

# Peran Hormon Ghrelin Dalam Meningkatkan Nafsu Makan

Nuraiza Meutia

Bagian Fisiologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara

## I. PENDAHULUAN

Di dalam tubuh manusia selalu berlangsung pengaturan 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.

Hipotalamus merupakan bagian dari otak yang berperan penting dalam pengaturan tersebut. Sejumlah neuropeptida sentral telah diketahui terlibat di dalamnya. Peptida anabolik seperti Neuropeptida Y (NPY) dan *Agouti-related protein* (AgRP) meningkatkan nafsu makan sehingga meningkatkan asupan makanan, dan sekaligus menurunkan pemakaian energi. Sedangkan peptida katabolik seperti  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH) dan *Cocain-and amphetamine-regulated transcript* (CART) memiliki efek yang sebaliknya.

Sistem neuropeptida sentral ini secara langsung diatur oleh sinyal-sinyal metabolik dan hormon, seperti leptin yang berasal dari jaringan adiposa, insulin dari pankreas, dan kini ditemukan ghrelin yang diproduksi di lambung.

Ghrelin pertama sekali 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 juga sebagai gabungan kata ‘GH’ dan ‘relin’ yang berarti zat pelepas *growth hormone*. Zat ini terutama dihasilkan di lambung<sup>(1,2)</sup>, namun pada tahun 2003, Cowley dkk menemukan bahwa terdapat sumber ghrelin di hipotalamus yang memberi kontribusi dalam pengaturan nafsu makan<sup>(3)</sup>.

Pada tahun 2000, penelitian Tschop dkk mengungkapkan bahwa selain menstimulasi sekresi GH, ghrelin juga meningkatkan asupan makanan, dan menurunkan pemakaian cadangan lemak. Satu hal yang penting, kemampuannya menciptakan keseimbangan energi positif yang itu terlepas dari pengaturan sekresi GH<sup>(3)</sup>.

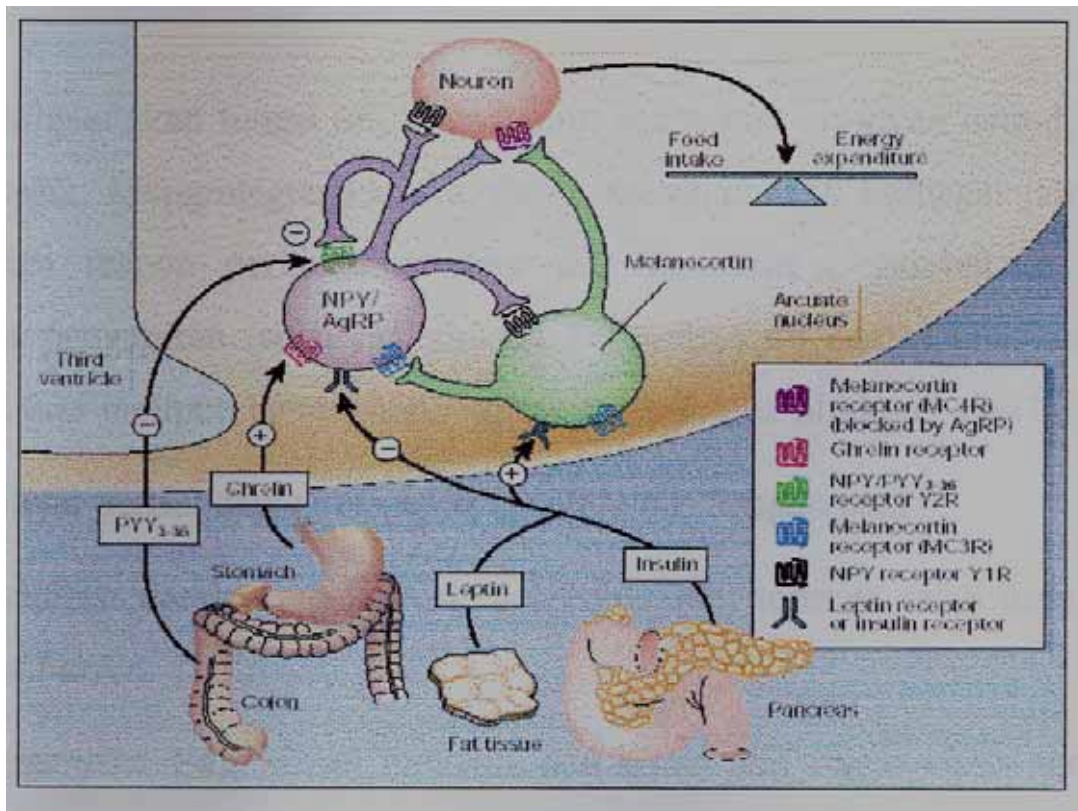
Dari hasil penelitian Hewson dan Dickson pada tahun 2000 diketahui bahwa pengaruh ghrelin dalam meningkatkan nafsu makan berkaitan dengan NPY dan AgRP, yang telah diketahui sebagai peptida oreksigenik yang bekerja di hipotalamus. Ghrelin akan menyebabkan peningkatan ekspresi mRNA untuk NPY dan AgRP. Dalam kerjanya, ghrelin mengimbangi pengaruh leptin terhadap NPY/AgRP. Kemudian, Date dkk tahun 2002 memperlihatkan bahwa untuk menyampaikan sinyal ke otak, ghrelin memerlukan peran dari serat aferen n.vagus yang berasal dari lambung<sup>(3)</sup>.

