylori enfeksiyonundan ba ımsız olarak plazma ghrelin düzeylerinin anlamlı oranda azalttı mı saptamı lar ve gastrik atrofinin plazma ghrelin düzeylerini düzenleyen anahtar faktör oldu u kararına varmı lardır. Eun Bae ve ark.'nın yeni bir çalı ması serum total ghrelin düzeyleri ve gastrik atrofi arasındaki korelasyonu ara tırmı tır17. Histolojik ve endoskopik inceleme aracılı ıyla 154 hastayı de erlendirmi ler ve serum total ghrelin düzeylerinin a ırı korpus atrofisi olan hastalarda azaldı mı bulmu lardır. Serum ghrelin düzeyi pepsinojen I ve I/II oranıyla ba lantılıdır. Bununla birlikte, ghrelin'in ayırt edici kabiliyeti pepsinojen I'den daha dü üktür ve pepsinojen I/II oranıyla benzerdir. Serum total ghrelin düzeyinin a ırı korpus atrofisi olanlarda azaldı ma ve serum ghrelin düzeyinin serolojik performansının pepsinojen I'den daha dü ük oldu una karar vermi lerdir. AIG atrofi ile birlikte parietal hücre kaybı ve pseudopylorik bezler dahil metaplastik de i ikliklerle karakterize oldu u için18, serum ghrelin düzeylerindeki azalma bizim hastalarımızda gastrik atrofiye atfedilebilir ve bu durum gecikmi gastrik bo alma ile yakından ili kilidir. Ayrıca ghrelin'in diyabetli hastalarda sıvıların GE'sini hızlandırdı 19; ve ghrelin'in farmakolojik dozlarda uygulandı nda katıların GE'sini hızlandırdı ı bildirilmi tir20. Alonso ve ark. ghrelin ve histolojik gastrik biyopsi bulguları, pepsinojen I, II ve I/II oranı ve nöroendokrin hücre hiperplazisi arasındaki ili kilere açı a çıkarmak için AIG'li tip 1 diyabetes mellitus, AIG olmayan tip 1 diyabetes mellitus hastalarında ve sa lıklı olgularda plazma ghrelin düzeylerini çalı mı tır21. Her ne kadar ghrelin düzeyleri gruplar arasında farklılık gösterse de, ghrelin konsantrasyonunun gruplar arasındaki ikili kar ıla tırmalarda anlamlı olmadı mı bildirmi ler ve hiperplastik nöroendokrin hücrelerden muhtemel ghrelin sentezi nedeniyle bu hastalarda gastrik atrofinin iyi bir markerı olmadı mı ileri sürmü lerdir. Dahası, AIG'li tip 1 diyabetes mellitus hastalarında nöroendokrin hücre hiperplazisinin ön görülmesinde plazma ghrelin konsantrasyonunun gastrin ve chromogranin A konsantrasyonlarına inferior oldu una karar vermi lerdir. Checchi ve ark. AIG'li 233 hasta ve 211 kontrol olgusunu dola an parietal hücre antikorları, serum ghrelin, gastrin, pepsinogen I ve II ve anti-Helicobacter pylori antikor düzeyleri yönünden inceleme lerdir22. Serum ghrelin düzeyinin AIG'den negatif olarak etkilendi ini bulmu lar ve AIG için yüksek riskli hastaların seçiminde onun serum düzeyinin en sensitif ve spesifik non-invazif marker oldu u kararına varmı lardır. Biz ayrıca ghrelin ve otonom sinir sistemi fonksiyonları arasındaki ili kiye de ara tırdık çünkü ghrelin gastrik bo almaya vagus sinirini etkileyerek hızlandırmaktadır. Bu çalı mada, normal otonom toplam test skoruna sahip hastalarla kar ıla tırdı mızda dengesiz otonom sinir fonksiyonu olan hastalarda serum ghrelin düzeylerinde anlamlı dü ü saptadık. Asai ve ark. kardiyak otonom nöropati ve ghrelin regülasyonu arasındaki ili kiye diyabetes mellituslu hastalarda R-R aralı nın 24 saatlik de i kenli in analizi yoluyla ara tırmı ve diyabetik gastroparezinin vagal disfonksiyona sekonder ortaya çıkan anormal ghrelin yanıtı gibi nörohumoral bozukluklarla ili kili olabilece ini ileri sürmü lerdir23. Rau ve ark. Helicobacter pylori gastriti, AIG, Barrett's özefagusu ve gastrik karsinom gibi bir dizi gastrointestinal inflamatuvar, metaplastik ve malign hastalı ı olan hastada ghrelin ekspresyonundaki morfolojik de i iklikleri immünohistokimya ile incelemek için bir çalı ma yürütmü lerdir24. Gastrik karsinom hastalarında herhangi bir ghrelin eksprese eden hücre saptamamı lardır. Bu çalı mada, ayrıca AIG'li hastalar ve kısa süreli proton pompa inhibitörü alan hastalarda ghrelin ve serum gastrin düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadı mı bulmak için plazma ghrelin düzeylerini de ara tırmı lardır. Plazma total ghrelin düzeylerinin AIG'li hastalarda gastrin ile anlamlı düzeyde ters

