

**CHOLECYSTOKININ (CCK) VE HISTAMINE' nin ÇIÇEK BALIGI**  
**(*Pseudophoxinus antalyae*) SINDIRIM KANALI**  
**MUKOZASINDAKI IMMUNOHISTOKIMYASAL**  
**LOKALIZASYONLARI**

**Nurgül SENOL**

**YÜKSEK LISANS TEZİ**  
**BIYOLOJİ ANABİLİMDALİ**  
**ISPARTA 2004**

**T. C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CHOLECYSTOKİNİN (CCK) VE HISTAMİNİN'İN ÇİÇEK BALIĞI  
(*Pseudophoxinus antalyae*) SİNDİRİM KANALI  
MUKOZASINDAKİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL  
LOKALİZASYONLARI**

**Nurgül SENOL**

**Danışman: Kenan ÇINAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSPARTA, 2004**

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma jürimiz tarafından BIYOLOJİ ANABİLİM DALIN' nda  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Baskan :  
Üye :  
Üye :

ONAY

Bu tez / / tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

/ /

**Prof. Dr. Remzi KARAGÜZEL**  
**Enstitüsü Müdür**

**İÇİNDEKİLER****Sayfa**

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TESEKKÜR.....	iv
SEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	15
4. ARASTIRMA BULGULARI.....	16
5. TARTISMA VE SONUÇ.....	24
6. KAYNAKLAR.....	29
ÖZGEÇMİŞ.....	37

**ÖZET**

Bu çalışmada, Kolesistokinin (Cholecystokinin=CCK) ve Histamin (Histamine) antiserumlarına karşı spesifik immunreaktivitelerinin Çiçek Balığı (*Pseudophoxinus antalyae*) sindirim kanalının bazı bölümlerindeki dağılım ve lokalizasyonlarının belirlenmesi amaçlandı.

Sindirim kanalının özofagustan sonraki genişlemiş bölgesi ve bağırsagın distal, orta ve proksimal kısmından alınan materyale Avidin-Biotin-Immunoperoksidaz yöntemi uygulandı.

Histamin ve Kolesistokinin immunreaktif hücrelerinin özofagustan sonraki genişlemiş bölgede bağırsaklara oranla daha fazla buldukları saptandı. Bu immunreaktif hücrelerin sindirim kanalının yüzeyinde, yüzey-kript arasında ve kript epitelinde yer aldığı belirlendi.

Histamin immunreaktivitesinin özofagustan sonraki genişlemiş bölgenin ve bağırsakların bağ dokusu ve gangliyon hücrelerinde nadir olarak saptanmasına karşın CCK immunreaktivitesine belirtilen bölgelerde ve aynı hücrelerde rastlanmadı.

**ANAHTAR KELİMELER:** Çiçek balığı, *Pseudophoxinus antalyae*, gastrointestinal kanal, endokrin hücreler, immunohistokimya,

**ABSTRACT**

In this study, our aim was to determine the distribution of specific immunoreactivities in some regions of the digestive tract of the flower fish (*Pseudophoxinus antalyae*) against the antisera Cholecystokinin (CCK) and Histamine.

The samples were taken from the enlarged area after esophagus and distal, middle and proksimal part of intestine and the Avidin-Biotin-Immunoperoxidase method was applied.

Histamine and Cholecystokinin immunreactive cells were found to be more fruquent in enlarged region after esophagus than in intestine. These immunreactive cells were distributed among surface epithelium, epithelium between surface crypt and crypts.

Despite determination of Histamine immunoreactivity in enlarged region after esophagus, connective tissue of intestine and ganglion cells, CCK immunreactivity couldn' t be detected in the same regions and cells.

**KEY WORDS:** Flower fish, *Pseudophoxinus antalyae*, gastrointestinal tract, endocrine cells, immunohistochemistry,

## **TESEKKÜR**

Bana bu alısmada tezin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan ÇINAR' a tesekkürü bir borç bilirim.

Nurgül SENOL

**SEKILLER DIZINI****Sayfa**

Sekil 4.1.	Özofagustan sonraki genislemis bölge (Mide)' nin genel görünümü.....	19
Sekil 4.2.	İlk bagirsagin genel görünümü.....	19
Sekil 4.3.	Son bagirsagin genel görünümü.....	19
Sekil 4.4.	Özofagustan sonraki genislemis bölge (Mide)' nin yüzey epitelinde Histamin immunreaktif hücre.....	20
Sekil 4.5.	İlk bagirsagin yüzey epitelinde Histamin immunreaktif hücre.....	20
Sekil 4.6.	Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde Histamin immunreaktif hücre.....	21
Sekil 4.7.	Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde Histamin immunreaktif hücre.....	21
Sekil 4.8.	Özofagustan sonraki genislemis bölge (Mide)' nin yüzey-kript arasi epitelinde CCK immunreaktif hücreler.....	22
Sekil 4.9.	Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde CCK immunreaktif hücre.....	22
Sekil 4.10.	Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde CCK immunreaktif hücre.....	23
Sekil 4.11.	Orta bagirsagin kript bölgesi epitelinde CCK immunreaktif hücre.....	23



**ÇİZELGELER DİZİNİ****Sayfa**

Çizelge 2.1.	Bazi peptidlerin gastrointestinal kanaldaki dagilimleri.....	6
Çizelge 2.2.	Yaygin olarak bilinen bazi peptidlerin gastrointestinal kanaldaki bulduklari hücreler ve fonksiyonlari.....	7
Çizelge 2.3.	Gastrointestinal peptidlerin fonksiyonel dagilimleri.....	10
Çizelge 3.1.	Uygulanan antiserumlar ve dilüsyonlari.....	15

## 1. GIRIS

Balıklarda sindirim sistemi, diger omurgalılarda olduğu gibi; salgilariyla sindirime katılan pankreas ve karaciger gibi bezler ile sindirim kanalından oluşmaktadır (Kjorsvik ve Rhersen, 1991; Demir, 1992). Sindirim kanalı da balıkların beslenme alışkanlıklarına göre farklılıklar göstermektedir. Balıklarda sindirim kanalı ağız, özofagus, mide, pilorik sekalar, bağırsaklar ve anüsten oluşur. Bazı balık türlerinde gerçek bir mide yoktur (Demir, 1992; Ekinge, 2001).

Sindirim sistemi ağızla başlar. Kemikli balıkların büyük bir çoğunluğunda çenelerde besinleri yakalamak için çok sayıda konik dişler bulunur. Küçük olan dil ağız boşluğunun tabanına yapısiktir ve solunum suyunun hareket ettirilmesinde görev yapar (Kuru, 1999).

Yutaktan sonra kısa bir özofagus ve ondan sonra da mide yer alır. Karnivor ve omnivor balıkların sindirim sistemlerinde büyük farklılıklar bulunmaktadır. Karnivor balıklarda midenin bulunmasına karşılık bazı omnivor türlerde gerçek bir mide yoktur (Çelikkale, 1991). Mideli balıklarda mide yapısı, şekli ve büyüklüğü türler arasında büyük farklılık gösterir. Bu farklılık balıkların yaşam şekilleri ve beslenme tarzlarına uyum sağlayacak bir şekilde ortaya çıkar. Karnivor balıklarda mide genellikle uzunlamasına bir yapı göstermesine rağmen, omnivor balıklarda insanların midesine benzer şekilde kese biçimindedir (Ekinge, 2001). Midenin özofagusa komsu olan kısmına kardiya, ince bağırsığa komsu olan kısmına ise, pilorus denir. Bazı balık türlerinde kardiya ve pilorus dışında fundus bölgesinin de bulunduğu bildirilmektedir (Clarke ve Witcomb, 1980). Mide bölgeleri için başlangıç, orta ve son kısım ya da glandular = korpus ve nonglandular = pilorus şeklindeki bir isimlendirmeler de yapılmaktadır. Karnivorlarda midenin son kısmında pilorik uzantılar şeklinde kör bağırsaklar yer alır (Osman ve Caceci, 1991).

İnce bağırsak balığın beslenme biçimine bağlı olarak değişik uzunluğundadır. İnce bağırsaktan sonra gelen kalın bağırsığın kalınlaşmış son kısmına rektum denir (Kuru, 1999).

Karnivorlarda barsak, genellikle düz ve vücut boyundan daha kısadır. Ancak balıkların büyüklüklerine göre küçük organizmalarla beslenenlerde, büyük organizmalarla beslenenlere oranla daha uzundur. Omnivorlarda barsağın uzunluğu vücut boyuna eşit ya da biraz fazladır (Hibiya, 1982; Baran ve Timur, 1983). Bitkisel besinlerin alınımında barsak boyu uzamakta, açlık, olumsuz çevre koşulları ve üreme organlarının erken gelişmesi, barsak uzunluğunun kısa olmasına neden olmaktadır (Çelikkale, 1991). Herbivor türlerde barsak oldukça uzun, kıvrımlı ve loblu bir yapıya sahiptir. Böylece küçük bir alanda en yüksek düzeyde emilim gerçekleştirilir (Kuru, 1999).