Maka, karena kurangnya nafsu makan merupakan masalah yang banyak terjadi pada anak-anak, penulis tertarik untuk membahas tentang ghrelin. Sebab sebagai stimulan nafsu makan yang terutama dihasilkan di luar otak, bila dapat diketahui cara untuk meningkatkan sekresinya di lambung, akan dapat memberi pengaruh besar untuk meningkatkan nafsu makan.

## II. Homeostasis Energi dan Pengaturan Perilaku Makan

Metabolisme energi di dalam tubuh manusia diatur oleh berbagai faktor, baik yang menyebabkan meningkatnya penyimpanan energi, atau yang mendorong pemakaian energi. Pengaturan tersebut berperan dalam mempertahankan keseimbangan energi. Keseimbangan energi ini merupakan fungsi utama pengaturan asupan makanan, yaitu melalui pengaturan perilaku dan nafsu makan.

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, seperti berapa banyak lemak yang tersimpan dan berapa banyak glukosa tersedia, berperan penting dalam mengatur asupan makanan (gambar 1) <sup>(4)</sup>.



**Gambar 1.** Peran berbagai sinyal hormonal yang mempengaruhi hipotalamus. Leptin dan insulin beredar di dalam darah dengan kadar yg sesuai massa lemak tubuh. Keduanya menurunkan nafsu makan dengan menghambat neuron yang memproduksi NPY/AgRP, dan menstimulasi neuron yang memproduksi melanocortin di bagian nukleus arkuatus hipotalamus. Aktivasi neuron NPY/AgRP dapat menghambat neuron melanocortin. Hormon lambung ghrelin menstimulasi nafsu makan dengan mengaktifasi neuron NPY/AgRP. Sebaliknya PYY<sub>3-36</sub> dari colon menurunkan nafsu makan dengan menghambat neuron ini<sup>(8)</sup>.

Pengaturan 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 menjamin bahwa perilaku makan sesuai dengan kebutuhan energi tubuh jangka pendek maupun yang jangka panjang<sup>(4)</sup>. Terdapat berbagai mekanisme pengaturan asupan makanan, sebagian bekerja secara jangka panjang untuk mempertahankan cadangan lemak (cadangan energi) tubuh, dan yang lainnya bekerja untuk waktu singkat (jangka pendek) untuk pengaturan segera jumlah dan frekuensi makan<sup>(5)</sup>.