bir ilki gösterdi ini bulmu lardır. Ghrelin'in gastrik mukozanın lokal hemostazı için bir marker olabilece i ve gastrik karsinogenezisin sekansında bir rol oynayabilece i kararına varmış lardır. Motilin 22-amino-asit içeren bir peptid hormondur ve deudonumun endokrin M hücrelerinden açlık esnasında salgınır. Motilin midede ba layan ve deudonum ve ince barsaklara do ru ilerleyen sindirim kontraksiyonlarını düzenleyerek GE'yi hızlandırır²⁵. Bizim çalı mamızda, gecikmi GE'li hastaların plazma motilin düzeyleri normal GE ile kar ıla tırıldı nda anlamlı oranda dü üktü. Mitznegg ve ark. sa lıklı olgularda motilin salgınımına neden olan fizyolojik uyarımı ara tırmı tır²⁶. Altı sa lıklı gönüllüye asit, alkali veya salin solüzyon infüze etmi lerdir. Deudenal asidifikasyondan sonra plazma motilin düzeylerinde iki-kat artı oldu unu ispatlamı lar ve deudenumun asidifikasyonunun plazma motilin düzeylerini 4ncü dakikada %90 artırdı nı ve 45nci dakikada hala yüksek oldu unu saptamı lardır. Deudonumun asidifikasyonu deudonumun mukozasındaki endokrin M hücrelerinden motilin salgınımının majör uyarımı oldu u için ve AIG atrofiyle birlikte gastrik hipoasiditeye neden olan parietal hücre kaybıyla karakterize oldu u için, bu durum plazma motilin düzeylerinde bir dü ü e yol açabilir. Multivaryant analizlerde, serum ghrelin ve gastrin düzeylerinin plazma motilin düzeyini etkileyen ba ımsız faktörler oldu u saptanmı tır. Zhang ve ark. Oddi hipomilitesi ve GI hormonları arasındaki ili kiyi ara tırmı tır²⁷. Kolesistektomi ve koledokotomiden sonra T tüplü 45 hastayı incelemi ler ve bu hastaları reflü ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmı lardır. Bu hastalardan 44'üne Oddi motilitesini belirlemek için koledoskop manometri uygulanmı tır. Reflü grubunun plasma motilin ve serum gastrin düzeylerinin kontrol grubundan daha dü ük oldu unu saptamı ve GI hormon sekresyonundaki bozulmanın Oddi sifinkter disfonksiyonuyla sonuçlanabilece ine bunun da motilininin GI motilitesi üzerine olan etkisini gösterdi ine karar vermi lerdir. laveten, camicinal gibi motilin reseptör agonistleri gecikmi GE'nin klinik görünümde primer etiyoloji oldu u durumlarda potansiyel bir role sahiptir. Ayrıca camicinal'in tip I diyabetes mellitusta tek doz uygulamadan sonra katıların GE'sini anlamlı oranda hızlandırdı ı bildirilmi tir²⁸. Biz ayrıca gecikmi GE'de dola an antimyenterik antikorların potansiyel rolünü de ara tırdık. Her ne kadar enterik sinir sistemi otonom olarak fonksiyon görse de, tam anlamıyla vagal sistemle birlikte hareket etmektedir²⁹. Vagal hasar gecikmi GE'nin önemli bir nedenidir çünkü vagotomiden sonra gecikmi GE ispatlanmı tır³⁰. Otonom sinir sistemi ve GE arasındaki bir yakınlık bizi AIG'li hastalarda dola an antimyenterik antikorların varlı nı ara tırmaya yönlendirdi. Bununla birlikte, bizim çalı mamızda hastaların hiçbirisi dola an antimyenterik antikorlar için pozitif de ildi. Mevcut çalı mada, bazı potansiyel kısıtlamalar vardır. İlk olarak, bu çalı mada sa lıklı olguları içeren bir kontrol grubu yoktur. İkinci olarak, 4-saatlik katı faz gastrik sintigrafi genel olarak gecikmi GE'nin tanımlanmasında en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bizim enstitümüzde, bu hastalar için yalnızca 2 saatlik katı-faz GE sintigrafisi yapılabilmektedir. Üçüncü olarak, sempatik ve parasempatik gangliyon otoantikorları hakkında veri bu çalı mada mevcut de ildir. Sonuç olarak, bizim çalı mamızda, gecikmi GE ve dengesiz otonom sinir fonksiyonu olan AIG hastalarında ortalama açlık serum ghrelin ve plazma motilin düzeyleri anlamlı oranda azalmı tır. Bizim çalı mamızda hastaların hiçbirisi dola an antimyenterik antikorlar için pozitif de ildir. AIG'li hastalardaki bu azalmı serum ghrelin ve plazma motilin düzeyleri AIG hastalarının önemli bir kısmında gözlenen gecikmi mide bo alma bulgusunun açıklanmasında ghrelin ve motilin'in potansiyel rolünü dü ündürmektedir. Biz bu yeni gözlemlerin AIG'in patofizyolojisine daha fazla ı ık tutu una inanıyoruz.