Balıkların da sindirim kanalına alınan besinler, kanalın kendine has ritmik hareketleri ile kanal boyunca hareket ederler. Besinlerin bu hareketi, kas kontraksiyonları ile oluşan peristaltik kasılma ve gevsemelerle oluşmaktadır. Bu hareketlerde aynı zamanda gastrik mukusun da önemli bir fonksiyonu bulunmaktadır (Reid vd., 1988). Besinler bu hareket sırasında çeşitli etkiler altında sindirilir ve emilirler. Sindirim kanalına giren besinlerin bir kısmı da herhangi bir parçalanmaya uğramadan, önemli bir sindirim safhası geçirilmeden emilerek kan ve lenf dolaşım sistemlerine geçerler. Sindirim işlemi mekanik ve sekretorial (kimyasal ve enzimatik) karakterdeki etkilerle oluşur. Mekanik sindirimde, ağız ve yutakta bulunan dişler ve sindirim kanalının hareketleri etkilidir. Sekretorial sindirim mide, barsak, pilorik seka, karaciğer ve pankreas tarafından salgılanan enzimler ve enzim olmayan (HCl ve safra) diğer kimyasal maddelerin etkisi altında gerçekleşir (Çetinkaya, 1995). Sindirim salgıları balık türleri arasında farklılık göstermektedir. Mideli balıklarda mide bezleri seyreltik HCl ve pepsinojen salgılar. Midesiz balıklarda protein sindirimi pankreas tarafından salgılanan enzimler sayesinde gerçekleşir (Baran ve Timur, 1983; Çelikkale, 1991; Çetinkaya, 1995).

Balıklarda sindirim olaylarında aynı zamanda kanal mukozasında yer alan çok sayıda endokrin hücrelere ait salgıların da rolü bulunmaktadır. Balıkların gastrointestinal (GI) kanalında bulunan bu salgılar, gastrointestinal kanalın gelişimini ve fonksiyonlarını regüle eden kimyasal maddelerdir. Vücuttaki en büyük endokrin

organ olarak kabul edilen gastrointestinal kanala ait bu salgılar çoğunlukla endokrin hücreler tarafından salgılanırlar. Klasik anlamda bir organdan salınıp, kan yoluyla başka bir organda etki ortaya çıkaran kimyasal maddelere Hormon adı verilmiştir. Son yıllarda bu maddelerin kısa peptid zincirleri şeklinde olduğu anlaşılmış ve amino asit dizilimleri belirlenmiştir. Balık GI kanalına yönelik çalışmalarda son 15 yıl içinde 45' den fazla gastrointestinal peptid tespit edilmiştir (Reifel, 1988; Scheuermann vd., 1991; Himick ve Peter, 1994; D' Este vd., 1995; Kiliaan vd., 1997; Girolamo vd., 1999; Lucini vd., 1999; Kim vd., 2000; Domeneghini vd., 2000; Pan vd., 2000a; Youson vd., 2001; Burrin vd., 2003).

Bu çalışmada, Antalya Kirkgöz su kaynagında endemik olarak yaşayan Çiçek Balığı (*Pseudophoxinus antalyae*) sindirim kanalının özofagustan sonraki genişlemiş bölgesi ile ilk, orta ve son bağırsaklardaki Kolesistokinin (Cholecystokinin=CCK) ve Histamin (Histamine) immunreaktivitelerinin dağılımı ve lokalizasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

Endokrin hücrelerin esas fonksiyonu kan dolasına kimyasal haberci madde salgılamaktır. Bu hücreler tipik bir bez şekillendirebildikleri gibi (hipofiz, epifiz, tiroid) bez ya da diğer organlar içinde bulunabilirler (pankreatik adacıklar, testisin interstisyel (Leydig) hücreleri, böbreğin jukstaglomerular hücreleri) ya da sindirim ve solunum kanalı mukozasında yer alabilirler (Dockray, 1987; Boerlegui vd., 1992; Karaöz, 2002; Liu vd., 2003; Cahu vd., 2004).

APUD hücreleri olarak isimlendirilen endokrin karakterli hücreler, sindirim ve solunum sistemi mukozaları, pankreas, tiroid bezi, testis ve karaciğer ile merkezi sinir sistemi gibi vücudun çeşitli yerlerinde yaygın olarak bulunurlar. Bunlar çeşitli polipeptid tipi hormon ya da epinefrin, norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin (serotonin) gibi biyojenik aminleri içeren hücrelerdir. APUD terimi Amine Precursor Uptake and Decarboxylation sözcüklerinin baş harflerinin birleşmesinden oluşmuştur. Gastrointestinal kanalda amin öncülerini alıp dekarboksilize edebilme yeteneğine sahip bu hücreler organizmada gastrointestinal kanal dışında da yayılım gösterdikleri için DNES (Diffüz nöroendokrin sisteme)'e dahil edilmektedirler. Bu hücrelerden bazılarının salgıladığı hormonlar damar sistemine geçmeksizin komşu hücrelerin işlevlerini düzenlemede de görev yaptıklarından nöroendokrin hücreler veya parakrin hücreler olarak da isimlendirilmektedir. Bu hücrelerin oluşturduğu sistemler Gastroenteropankreatik (GEP) sistem (Pan vd., 2000a; Yousan, vd., 2001) ya da Gastroenteropankreatik-nöroendokrin sistem (Abad vd., 1987) olarak da isimlendirilmektedir (Jungueiro vd., 1992; Rodrigues vd., 1992; Pan vd., 2000a).

DNES hücrelerinin ürettiği polipeptid tipi hormonların birçoğu sinir sistemindeki kimyasal mediyatörler (aracılar) gibi davranır. Bu hücrelerin ürettikleri salgılara genel hormonlardan farklı olarak "doku hormonları" denilmektedir. DNES hücrelerinin bazıları gümüş tuzlarıyla boyanırlar ve bu nedenle argentaffin veya argirofil hücreler olarak da adlandırılırlar. Bu hücrelerin sinir ve ganglion hücreleri ile benzer salgılara sahip olmalarından ötürü embriyonal kökenlerinin Krista nöralis'

e bagli olabilecegi ileri sürülmüştür (Fujita, 1976; Rodrigues vd., 1992; Barranechea vd., 1994).

Son yıllarda balıklarda tanımlanan enteroglukagon, somatostatin, P maddesi, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), bombesin, gastrik inhibitör polipeptid (GIB), motilin ve pankreatik polipeptid içeren gastrin, sekretin, CCK (kolesistokinin), serotonin gibi peptid ve/veya amin hormonlari salgilayan çeşitli endokrin hücreler sindirim kanalının mukozasının dışında pankreasta da daginik şekilde bulunurlar (Çizelge 2.1) (Scheurermann vd., 1991; Himick ve Peter, 1994; Kiliaan vd., 1997; Pan vd., 2000b; Dezfuli vd., 2003; Cahu vd., 2004). Bu klasik peptidlerin yanı sıra balıklarda Trk-like proteinler (TrkA-like, TrkB-like, TrkC-like), neuropeptid Y, calcitonin gene-related peptid (CGRP), neurotensin, metenkephalin, gibi peptidlerin de bulunduğu bildirilmektedir. Bu hormonlar otonom sinir sistemi ile birlikte sindirim sisteminin aktivitesini birçok yönde düzenler (Çizelge 2.2) (Rombout ve Reinecke, 1984; Elbal ve Agulleiro, 1986; Rajjo vd., 1989; Kiliaan vd., 1997; Girolamo vd., 1999; Domeneghini vd., 2000; Kim vd., 2000).

Çizelge 2.1: Bazı peptidlerin gastrointestinal kanaldaki dağılımları

Peptid	Bulunduğu Yerler
Gastrin	mide (antrum-sik); duodenum (pek az)
Sekretin	ince bağırsak (üst kısım)
CCK	ince bağırsak (üst kısım)
GIP	ince bağırsak (üst kısım)
VIP	bütün bağırsaklar -mukoza ve sinirler
Motilin	ince bağırsak (Proksimal)
Substance-P	bütün bağırsak
Enteraglukagon	kolon/ince bağırsak /mide
Somatostatin	mide, pankreas (adacıklar)
Pankreatik polipeptid (PP)	pankreas (asiner hücreler ve adacık hücreleri)
Insulin	pankreas (adacık hücreleri)
Glukagon	pankreas (adacık hücreleri)
Neurotensin	ileum
Enkefalin' ler	antrum ve pilor mukozası
5-HT	mide ve ince bağırsak
Bombesin	mide ve duodenum
Histamine	mide (oxyntic hücreler)

Çizelge 2.2 : Yaygın olarak bilinen bazı peptidlerin gastrointestinal kanaldaki buldukları hücreler ve fonksiyonları

Hücre	Peptid	Fonksiyonu
G	Gastrin	Parietal hücrelerce gastrik asit salgısını buna bağlı olarak esas hücrelerden pepsinojen salgılanmasını uyarma
S	Sekretin	Karaciger ve pankreastan bikarbonat içeren alkali sıvı salgılanmasını uyarma, mide ve duodenum motilitesini baskılama
I	CCK	Safra kesesinin kasılmasına neden olarak safra salgılama, pankreastan enzim salgılama
K	GIP	Mideden asit salgılanmasını baskılama, mide içeriğinin duodenuma girmesine yardımcı olma
EC <sub>1</sub> (M <sub>O</sub> )	Motilin	Bagırsak hareketlerini artırma
EC <sub>2</sub>	Substance-P	Bagırsak hareketlerini artırma
EG veya L	Enteraglukagon	Hepatik glikojenolizis de
D <sub>1</sub>	VIP	Bagırsak hareketlerini artırma ve pankreatik bikarbonat salgılama
B	Insulin	Glikoz metabolizmasında
A	Glukagon	Glikojenolizis
EC	5-HT	Bagırsak hareketlerini artırma
ECL	Histamine	Mide ve bagırsak hareketlerini artırma



Balıklarda kanal boyunca yaygın olarak bulunan gastrointestinal peptidlerin bir kısmı beyinde de bulunur ve barsak-beyin peptidleri (Gut-brain peptides) adını alırlar. Balıkların enterik nervoz sistemleri intrinsik sinir hücre gövdelerine sahip olan gangliyonların kas ve mukozal tabakaları arasında bulunmaları ile memelilerinkine benzemektedir. Immunohistokimyasal olarak ayımlanmış olan sinir telleri epitele çok yakın olarak yer alır fakat epitel hücreleri ile sinaptik ilişkileri bulunmamaktadır (Reinecke vd., 1981; Kiliaan vd., 1996; Radaelli vd., 2001).