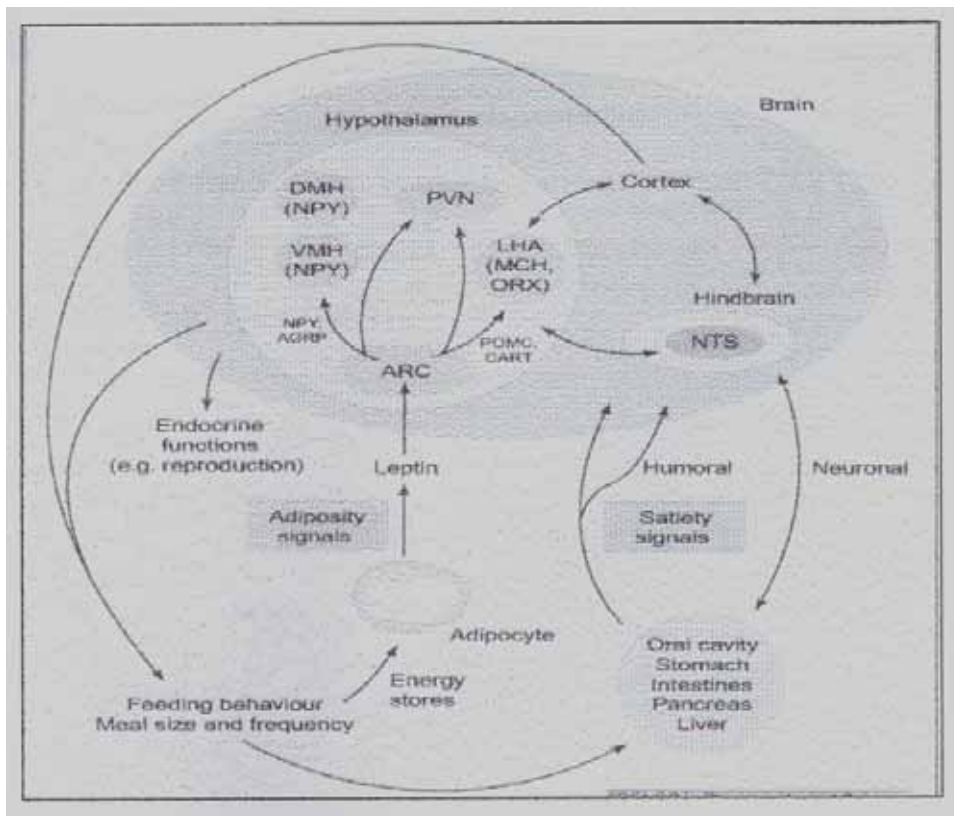
### III. Peran Hipotalamus dalam Pengaturan Asupan Makanan

Hipotalamus adalah bagian dari otak yang berperan penting dalam pengaturan proses-proses homeostasis, termasuk mengatur perilaku dan nafsu makan. Dalam dekade terakhir, kerja hipotalamus dalam pengaturan nafsu makan telah semakin dipahami (gambar 1).

Untuk melangsungkan fungsi ini, hipotalamus menerima masukan neural, endokrin serta sinyal metabolik. Mengintegrasikannya, dan menggunakan berbagai jalur efektor untuk menimbulkan respon perilaku, otonom dan endokrin ( gambar 2 ). Selain hipotalamus, pusat pengaturan nafsu makan dan keseimbangan energi jelas melibatkan sistem saraf secara luas meliputi batang otak, kortek serebri, area olfaktori, dan lainnya<sup>(6)</sup>.

Berbagai sinyal perifer dapat sampai ke hipotalamus dengan cara :

1. Melalui sirkulasi darah. Bagi sinyal metabolik dan hormon yang dapat melalui *blood-brain barrier*.
2. Melalui persarafan. Bagi sinyal mekanik dan kimia dari organ visera dan saluran cerna, dan disampaikan ke otak terutama melalui serat aferen n.vagus dan serat aferen simpatis tingkat servikal, yang diintegrasikan terlebih dahulu di nukleus traktus solitarius (gambar 3)<sup>(7)</sup>.