VI. Gelece e li kin Öngörülen Katkıları

Otoimmün gastritli hastalarda özellikle mide bo alması gecikmi olan hastalarda serum ghrelin ve motilin düzeylerindeki de imeler göz önüne alınacak olursa, ileride motilin agonistleri ile bu hastaların tedavisi daha etkili bir eilde sa lanabilir.

VII. Sa lanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekle tirilen Projeler

Yok

VIII. Sa lanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve E itim Alanlarındaki Katkıları

Yok

IX. Kaynaklar

1. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:529-41.
2. Soykan I, Yakut M, Keskin O, Bekta M. Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis. *Digestion* 2012;86:20-26.
3. Kalkan C, Soykan I, Özdal Ç, Özkan E, Kalkan E. Assessment of gastric emptying in patients with autoimmune gastritis. *Dig Dis Sci* 2016;61:1597-602.
4. Kalkan Ç, Soydal Ç, Özkan E, Maden A, Soykan I. Relationships between autonomic nerve function and gastric emptying in patients with autoimmune gastritis. *Clin Auton Res* 2016:189-96.
5. Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:38-48.
6. Kallel-Sellami M, Karoui S, Romdhane H, Laadhar L, Serghini M, Boubaker J, Lahmar H, Filali A, Makni S. Circulating antimyenteric autoantibodies in Tunisian patients with idiopathic achalasia. *Dis Esophagus* 2013;26:782-7.
7. Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Nuñez-Álvarez C, Martín-del-Campo LA, Enríquez AB, Coss-Adame E, Svarch AE, Flores-Nájera A, Villa-Baños A, Ceballos JC, Torres-Villalobos G. Achalasia--An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. *J Immunol Res* 2015;2015:729217.
8. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 363–71.
9. Vargas JA, Alvarez-Mon M, Manzano L, Albillos A, Fernández-Corugedo A, Gea-Banacloche JC, Gonzalez FM, Durántez A. Functional defect of T cells in autoimmune gastritis. *Gut* 1995; 36:171–75.
10. Stojanovich L. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* 2007;16: 181–85.
11. Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LT. Autonomic nervous symptoms in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2008;47:914–19.
12. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285: 916–18.
13. Du Y, Su T, Song X, Gao J, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:328-35.
14. Yakabi K, Shoki R, Onouchi T, Tanaka T, Ohno S, Miura S, et al. Histamine mediates the stimulatory action of ghrelin on acid secretion in rat stomach. *Dig Dis Sci* 2006;56:1313–21.
15. Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:38-48.
16. Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, Takabayashi H, Kudo M, Ro S, Kato S, Yakabi K. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. *J Gastroenterol* 2009;44:1046-54.