Gastrointestinal kanalın belirli bölgelerinde lokalize olan endokrin hücrelerden salgılanan bazı peptidler klasik hormon şeklinde etki gösterirler. Oluşturdukları organdan kan dolasımına salınırlar ve hedef organa taşınarak etki gösterirler. Buna “endokrin etki” adı verilir. Bunların plazma düzeyleri ölçülebilecek oranlardadır. Balıkların midesindeki G-hücrelerinden salgılanan gastrin, I hücrelerinden salgılanan CCK, pankreasın A ve B hücrelerinden salgılanan glukagon ve insülin bu tür etki gösteren peptidlerdir (D’ Este vd., 1995; Solcia vd., 2000; Youson vd., 2001).

Bazı peptidler ise salgılandıkları hücrenin hemen yanındaki veya yakınındaki hücreler üzerinde lokal etki gösterirler ve buna “parakrin etki” adı verilir. Balıkların gastrointestinal kanalında yaygın olarak bulunan somatostatin parakrin etkili bir peptittir (Scheuermann vd., 1991; Al-Mahrouki ve Youson, 1998; Girolamo vd., 1999; Maake vd., 2001).

Parakrin etki gösteren somatostatin gibi peptitler balıkların barsak kanalı boyunca yaygın dağılım şekli gösterirken, endokrin etki gösteren peptidler belirli bölgelerde sentezlenirler.. Mide antrumu ve duodenal G-hücrelerinde bulunan gastrin ile duodenum ve jejunumdaki sekretin, CCK, GIP gibi peptidler yemek sonrası süratle salgılanırlar (Domeneghini vd., 2000; Solcia vd., 2000; Maake vd., 2001; Björkqvist vd., 2002 ).

Barsakların miyenterik ve submukozal plexusundaki nöropeptitler nöromodülatör veya nörotransmitter olarak işlev görürler. Barsakları innerve eden sinir sonlarında

birçok nöropeptid vardır ve bunlar klasik nörotransmitterler ile birlikte bulunurlar. Aynı sinir teli içerisinde birden fazla peptid birarada bulunabilir. Balıklardaki VIP ve serotonin intestinal epitelyumunun regülasyonunda nörotransmitter olarak işlev görmektedir (Reinecke vd., 1981; Kiliaan vd., 1997).

Sinir uçlarında bulunup sinirsel uyarılar için taşıyıcı rol oynayan peptidlerin etki sekline ise nörokrin etki denir. GI kanalındaki nöropeptidlerin birçoğu barsakların intrinsik sinir sisteminde sentezlenir, sinir uçlarından salgılanır ve klasik nörotransmitter veya nöromodulator olarak rol oynarlar. Balıklarda nörokrin etki gösteren başlıca peptidler CGRP, GRP, nöropeptid-Y, met-enkefalin, substans-P, VIP' dir (Tagliafierro vd., 1996; Putti vd., 2000; Reverter vd., 2000; Burrin vd., 2003).

Az bir kısım peptid ise, salgılandıkları hücre üzerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler ve buna otokrin etki ismi verilir. Parakrin, nörokrin ve otokrin etki gösteren peptidlerin plazma düzeyleri genellikle düşük olup sistemik etkileri görülmez, ancak lokal konsantrasyonları ve etkileri yüksektir. Regüle edilebilir peptidlerin bu 4 ana etki şekli dışında birbirleriyle de etkileşimleri görülebilir. Dolayısıyla hormon olarak salgılanan bir peptid aynı zamanda nöromodulator etki gösterebilir. Nöropeptidler ise sinir uçlarından dolayısıyla salgılanabilirler (Telatar ve Simsek, 1993).

Barsak sisteminin büyüme ve gelişimini düzenleyen peptidler büyüme faktörleri olarak da isimlendirilmektedir. Hormonlar, nöropeptidler ve lokal olarak sentezlenen peptidler büyüme faktörleri olarak rol oynarlar. Gastrin mide için, kolesistokinin pankreas için trofik hormonlardır. Epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (insülin-like growth factor) gibi lokal yapılan peptidlerde değişik hücreler için büyüme faktörü olarak rol oynarlar (Taylor ve Mannon, 1991; Reinecke vd., 1995) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3: Gastrointestinal peptidlerin fonksiyonel dagilimleri

Endokrin Peptidler	Nöropeptidler	Büyüme Faktörleri
Gastrin	CGRP	Gastrin
İnsülin	Dinorfin	Kolesistokinin
Glukagon	Enkefalinler	GRP
Pankreatik polipeptid	Galanin	EGF
Sekretin	GRP	İnsülin-like Growth
Kolesistokinin	Nöropeptid-Y	Faktör I
Motilin	Peptid HI	İnsülin-like Growth
GIP	Substans-P	Faktör II
Enteroglukagon	Substans-K	Platelet-derived GF
Peptid-YY	VIP	Fibroblast drived GF
Nörotensin	Somatostatin	Nörotensin
Somatostatin		Bombesin
		VIP

Barsak hormonlarının tamamına yakınında, az veya çok olmak üzere sirkadyen dalgalanmalar olduğu ortaya konmuştur. Bazı peptidlerin salınımı barsakta gıda varlığına bağımlıdır (GIP gibi) diğerleri yiyecekte bağımsızdır ve salgılanmanın endojen olarak kontrol edildiği düşünülmektedir. Beyinde suprakiazmatik nükleusun harabedilmesinin serum gastrin ve CCK düzeylerindeki sirkadyen ritmi ortadan kaldırdığı bulunmuştur. Barsak hormonlarının sirkadyen ritimlerini kontrol eden mekanizmalar tam olarak bilinmese de, sirkadyen ritimlerin hormon salınımında ve barsak fonksiyonlarında rol oynadığı gösterilmiştir (Green vd., 1989; Telatar ve Simsek, 1993).

Gastrointestinal hormonların çoğu insülin dışında tek peptid zinciri halindedir ve asıl hormon sıklıkla prohormon içinde saklı haldedir. Sentezlandıkları hücreler içinde benzer olaylar sırası içinde olurlar. Rekombinant DNA teknolojisi ile bu peptidlerin birçoğunu kodlayan DNA'ların yapısı anlaşılmış ve peptidlerin amino asit dizilimleri ortaya çıkarılmıştır. Karboksil terminal veya amino terminal uçlardaki bir seri işlemle ortaya çıkarılır. Peptidler amino ve karboksil terminalindeki amino asitlerin isimleri ilave edilerek peptid histidin izoleüsin (PHI) veya peptid tirozin (PYY) tarzında isimlendirilmektedir (Bishop ve Polak, 1990; Al-Mahrouki ve Youson, 1998).

Gastrointestinal hormonlar ve nöropeptidler, amino asit dizilimleri ve bazı fonksiyonlardaki benzerlikler nedeniyle "peptid aileleri" olarak gruplandırılmaktadır. GI peptidlerin Gastrin- Kolesistokinin, Sekretin, Pankreatik polipeptid ailesi tarzında üç genel ailesi bulunmaktadır. Ayrıca barsak fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynayan somatostatin, bombesin, nörotensin, substans P ve kromogranin gibi hormonlar içeren bir grup da vardır. Gelişen tekniklerle yeni peptidlerin tayini ile liste süratle genişlemektedir (Abad vd., 1987; Pan vd., 2000b; Youson vd., 2001).