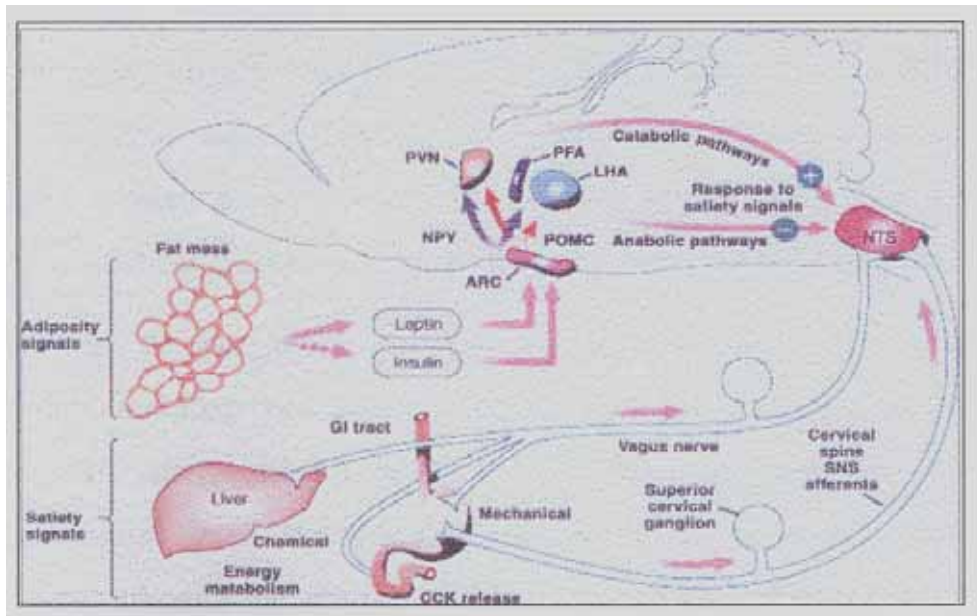


**Gambar 2.** Hipotalamus menerima berbagai sinyal, mengintegrasikannya serta mempengaruhi berbagai jalur efektor untuk menghasilkan respon perilaku, otonom dan endokrin.

Nukleus arkuatus, yang terletak di sekeliling dasar ventrikel III, memiliki dua populasi neuron yang berbeda untuk mengatur asupan makanan. Neuron yang memproduksi NPY bertindak sebagai akselerator, yang bekerja untuk menstimulasi makan. Sedangkan populasi neuron lain di dekatnya yang memproduksi *pro-opiomelanocortin* (POMC), bekerja pada area otak yang sama dengan NPY untuk menyebabkan inhibisi makan. Ketika salah satu neuron teraktivasi, maka populasi yang lain mengalami inhibisi. Contohnya, ketika neuron NPY teraktivasi oleh penurunan kadar leptin, maka NPY yang disekresikan akan berikatan dengan reseptornya di neuron POMC (reseptor  $Y_1$ ) dan menyebabkan inhibisi terhadap aktivitas neuron POMC tersebut. Neuron yang memproduksi NPY juga menghasilkan AgRP, yang dapat memblokir reseptor MC4R (reseptor bagi  $\alpha$ -MSH, turunan POMC) di neuron orde kedua (gambar 1 & 4)<sup>(9)</sup>.

Maka, 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<sup>(8)</sup>. NPY kemudian akan berikatan dengan reseptor  $Y_1$  dan  $Y_5$  di area lateral hipotalamus (LHA). Pengikatan dengan reseptor  $Y_1$  dan  $Y_5$  di LHA menyebabkan pengaktifan neuron *melanin-concentrating hormone* (MCH) dan orexin

(sebagai neuron orde kedua). Yang kemudian menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh pusat yang lebih tinggi, yaitu diduga korteks prefrontal bagian medial dan insular (gambar 4) <sup>(10,11)</sup>.



**Gambar 3.** Sinyal kenyang dari hati, saluran cerna dan peptida seperti CCK ditransmisikan melalui n.vagus dan serat simpatis ke nukleus traktus solitarius (NTS). Berintegrasi dengan input dari hipotalamus untuk mengakhiri makan <sup>(7)</sup>.

Sejumlah input sinyal yang berperan dalam mengatur nafsu makan, agar menghasilkan perilaku makan yang sesuai dengan kebutuhan tubuh adalah :

### Kadar Leptin

Sel-sel lemak di jaringan adiposa mensekresi suatu hormon yaitu leptin. 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 <sup>(4)</sup>. 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) <sup>(9)</sup>.

### Tingkat pemakaian glukosa Dan sekresi insulin

Teori glukostatik menyatakan bahwa rasa kenyang timbul oleh peningkatan penggunaan glukosa yang terjadi selama makan. Pada saat lebih banyak glukosa yang tersedia ketika zat tersebut sedang diserap dari saluran pencernaan, maka timbul rasa

kenyang. Sebaliknya, setelah penyerapan makan selesai, terjadi penurunan penggunaan glukosa oleh sel yang membangkitkan rasa lapar<sup>(4)</sup>.