17. Eun Bae S, Hoon Lee J, Soo Park Y, Ok Kim S, Young Choi J, Yong Ahn J, Hoon Kim D, Don Choi K, June Song H, Hyug Lee G, Choe J, Jin Jang S, Jung HY. Decrease of serum total ghrelin in extensive atrophic gastritis: comparison with pepsinogens in histological reference. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:137-44.
18. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2013;77:284–92.
19. Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005;54:1693–1698.
20. Camilleri M, Papathanasopoulos A, Odunsi ST. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:343– 352.
21. Alonso N, Granada ML, Salinas I, Reverter JL, Flores L, Ojanguren I, Martínez-Cáceres EM, Sanmartí A. Plasma ghrelin concentrations in type 1 diabetic patients with autoimmune atrophic gastritis. *Eur J Endocrinol* 2007;157:763-9.
22. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, Cevenini G, Sestini F, Fioravanti C, Pacini F. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies. *J Clin*

Endocrinol Metab 2007;92:4346- 4351.

23. Asai S, Katabami T, Obi N, Matsui T, Kato H, Obi R, Ogawa Y, Kawata T, Takama H, Ohta A, Tanaka Y. No ghrelin response to oral glucose in diabetes mellitus with gastroparesis. Endocr J 2009;56:79-87.

24. Rau TT, Sonst A, Rogler A, Burnat G, Neumann H, Oeckl K, Neuhuber W, Dimmler A, Faller G, Brzozowski T, Hartmann A, Konturek PC. Gastrin mediated down regulation of ghrelin and its pathophysiological role in atrophic gastritis. J Physiol Pharmacol 2013;64:719-25.

25. Itoh Z. Motilin and clinical application. Peptides 1997; 18:593-608.

26. Mitznegg P, Bloom SR, Domschke W, Domschke S, Wunsch E, Demling L. Release of motilin after duodenal acidification. Lancet 1976; 1(7965): 888-9.

27. Zhang ZH, Wu SD, Wang B, Su Y, Jin JZ, Kong J, Wang HL. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. World J Gastroenterol 2008;14:4077-81.

28. Hellström PM, Tack J, Johnson LV, Hacquoil K, Barton ME, Richards DB, Alpers DH, Sanger GJ, Dukes GE. The pharmacodynamics, safety and pharmacokinetics of single doses of the motilin agonist, camicinal, in type 1 diabetes mellitus with slow gastric emptying. Br J Pharmacol 2016;173:1768-77.

29. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29:23-32.

30. MacGregor IL, Martin P, Meyer JH. Gastric emptying of solid food in normal man and after subtotal gastrectomy and truncal vagotomy with pyloroplasty. Gastroenterology 1977;72:206-11.

X. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları:

Yoktur

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve lerideki Kullanımına Dair Açıklamalar:

Yoktur

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları):

Yoktur

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) (**Altyapı Projeler için uygulanmaz**):

33. Ulusal gastroenteroloji haftası, sözlü bildiri, ikincilik ödülü almı tır (Ek)

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler (**Altyapı Projeler için uygulanmaz**):

Yoktur