Gastrointestinal hormonlar sentezlandıkları hücrede sekretuar granüller içerisinde depolanırlar. Uyarı geldiğinde hücre membrani ile sekretuar granül zarı arasında füzyon gelişir ve granül içindeki peptid hücre dışına salınır ekstrasellüler sahaya ve dolayısıyla da hedef organa ulaşır. Peptidin hedef hücrede etki ortaya çıkarabilmesi için hücre membranındaki kendine özgü ve yüksek afiniteli reseptörlerine bağlanması gerekir. GI peptidlerin değişik hücrelerde kendilerine özgü belirli reseptörleri vardır (Bruzzone, 1990; Taylor ve Mannon, 1991; Liu vd., 2003). Peptidler hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra, hormon aktivitesiyle ilgili bilgi hücre membranından ikincil ileti sistemleri (second messengerlar) ile organellere taşınır. Bir hedef hücre üzerinde farklı reseptörlerin bulunması, her bir hormon reseptörünün farklı bir intrasellüler ileti sistemine sahip olduğunu göstermektedir. Reseptörlerin birçoğunda, peptidin bağlanmasından sonra peptid-reseptör kompleksi hücre yüzeyinde kalır. Bazı reseptörlerde ise kompleks

hücre içine girerek yeni ikincil ileti sistemleri ile hücre fonksiyonlarını düzenlerler. Büyüme faktörü olarak görev yapan peptidler, bu mekanizma ile etkili olmaktadır (Telatar ve Simsek, 1993).

Bu çalışmada gastrointestinal kanal mukozasındaki lokalizasyonları araştırılacak peptidlerden biri olan kolesistokinin (CCK) CCK-A, CCK-B ve gastrin isimli üç değişik reseptörü bulunmaktadır. CCK-A reseptörleri pankreas, safra kesesi, kolon gibi periferik dokular ve merkezi sinir sisteminin bazı bölgelerindeki hücrelerde yer alır. CCK-B reseptörleri merkezi sinir sistemindeki nöronlarda lokalizedir. Gastrin tipi reseptörler ise midede ve gastrointestinal (GI) kanalın diğer bazı bölgelerindeki hücrelerde bulunurlar (Boerlegu vd., 1992).

CCK, pankreozimin ile benzer bir peptiddir. CCK karboksi-terminal tetrapeptid amid dizilimi biyolojik aktivite için esastır ve bu kısım gastrin ile aynıdır. CCK' nin Prephormonu 115 amino asit içerir ve bunun 20'si sinyal peptide, 25'i de bağlanma bölgesine aittir. Esas hormon CCK-58 olup, 12 amino asitte karboksi-terminalde yer almaktadır (Jönsson vd., 1987; Barrenechea vd., 1994; Boerlegui vd., 1992).

CCK' nin CCK-39, CCK-33, CCK-25, CCK-22, CCK-18, CCK-8, CCK-7, CCK-5 gibi farklı formları bulunmaktadır. İnsanlarda ana form CCK-58'dir. Sonra CCK-33 ve CCK-8 saptanmıştır. Barsaklarda en çok CCK-4 bulunmaktadır. CCK-4 pankreasta Insulin ve Glukagon' un salgılanmasını güçlü bir şekilde stimüle eder. Dis salgı üzerinde ise önemli bir etkisi yoktur. Halbuki CCK-8 tam tersi bir etkiye sahiptir (Telatar ve Simsek, 1993; Himick ve Peter, 1994)

CCK salgılayan hücreler (I hücreleri) memelilerde duodenum ve jejunumda fazla sayıda olup illeuma doğru gittikçe azalır. Balıklarda ise CCK midenin kardiya ve pilorus bölgelerinde, bağırsağın proksimal kısmında yoğun olarak bulunmaktadır (Maake vd., 2001; Dezfuli vd., 2003; Ronnestad vd., 2003). Kolesistokinin salinimini uyaran en kuvvetli ajanlar gıdalar içindeki yağ ve proteinlerdir. CCK kapiller yatak tarafından süratle dolasimdan uzaklaştırılır (Karaöz, 2002).

CCK hormonal ve nörotransmitter tarzda etki yapmaktadır. Hormonol etki gösteren CCK, duodenumda ve jejunumun proksimal kısmında bulunmaktadır. CCK' nin hormonal etkileri şunlardır (Taylor ve Mannon, 1991).

1. Safra kesesinin siddetli kontraksiyonu
2. Oddi sfinkterinin (genellikle düz kasların) motilitelerini düzenleme
3. Mide ve barsaklar üzerinde güçlü motor etki
4. Büyük dozda mide sekresyonunu stimüle etme (tersine büyük dozda Gastrin de pankreas enzim sekresyonunu ve safra kesesi kontraksiyonunu stimüle eder).
5. Pankreas enzim sekresyonunu siddetle stimüle etme
6. Pankreas üzerinde trofik etki

CCK nörotransmitter olarak komsu nöronların aktivitesini değiştirir ve periferik kısımda, çeşitli organların aktivitesini etkiler. CCK, merkezi sinir sisteminin hemen her yerinde çok fazla miktarda bulunur ve beyinde, pankreas ve barsaklarda olduğundan daha hızlı bir şekilde sentezlenir (Bishop ve Polak, 1990; Himick ve Peter, 1994; Domeneghini vd., 2000).

Bu çalışmada gastrointestinal kanal mukozasındaki lokalizasyonları araştırılacak bir diğer peptid olan histamin, histidinin dekarboksil formu olup hayvansal dokularda güçlü bir vazodilatördür. Histaminin  $H_1$ ,  $H_2$  ve  $H_3$  olmak üzere üç farklı reseptörü bulunmaktadır.  $H_1$  reseptörü bağırsak, bronş ve kan damarı düz kaslarında yer alır.  $H_2$  reseptörü mide pariyetal hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde yerleşim gösterirken  $H_3$  reseptörü beyinde ve periferal sinir sisteminde bulunmaktadır (Lehninger vd., 1993; Yanai vd., 1998; Halpert vd., 2002).

Histamin temel olarak ECL hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Oxyntik mukozada yer alan endokrin hücreler arasında ECL hücreler fonksiyon açısından önemli hücrelerdir. Bu hücrelerden salgılanan histamin pariyetal hücrelerden asit salgılanmasını stimüle etmektedir. Mide ve bağırsak asiditesi histamin sayesinde belli bir seviyede tutulmakta ve böylece gastrit ve duodenal ülser engellenmektedir.

Bu peptid ayrıca mide ve bağırsak düz kas kontraksiyonunu artırarak sindirime yardımcı olmaktadır (Bhagavan, 1992; Mathews ve Van Holde, 1996).

Histamin aynı zamanda mast hücreleri tarafından da üretilmektedir. Mastositlerde bulunan histamin duruma ve yerine göre damar genişletici ya da daraltıcı ve kapıllar ile küçük venüllerde geçirgenliği artırıcı etkiler yapar (Saglam vd., 1997). Ayrıca akut allerjide, inflamasyonda, travmalarda, mide asit sekresyonunun stimüle edilmesinde işlev görür. Bu peptid aynı zamanda nörotransmitter etkilidir (Bhagavan, 1992; Reite, 1997; Bomgren vd.,1998).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Yapılan çalışmada 30 adet çiçek balığı (*Pseudophoxinus antalyae*)' na ait sindirim kanalının özofagustan sonraki genişlemiş bölgesi ile ilk, orta ve son bağırsaktan alınan örnekler materyal olarak kullanıldı. Alınan örnekler Bouin solusyonunda 12 saat süreyle tespit edildi. Rutin histolojik doku takibinden geçirilen örnekler parafinde bloklandı. Parafin bloklardan 6-7 mikron kalınlığında alınan kesitlere genel histolojik yapının belirlenmesi amacıyla Masson' un trikrom yöntemi ile (Bancroft vd., 1996) immunoreaktivitelerin gözlenmesi için Hsu ve ark., tarafından modifiye edilen Avidin-Biotin-Immunoperoxidase (ABI) metodu uygulandı.

Bu metoda göre ksilol ve alkollerden geçirilen kesitler suda yıkandıktan sonra hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) solusyonuna (%30' luk  $H_2O_2$  5 ml/300 ml Metanol) alındı. % 0.9 NaCl ve % 5 Normal Sheep Serum (S-3772 Sigma) içeren Tris buffer solusyonundan (0.05 M, pH : 7.6) geçirilen kesitlere daha sonra Normal Sheep Serumu uygulandı. Kesitler ayrı ayrı Çizelge 3.1' de isim ve dilüsyonları verilen antiserumlarda + 4 ° C' de 18-24 saat süreyle tutuldu. Sonraki aşamalarda sırasıyla Biotin Conjugated Goat Anti-Rabbit IgG (B-8895 Sigma- 1/500), Avidin-Peroxidase Kompleksi (A-3151 Sigma- 1/2500) uygulandı. Hanker – Yates (80  $\mu$ m  $H_2O_2$  ilave edilmiş 5 ML Tris buffer' da 7.5 mg. Hanker-Yates) boyasına tabi tutulan kesitler tris buffer' da yıkanarak alkol ve ksilollerden geçirilip entellan ile kapatıldı.

Çizelge 3.1: Uygulanan antiserumlar ve dilüsyonları

Uygulanan Antiserumlar	Ürün No	Çalışma Dilüsyonu
Rabbit Anti-Cholecystokinin (CCK-8)	C-2581 (Sigma)	1:500
Rabbit Anti-Histamine	H-7403 (Sigma)	1:500



#### 4. ARASTIRMA BULGULARI

Bu alısmada materyal alınan sindirim kanalı bölümlerinin Tunika mukoza, Tunika muskularis ve Tunika seroza tabakalarından olustugu belirlendi. Tunika mukozada Lamina muskularis gözlenmedi ve Lamina propriya ile submukozanın karisik biçimde oldugu saptandı. Bu bölgede bezlere de rastlanmadı. Sindirim kanalının tümüne ait mukoza tabakasinda çok sayıda soliter lenf folikülleri ve lenfosit infiltrasyonuna rastlandı. Gastrointestinal kanal duvar kalınlınlının özofagustan sonraki genislemis bölgeden (mide) son bağırsaga dogru azaldığı gözlendi (Sekil 4.1, 4.2, 4.3). Tüm kanal boyunca mukozada yogun bir damarlanmanın bulunduğu belirlendi.