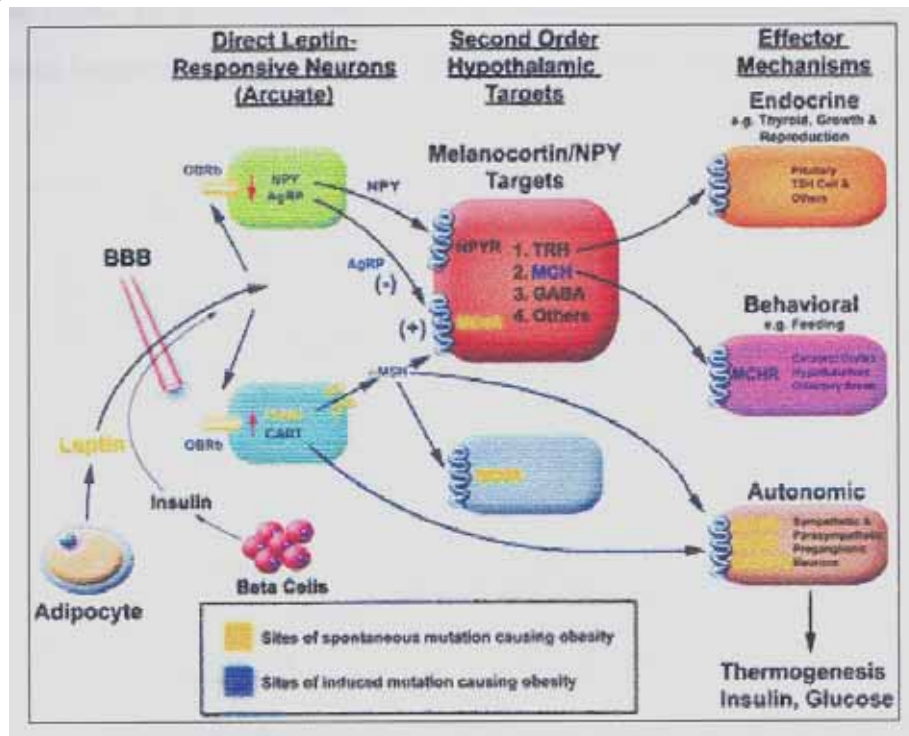
Yang berkaitan dengan teori ini adalah bahwa peningkatan kadar insulin menyebabkan inhibisi terhadap neuron NPY/AgRP dan menstimulasi neuron POMC (gambar 1). Kemudian adanya insulin akan menyebabkan penyimpanan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah menyebabkan aktivasi neuron NPY di nukleus arkuatus dan menyebabkan timbulnya keinginan untuk makan<sup>(5)</sup>.

Distensi gastrointestinal

Pengisian lambung dan duodenum menyebabkan perangsangan reseptor regang (mekanosensori) di akson serat saraf aferen n.vagus. Sinyal tersebut dibawa ke nukleus traktus solitarius (NTS) di medula oblongata, dan dari NTS informasi ini disampaikan ke pusat pengaturan nafsu makan hipotalamus dan ke area otak lainnya. ( gambar 2 & 3 )<sup>(5)</sup>.

Sekresi 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 menginhibisi asupan mkanan ( gambar 3 )<sup>(5)</sup>.

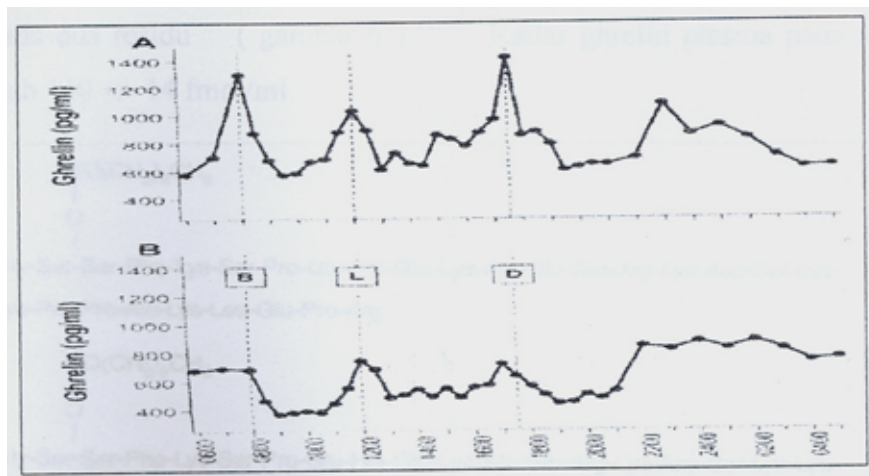


**Gambar 4.** Nukleus arkuatus hipotalamus menerima sinyal leptin dan insulin yang mempengaruhi neuron NPY/AgRP dan neuron POMC/CART.  $\alpha$ -MSH dari POMC mengaktifkan reseptor MC4R di neuron orde kedua, yang dapat dihambat AgRP. Pengaktifan neuron MCH dan orexin (neuron orde kedua) menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh pusat yang lebih tinggi<sup>(6)</sup>.

#### Pengaruh Psikososial Dan lingkungan

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 makan beberapa kali sehari, makan karena kelezatan makanan yang disajikan meningkatkan selera, atau kondisi stres, cemas dan depresi yang mengubah pola makan<sup>(4)</sup>.