Kalin bir tabaka olusturan Tunika muskularisin sindirim kanalın tümünde ite sirküler, dista longitudinal yönde uzanan düz kas tellerinden olusan iki katman halinde bulunduğu saptandı. Kas tabakaları arasında ise intramunal sinir gangliyonlarına rastlandı. Özofagustan sonraki genislemis bölgede (mide) Tunika seroza kalınlınlının bağırsaklara oranla daha fazla oldugu tespit edildi. Bağırsak bölgeleri arasında bu tabaka kalınlığı aisinden önemli bir farklılığın olmadığı gözlendi.

Özofagustan sonraki genisleme gösteren bölgede villus benzeri mukozal ikintilerin çok uzun oldukları saptandı (Sekil 4.1). Bu olusumların (villus) boylarının son bağırsaga dogru giderek kısıldığı tespit edildi (Sekil 4.3). Goblet hücrelerinin son bağırsakta artis göstermesine karsın alısilan tüm bölgelerde genis bir dağılim gösterdiği belirlendi. Bu bulgular disinda bağırsak bölgeleri arasında mukozal farklılıklara rastlanmadı.

Yapılan immunohistokimyasal alısmaların sonucunda histamin immunreaktif hücrelerin özofagustan sonraki genislemis bölgede (mide) bağırsaklara oranla daha fazla buldukları gözlendi. Bağırsaklarda ise bu hücrelerin ilk bağırsaktan son bağırsaga dogru yogunlugunda bir azalma saptandı.

Özofagustan sonraki genişlemiş bölgede (mide) histamin immunreaktif hücrelerin özellikle yüzey-kript arasındaki epitelde yoğun olarak buldukları yüzey epitelinde ise daha az yoğunlukta lokalize olduğu tespit edildi (Sekil 4.4). Yüzey epiteline oranla kriptlerde histamin immunreaktif hücrelerin çok daha az yoğunlukta buldukları gözlemlendi. Bu hücrelerin bağ dokusu ve gangliyon hücrelerinde nadir olarak buldukları belirlendi.

İlk bağırsakta histamin immunreaktif hücre yoğunluğunun yüzey epitelinde yüzey - kript arasındaki epitele oranla daha fazla olduğu belirlendi (Sekil 4.5). Kriptlerde ise bu hücrelerin yüzey-kript arasındaki epitele oranla daha az yoğunlukta buldukları saptandı. Bağ dokusunda histamin immunreaktivitesi gösteren hücrelere nadir olarak rastlandı.

Orta bağırsakta yüzey-kript arasındaki epitelde histamin IR' sinin daha fazla yoğunlukta buldukları (Sekil 4.6, 4.7), bunu sırasıyla yüzey epiteli ve kriptlerin izlediği tespit edildi. İlk bağırsakta olduğu gibi bağ dokusunda az sayıda histamin IR' sine rastlandı. Gangliyon hücrelerinde ise bu immunreaktivite zayıf olarak gözlemlendi.

Histamin immunreaktivitesi gösteren hücrelere son bağırsakta az sayıda rastlandı. Bu hücrelerin yüzey epitelinde daha yoğun oldukları, yüzey-kript arasındaki epitelde ve kriptlerde ise bu yoğunluğun giderek azaldığı belirlendi. Bağ dokusu ve gangliyon hücrelerinde histamine IR' si tespit edilemedi.

CCK immunreaktif hücrelerinin de histamin immunreaktif hücrelerinde olduğu gibi özofagustan sonraki genişlemiş bölgeden bağırsaklara doğru sayısal olarak azalma gösterdikleri tespit edildi. Bağırsaklarda ise yoğunluğun son bağırsığa doğru azaldığı belirlendi.

CCK immunreaktif hücreleri özofagustan sonraki genişlemiş bölgede (mide) yüzey - kript arasındaki epitelde daha fazla yoğunlukta olduğu (Sekil 4.8) bunu sırasıyla yüzey epiteli ve kriptlerin izlediği belirlendi.

İlk bağırsakta yüzey-kript arasındaki epitelde yüksek yoğunlukta CCK-IR' sine rastlandı. Kriptlerde ve yüzey epitelinde bu hücreler arasında yoğunluk açısından önemli bir farklılığın olmadığı gözlemlendi.

Orta bağırsakta CCK immunreaktivitesinin özellikle yüzey-kript arasındaki epitelde yoğun olarak bulunduğu belirlendi (Şekil 4.9, 4.10). Yüzey epitelinde ise kriptlere (Şekil 4.11) oranla daha fazla yoğunlukta olduğu gözlemlendi.

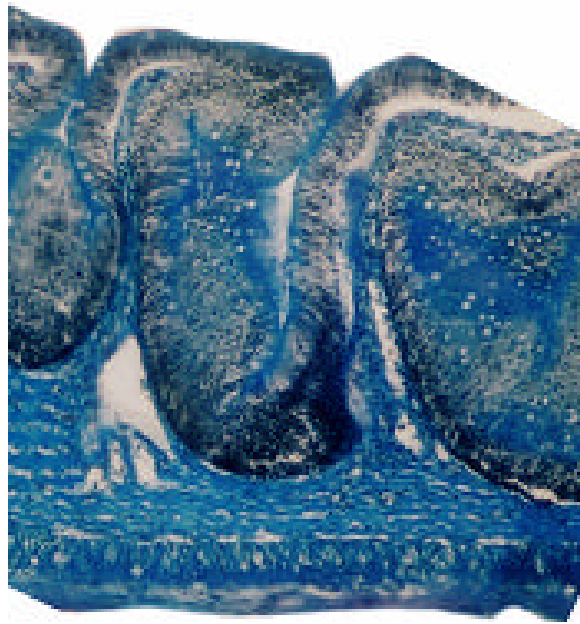
CCK immunreaktif hücrelerinin son bağırsakta yüzey epitelinde daha fazla yoğunlukta bulunurken bunu kriptlerin izlediği belirlendi. Yüzey-kript arasındaki epitelde CCK-IR' si nadir olarak gözlemlendi. Bütün bölgelerin gangliyon hücrelerinde ve bağı dokusunda bu immunreaktiviteye rastlanmadı.



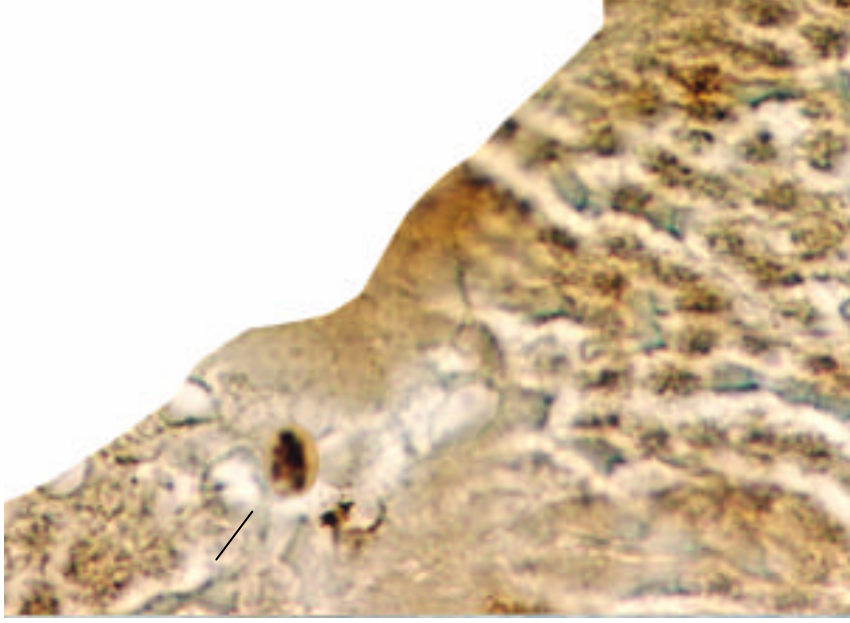
Sekil 4.1: Özofagustan sonraki genişlemiş bölge (Mide)' nin genel görünümü. Masson' un trichrome yöntemi, X 150.



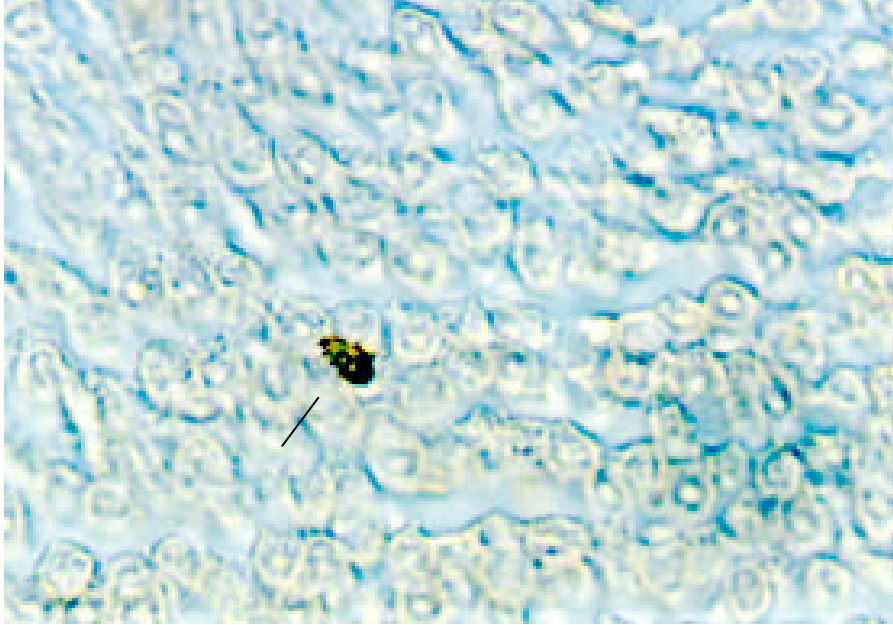
Sekil 4.2: İlk bagirsagin genel görünümü. Masson' un trichrome yöntemi, X 150.



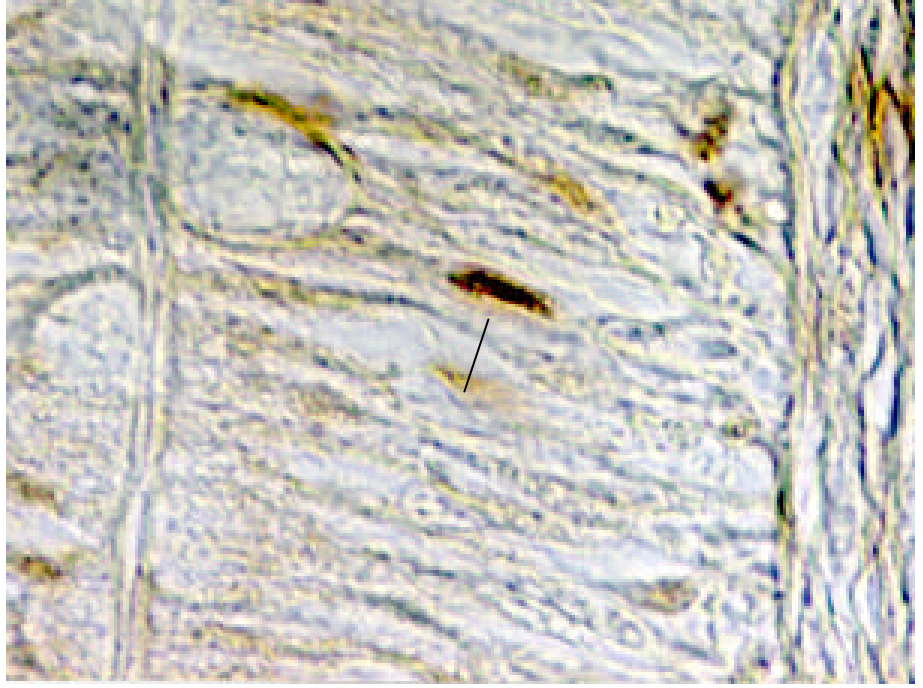
Sekil 4.3: Son bagirsagin genel görünümü. Masson' un trichrome yöntemi, X 150.



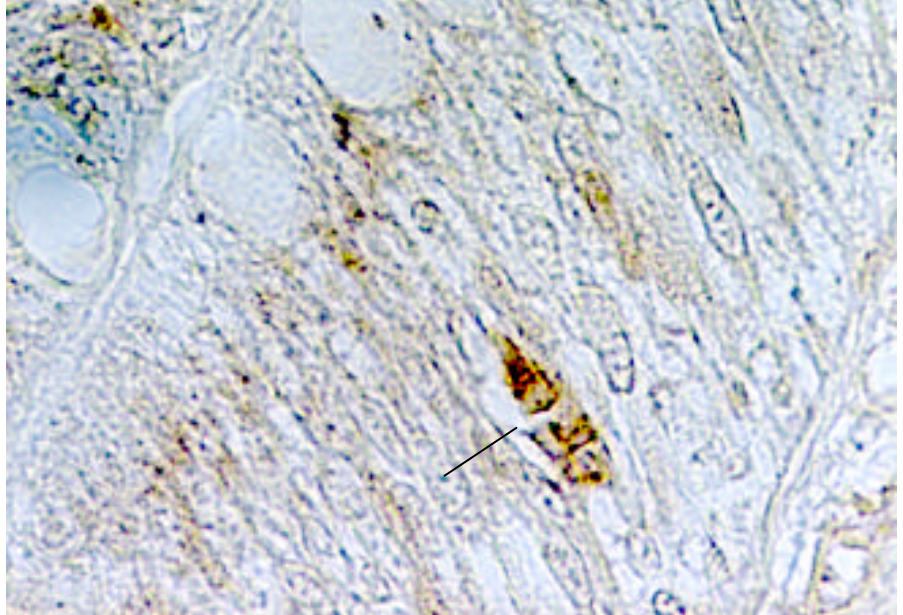
Sekil 4.4: Özofagustan sonraki genişlemiş bölge (Mide)' nin yüzey epitelinde Histamin immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 1500.



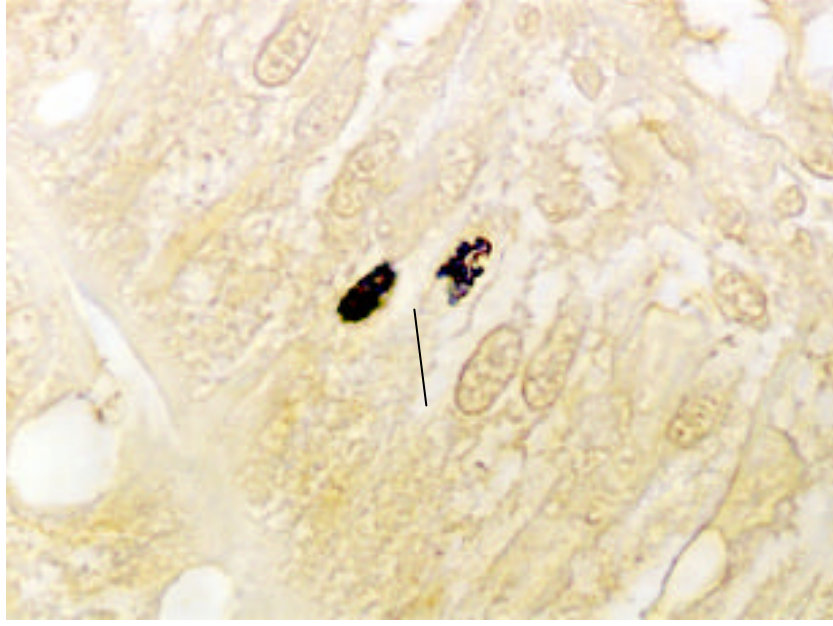
Sekil 4.5: İlk bağırsagın yüzey epitelinde Histamin immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 600.



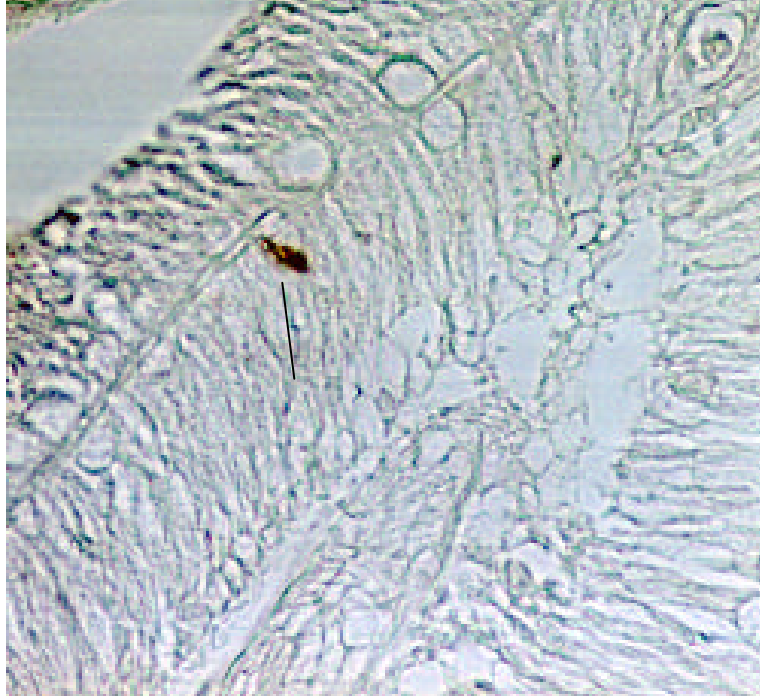
Sekil 4.6: Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde Histamin immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 1500.