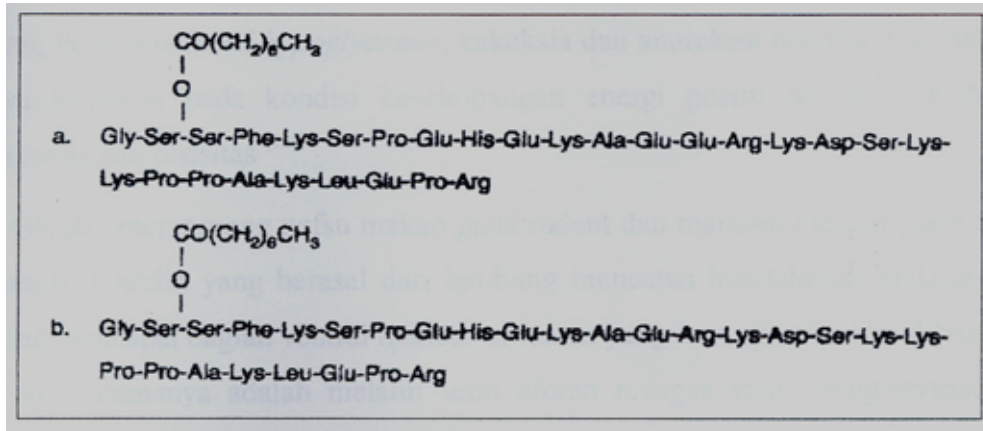
Kini telah ditemukan sinyal lain yang berasal dari saluran cerna, yaitu peptida lambung ghrelin. Kadar ghrelin di dalam darah meningkat cepat sebelum makan (ketika lambung kosong), dan kemudian menurun segera setelah masuknya makanan (gambar 5). Sehingga terdapat peran yang berlawanan, meskipun saling mendukung antara ghrelin dan kolesistokinin, yaitu berperan sebagai faktor yang berturut-turut mendorong dan menyudahi makan<sup>(8)</sup>.



**Gambar 5.** Kadar ghrelin dalam darah meningkat menjelang waktu makan dan segera turun setelah makanan dikonsumsi

#### **IV. Ghrelin : Mekanismenya dalam Meningkatkan Nafsu Makan**

Ghrelin adalah peptida dengan 28 asam amino, merupakan peptida alami yang memiliki satu ester n-octanoyl pada residu serine-3. Setelah penemuan ghrelin-28, ditemukan ghrelin endogen kedua dari ekstrak lambung tikus yang dinamakan *des*-Gln<sup>14</sup>-ghrelin (peptida 27 asam amino). Ghrelin manusia identik dengan ghrelin tikus dengan pengecualian pada dua residu (gambar 6)<sup>(2,12)</sup>. Kadar ghrelin plasma pada seseorang yang puasa adalah 140 +/- 14 fmol/ml.



**Gambar 6.** sekuen asam amino dari ghrelin-28 tikus (a) dan *des-Gln*<sup>14</sup>-ghrelin (b) <sup>(12)</sup>.

Ghrelin pertama sekali ditemukan sebagai ligan endogen terhadap *growth hormone secretagogue receptors* (GHS-R) yang sangat baik menstimulasi sekresi GH. Peptida ini diproduksi dan disekresikan oleh *X/A-like cells* di dalam kelenjar-kelenjar *oxyntic* mukosa yang tersebar di lambung <sup>(2,3,11)</sup>. Selain lambung, didapati adanya rangkaian neuron di antara nukleus-nukleus di sekitar ventrikel III yang menghasilkan ghrelin <sup>(3)</sup>. Ghrelin juga dihasilkan dalam jumlah sedikit di testis, plasenta, ginjal, hipofise, usus halus, pankreas, limfosit dan bagian otak lainnya. Rata-rata, dua per tiga jumlah ghrelin dalam plasma berasal dari lambung dan sekurangnya sepertiga berasal dari usus halus <sup>(2)</sup>.

Selain menstimulasi sekresi GH, ghrelin mampu menyebabkan peningkatan asupan makanan dan mengurangi pemakaian cadangan lemak. Satu hal yang penting adalah, bahwa kemampuannya menciptakan keseimbangan energi positif itu terlepas dari pengaturan sekresi GH <sup>(2,3)</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 <sup>(12)</sup>. Ghrelin menghasilkan efek stimulasi makan yang lebih kuat dari peptida oreksigenik lainnya, kecuali NPY <sup>(12)</sup>.