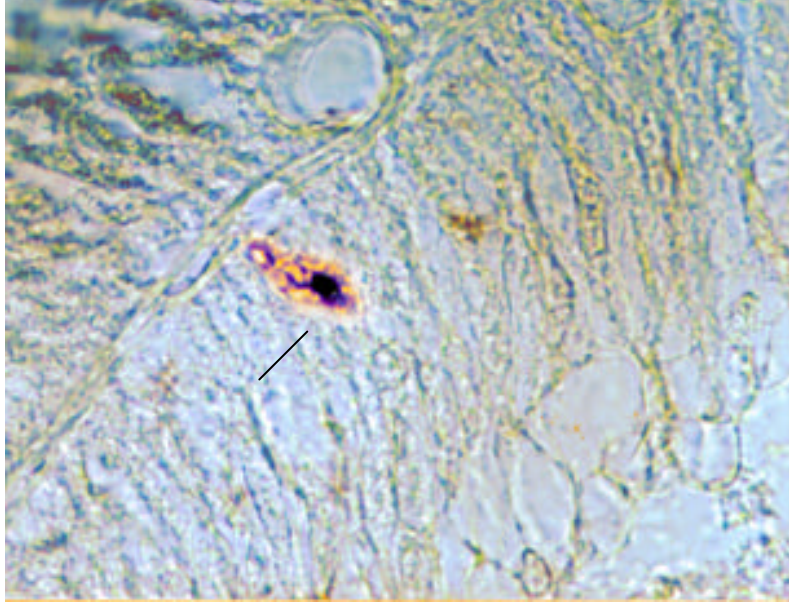
Sekil 4.7: Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde Histamin immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 1500.



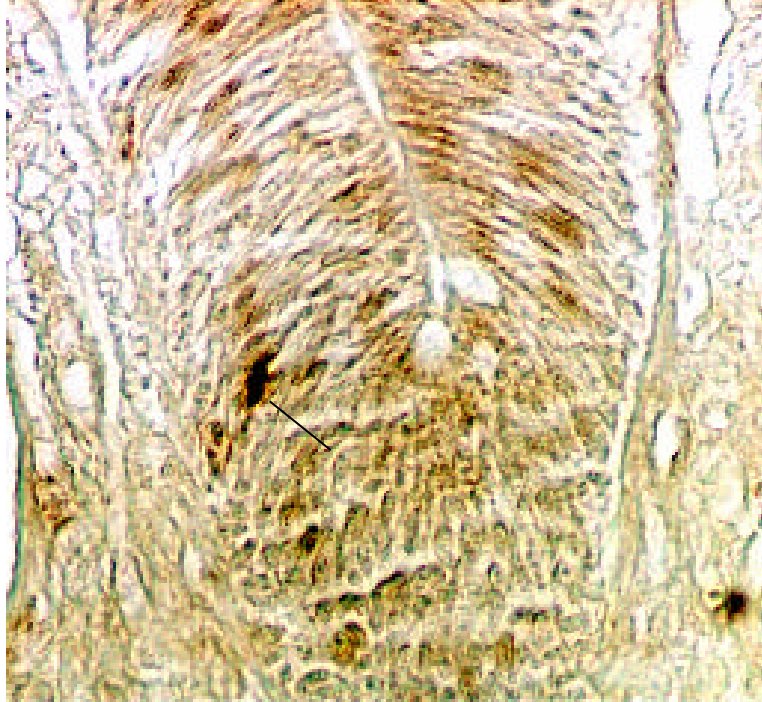
Sekil 4.8: Özofagustan sonraki genişlemiş bölge (Mide)' nin yüzey-kript arası epitelinde CCK immunreaktif hücreler (ok). ABI yöntemi, X 1500.



Sekil 4.9: Orta bağırsakın yüzey-kript arası epitelinde CCK immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 600.



Sekil 4.10: Orta bagirsagin yüzey-kript arasi epitelinde CCK immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 600.



Sekil 4.11: Orta bagirsagin kript bölgesi epitelinde CCK immunreaktif hücre (ok). ABI yöntemi, X 600.



## 5. TARTISMA ve SONUÇ

Gastrointestinal peptidlerin belirlenmesinde radioimmunoassay (RIA), biyoassay, immunoflörasan ve polimer zincir reaksiyonu (PCR) gibi yöntemlerin de kullanılmasına karsin immunreaktivitelerin lokalizasyonlarının belirlenmesinde günümüzde çoğunlukla immunohistokimyasal yöntemler uygulanmaktadır (Taylor ve Mannon, 1991; Telatar ve Simsek, 1993; Himick ve Peter, 1994; Bomgren vd., 1998; Dezfuli vd., 2000; 2003; Youson vd., 2001). Immunohistokimyasal teknik uygulamalarında spesifik antiserumlara karsi IR gösteren mukozal elemanların sindirim kanalında yerlesimlerinin disinda IR yogunluklarının da bölgesel farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Vigna vd., 1985; Himick ve Peter, 1994; Al-Mahrouki vd., 1998; Pan vd., 2000a; Yousun vd., 2001; Dezfuli vd., 2003).

Bu çalışmada uygulanan antiserumlara karsi immunreaktivitelerin genelde yüzey epitelinde, yüzey-kript arasındaki villus epitelinde ve kriptlerdeki endokrin hücrelerde gözlenirken bağ dokusu ve gangliyon hücrelerindeki immunreaktivitenin daha zayıf olduğu ya da hiç bulunmadığı saptandı. Gastrointestinal kanalda bulunan endokrin hücrelerinin açık ve kapalı olmak üzere iki tipi olduğu bildirilmektedir. Açık tip hücrelerin apekslerinin lümenle doğrudan ilişkili olduğu kapalı tip hücrelerin ise apekslerinin lümen epitel hücreleri tarafından örtüldüğü bildirilmektedir (Telatar ve Simsek, 1993; Karaöz, 2002; Liu vd., 2003). Bu çalışmada gastrointestinal kanal mukozasında tespit edilen CCK ve Histamin immunreaktif hücrelerinin kapalı tipte olduğu gözlemlendi.

Gastrine benzer COOH-terminal penta peptit ve amino asit sıralanışına sahip olduğu bildirilen CCK' nin (Larsson vd., 1979; Jönsson vd., 1987; Barrechea vd., 1994) aynı zamanda biyolojik ve immunolojik aktivite yönüyle de gastrine benzediği ve her iki peptidin sindirimin düzenlenmesinde anahtar rolünde olduğu belirtilmektedir (Vigna vd., 1983). İki peptid arasındaki bu benzerlik ise ortak kökene sahip bir moleküle bağlanmaktadır (Barrechea vd., 1994) ve bu peptidler gastrin-kolesistokinin ailesini oluşturmaktadır (Himick ve Peter, 1994). Gıdalar içindeki yağ

ve proteinler CCK' nin salgılanmasını uyarmaktadır. *Dicentrarchus labrax* lavralarında yapılan bir çalışmada protein seviyesi yüksek diyetlerle beslenen lavraların CCK seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Ronnestad vd., 2003; Cahu vd., 2004).

Bu çalışmada özofagustan sonraki genişlemiş bölgede (mide) yüzey ile kript arasındaki epitelde yoğun bir şekilde buldukları saptanan CCK immunreaktif hücrelerin aynı zamanda *Salmo gairdneri* (Vigna, 1983), *Gadus morhua* (Jönsson vd., 1985) ve *Oncorhynchus mykiss* (Barrenechea vd., 1994) türlerinin midelerinde de bulunduğu bildirilmiştir. Pankreas enzim sekresyonunu stimüle eden CCK' in, *Salmo salar* (Einarsson ve Davies, 1996) türünde midenin kardiya bölgesinde yoğun olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Rajjo ve ark. (1988) ise *Amia calva* ve *Lepomis macrochirus* midelerinde bu IR' yi gösteren hücrelerin bulunmadığını ileri sürmüşlerdir.

Farklı balık türlerinde yapılan çalışmalarda bağırsak bölümleri farklı biçimde isimlendirilmiştir. Clarke ve Witcomb (1980) ve Simsek ve Sarıeyüpoğlu (1996) bağırsakları ince ve kalın bağırsak biçiminde bölümlere ayırırken Diler ve Timur (1992) ve Zhu ve Zhang (1993) anterior ve posterior bağırsak bölümlerinden söz etmektedirler. Öte yandan ön, orta ve son bağırsaklar şeklinde (Boulhic ve Gabaudan, 1992) ya da içermiş oldukları farklı hücre tipleri dikkate alınarak sefalik ve gövdeye uzanan bölge tarzında ayırım (Perez vd., 1999) yapılmaktadır. Bu çalışmada materyal alınan ilk iki bağırsak bölümünde belirgin villusların gözlenmesine karşın bu oluşumlara son bağırsakta rastlanmadı. Villus boyutları dışında bölgeler arasında da belirgin mukozal farklılıklar gözlenmedi. Benzer bulguların *Leporinus friderici* ve *Leporinus taeniofasciatus* türlerinde de elde edildiği bildirilmektedir (Albrecht vd., 2001). Bu bulgulara göre bağırsakların anterior ve posterior tarzda bölümlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