Sekresi ghrelin meningkat pada kondisi keseimbangan energi negatif, seperti kelaparan, *insulin-induced hypoglycemia*, kakeksia dan anoreksia nervosa. Dan sebaliknya, kadarnya menurun pada kondisi keseimbangan energi positif seperti setelah makan, hiperglikemia dan obesitas <sup>(13)</sup>.

Ghrelin merangsang nafsu makan pada rodent dan manusia melalui pusat makan di hipotalamus. Ghrelin yang berasal dari lambung mencapai hipotalamus melalui sirkulasi darah, dan mencapai bagian ventral nukleus arkuatus yang *less effective blood-brain barrier*. Tetapi jalur utamanya adalah melalui serat aferen n.vagus yang menginervasi mukosa lambung. Pengikatan ghrelin pada reseptornya yang terdapat di terminal akson n.vagus, menyebabkan berkurangnya lepas muatan (*discharge*) n.vagus.

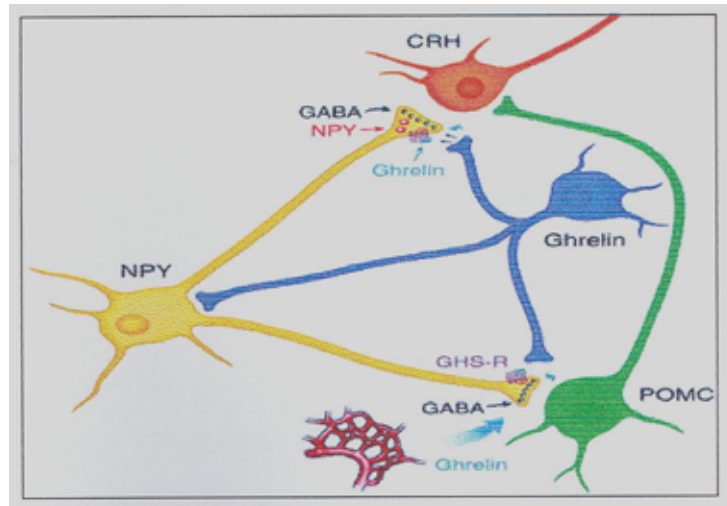


Sinyal ini kemudian dibawa ke NTS dan selanjutnya diteruskan ke hipotalamus (gambar 2)<sup>(13)</sup>.

Sedangkan neuron-neuron penghasil ghrelin yang terdapat di sekitar ventrikel ketiga, diantara nukleus dorsal, ventral, paraventrikular dan arkuatus hipotalamus memiliki eferen yang secara langsung berhubungan dengan bagian yang memproduksi NPY, AgRP, POMC dan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) (gambar 7)<sup>(3)</sup>.

Peningkatan kadar ghrelin menyebabkan meningkatnya ekspresi mRNA untuk NPY dan AgRP, dan menstimulasi pelepasan NPY/AgRP tersebut., sebagai modulator yang telah diketahui menyebabkan peningkatan nafsu makan dan menurunkan pemakaian energi Pengaruhnya terhadap jalur NPY dan AgRP di sini mengimbangi pengaruh leptin dengan menimbulkan efek yang berlawanan<sup>(3)</sup>. NPY selanjutnya mempengaruhi MCH dan orexin melalui reseptor  $Y_1$  dan  $Y_5$  di neuron orde kedua, dan menghasilkan efek meningkatnya nafsu makan<sup>(5)</sup>.

Selain meningkatkan aktivitas spontan dari neuron NPY, ghrelin juga menghambat neuron POMC. Pada pemberian ghrelin terlihat peningkatan frekuensi *GABAergic inhibitory postsynaptic currents* (IPSCs) ke neuron POMC, dimana GABA tersebut berasal dari neuron NPY. Meski demikian, blokade pada reseptor  $GABA_A$  ternyata tidak mempengaruhi hiperpolarisasi neuron POMC setelah pemberian ghrelin. Sehingga diduga ghrelin dapat menghambat melalui faktor lain yaitu NPY, yang melalui aktivasi reseptor  $Y_1$  membuat neuron POMC terhiperpolarisasi ( gambar 7 )<sup>(3)</sup>.



**Gambar 7.** Ghrelin meningkatkan ekspresi NPY. Ghrelin juga menyebabkan peningkatan frekuensi *GABAergic inhibitory postsynaptic currents* ke POMC, dimana GABA tersebut berasal dari neuron NPY<sup>(3)</sup>.

Ruang internuklear yang ditempati oleh sel-sel *ghrelin-immunoreactive* di hipotalamus tumpang tindih dengan proyeksi yang berasal dari nukleus suprachiasmatic dan badan genikulata ventral lateral. Karena kedua bagian tersebut berperan dalam mengatur irama sirkadian, maka suatu hal yang memungkinkan bahwa sirkuit ghrelin pusat memperantarai informasi sirkadian/visual ke target post-sinapnya, dan berperan dalam pengaturan waktu makan<sup>(3)</sup>.

Sejak pertama kali diidentifikasi pada tahun 1999 sampai dengan sekarang, ghrelin telah menjadi topik bahasan dan kajian yang dipublikasikan pada lebih dari 100 tulisan. Namun hingga kini mekanisme pengaturan sekresi ghrelin lambung masih sedikit dipahami. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menguji berbagai hipotesa, seperti tentang peran hormon atau nutrisi tertentu yang dapat mempengaruhi sekresinya, maupun tentang efektivitasnya bila digunakan sebagai stimulan nafsu makan pada berbagai jenis kondisi keseimbangan energi negatif.

## PENUTUP

Ghrelin merupakan stimulan nafsu makan yang pertama ditemukan diproduksi di luar otak. Meskipun sebagian peran ghrelin dalam meningkatkan nafsu makan berasal dari sumber ghrelin di hipotalamus sendiri, sumber ghrelin terbanyak adalah berasal dari lambung. Oleh karena itu pengaturan sekresinya di lambung menjadi topik yang terus diteliti, untuk menemukan cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan ataupun mengurangi sekresinya.

Ghrelin bekerja melalui jalur NPY/AgRP untuk menstimulasi nafsu makan, dan juga menghambat neuron POMC/CART sehingga mengurangi penghambatannya terhadap nafsu makan. Pengaruh ghrelin lambung terhadap hipotalamus terutama melalui aferen n.vagus yang berasal dari lambung.

Pengembangan analog, agonis dan antagonis ghrelin, terlihat sebagai pendekatan yang memungkinkan untuk intensifikasi pengobatan terhadap berbagai gangguan/penyakit yang mempengaruhi homeostasis berat badan .

Bila dapat dikembangkan obat yang dapat menurunkan kadar ghrelin atau memblokir aksinya, mungkin dapat membantu orang-orang yang ingin menurunkan berat badan. Dan sebaliknya, obat yang dapat menyerupai aksi ghrelin dapat menstimulasi nafsu makan pada orang-orang yang kehilangan berat badan akibat kanker, gagal jantung, atau gangguan makan .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Grady, D . Hormone linked to appetite, weight control. *New York Times News Service*. May 23, 2002.
2. Gualillo O, Lago F, Gomez-Reino J, dkk . Ghrelin, a widespread hormone: insight to molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS letter* (2003), 552:105-109.
3. Cowley MA, Smith RG, Diiano S, dkk . The distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron* (2003) 37:649-661.

4. Sherwood, L . Human Physiology from Cells to System, 3<sup>th</sup> Ed. Brooks/Cole ,2001, pp 617-620.
5. Bear, MF, Connors, BW, Paradiso MA . Neuroscience-Exploring the Brain, 2<sup>nd</sup> Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 523-545.
6. Spiegelman BM, Flier JS . Obesity and the regulation of Energy Balance. *Cell* (2001) 104:531-543.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, dkk . Central nervous system control of food intake. *Nature* (2000) 404:661-669
8. Schwartz MW, Morton GJ . Keeping hunger at bay. *Nature* (2002) 418:595-597.
9. Barsh GB, Schwartz MW . Genetic Approaches to Studying Energy Balance: Perception and Integration. *Nature Reviews* (2002) 3:589-600.
10. Carlson, NR . Physiology of Behaviour, 7<sup>th</sup> Ed, A.Pearson Education Co. Massachusetts, 2001. pp.393-421.
11. Berthoud, HR . Multiple Neural System controlling food intake and body weight, *Neuroscience & Biobehaviour Review*. (2002) 26:393-428.
12. Wang G, Lee H, Englande E, dkk. Ghrelin-not just another stomach hormone, *Regulatory Peptides*. (2002)105:75-81.
13. Date Y, Murakami N, Toshinai K, dkk . The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding ang growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* (2002) 123.