Bu çalışmada bağırsakların bütün bölgelerinde yoğun bir şekilde buldukları saptanan CCK immunreaktif hücrelerinin aynı zamanda *Sparus auratus* (Abad vd., 1987), *Amia calva* ve *Lepomis macrochirus* (Rajjo vd., 1988), *Scyliorhinus stellaris*

(Cimini vd., 1989), *Oncorhynchus mykiss* (Boerlegu vd., 1992) ve *Anguilla anguilla* (Domeneghini vd., 2000) türlerinin bölge belirtilmeksizin bağırsakların tüm bölümlerinde bulunduğu ancak *Carassius carassius* (Himick ve Peter, 1994) ve *Ambystoma mexicanum* (Maake vd., 2001) türlerinde bağırsagın ilk kısmında yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Endokrin hücrelere ait bazı salgıların paraziter hastalıklarda immunitenin olusturulmasında etkili olabileceği belirtilmektedir. Dezfuli ve ark. (2000; 2002; 2003) *Salmo trutta*'nin parazit taşıyan ve taşımayan türlerinin bağırsak bölgesinde CCK-8 IR' si gösteren hücrelerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Parazit taşıyan *Salmo trutta* türlerinde CCK-8 immunreaktivitesi gösteren hücrelerin özellikle pilorik seka ve bağırsagın ilk kısmında daha az yoğunlukta bulunduğu ancak parazit taşımayan türlerde ise bu hücrelerin yoğunluğunda artış olduğu bildirilmiştir (Dezfuli vd., 2003). Dezfuli ve ark. (2003)'nin parazit taşımayan balıklarda elde ettikleri bulgular ile uyumlu olarak CCK-8 immunreaktivitesinin bağırsagın ilk kısmında daha yoğun olarak bulunduğu gözlemlendi. Gastrointestinal endokrin sistemin gelişiminin tetiklenmesinde eksternal beslenmeye başlamasının önemi Maake ve ark. (2001) tarafından belirtilip, *Ambystoma mexicanum* türünde eksternal beslenme ile bağırsaklarda CCK immunreaktivitesinin gözlenmeye başladığı bildirilmiştir.

Benzer tarzda CCK immunreaktif hücrelerinin gelişime bağlı olarak da sayısal farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. *Hippoglossus hippoglossus* türünde yapılan bir çalışmada bu türün lavralarında beslenmeye geçildikten yedi gün sonra bağırsakta CCK immunreaktif hücrelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Lavralar büyüdükçe ve vücuda göre bağırsak hacmi arttıkça bu immunreaktiviteyi gösteren hücrelerin sayısal olarak arttığı belirtilmiştir (Ronnestad vd., 2003).

*Scyliorhinus stellaris* (Cimini vd., 1989), *Carassius carassius* (Himick ve Peter, 1994) ve *Anguilla anguilla* (Domeneghini vd., 2000) türlerinin bağırsak gangliyon hücrelerinde CCK IR' sinin bulunduğu bildirilirken bu çalışmada bu immunreaktiviteyi gösteren hücrelere rastlanmadı.

Histamin sindirim kanali düz kas kontraksiyonunu saglayan ve mide asit sekresyonunu stimüle eden bir peptitdir (Köse ve Hall, 2000). *Oncorhynchus mykiss* türünde elde edilen bulgularla (Fairgrieve vd., 1994) benzer biçimde özofagustan sonraki genislemis bölgede (mide) Histamin IR' sinin Lamina epitelyaliste yogun biçimde bulunduğu saptandı. Fairgrieve ve ark. (1994)' nin farklı dozlarda protein içeren diyetlerle besledikleri *Oncorhynchus mykiss* türlerinde, yüksek dozda protein içeren diyetler verilen örneklerde histamin immunreaktivitesinin arttığını belirtmişlerdir. Bomgren ve ark. (1998)' nin *Gadus morhua*' da elde ettikleri bulgularla uyumlu olarak Histamin immunreaktivitesi gösteren hücrelerin bağ dokusunda da bulunduğu tespit edildi.

Bağırsaklarda yogun bir şekilde buldukları saptanan Histamin immunreaktif hücrelerinin, aynı zamanda *Oncorhynchus myxiss* (Ellis, 1985), *Salmo salar* (Reite, 1997), *Dicentrarchus labrax* (Paleologos vd., 2004) türlerinin bağırsaklarında da buldukları bildirilmiştir. *Oncorhynchus myxiss* (Ellis, 1985), *Salmo salar* (Reite, 1997), *Dicentrarchus labrax* (Paleologos vd., 2004) türlerinin parazit taşıyan örneklerinde histamin IR' sinin yogunluk olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir. *Salmo salar* türünün parazit taşıyan örneklerinde bağırsagın bağ dokusundaki mast hücrelerin yüksek oranda histamin salgıladığı belirtilmiştir (Reite, 1997). *Oncorhynchus mykiss*' e toksik maddeler verildiğinde bağırsaktaki histamin immunreaktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Ellis, 1985). Bu çalışmada histamin immunreaktivitesi gösteren hücrelerin bağ dokusunda da yer aldıkları gözlemlendi. Benzer bulguların *Dicentrarchus labrax* (Paleologos vd., 2004) ve *Salmo salar* (Reite, 1997) türlerinde de elde edildiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak CCK ve histamin immunreaktivitelerin, bu türün sindirim kanalının çalışılan tüm bölgelerinde yayılım gösterdiği ve bu immunreaktivitelerin çoğunlukla özofagustan sonraki genislemis bölgede yogun olduğu bunu ilk, orta ve son bağırsagın izlediği belirlendi. Kullanılan antiserumların balıklardan elde edilmemiş olması, balıklardaki bu peptidlerin biyokimyasal yönleriyle memelilerdekinden farklı karakterde olabilecekleri kuskusunu da doğurmaktadır.

Bu alısmada CCK ve Histamin içerdikleri saptanan immunreaktif hücrelerdeki ortak peptidlerin belirlenmesi yoluna gidilememistir. Buna göre antiserum esidinin fazlalaştırılması ve bunun da ötesinde belirli antiserumların farklı formlarının da kullanılacağı daha ileri alısmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

- Abad, M. E., Binkhorst, F. M., Elbal, M. T. and Rombout, J. H., 1987. A Comparative Immunocytochemical Study of the Gastro-entero-pancreatic (GEP) Endocrine System in a Stomachless and a Stomach-containing Teleost. *Gen Comp Endocrinol* 66(1), 123-36.
- Albrecht, M. P., Ferreira, M. F. N. and Caramaschi, E. P., 2001. Anatomical Features and Histology of the Digestive Tract of Two Related Neotropical Omnivorous Fishes (Characiformes, Anostomidae). *Journal of Fish Biology* 58(2), 419-430.
- Al-Mahrouki, A. A. and Youson, J. H., 1998. Immunohistochemical Studies of the Endocrine Cells within the Gastro-entero-pancreatic System of Osteoglossomorpha, an Ancient Teleostean Group. *Gen Comp Endocrinol* 110(2), 125-39.
- Bancroft, J. D., Stevens, A., Turner, D. R., 1996. *Theory and Practice of Histological Techniques*. Churchill Livingstone, 129p. London.
- Baran, I., Timur, M., 1983. *Balık Bilimi*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayinlari No: 392, 176s. Ankara.
- Barrenechea, M. A., Lopez, J. and Martinez, A., 1994. Regulatory Peptides in Gastric Endocrine Cells of the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) General Distribution and Colocalizations. *Tissue and Cell* 26(3), 309-321.
- Bhagavan, N. V., 1992. *Medical Biochemistry*. Jones and Bartlett Publishers, 980p. London.
- Bishop, A. E., Polak, J. M., 1990. Gut Endocrine and Neural Peptides. *Endocrinol Pathol J.* 1, 2-24.
- Björkqvist, M., Cour, C. D., Zhao, C. M., Persson, R. G., Hakanson, R. and Norler, P., 2002. Role of Gastrin in the Development of Gastric Mucosa, ECL Cells and Alike Cells in Newborn and Young Rats. *Regulatory Peptides* 108(3), 73-82.
- Boerlegui, C., Martinez, A., Sesma, P., 1992. Endocrine Cells and Nerves in the Pyloric Caeca and Intestine of *Oncorhynchus mykiss* (Teleostei): An Immunocytochemical Study. *Gen Comp. Endocrinol.* 86, 483-95.
- Bomgren, P., Einarsson, S. and Jönsson, A. C., 1998. Similarities and Differences in Oxyticopeptic Cell Ultrastructure of One Marine Teleost, *Gadus morhua* and One Freshwater Teleost, *Oncorhynchus mykiss*, During Basal and Histamine Stimulated Phases of Acid Secretion. *Fish Physiology and Biochemistry* 18, 285-296.

- Boulhick, M. and Gabauden, J., 1992. Histological Study of the Organogenesis of the Digestive System and Swim Bladder of the Docer Sole *Solea solea* (Linneaus 1758). *Aquacul.* 102, 373-396.
- Bruzzone, R., 1990. The Molecular Basis of Enzyme Secretion. *Gastroenterology* 99, 1157-1176.
- Burrin, D. G., Stoll, B. and Guan, X., 2003. Glucagon-like Peptide 2 Function in Domestic Animals. *Domestic Animal Endocrinology* 24(2), 103-122.
- Cahu, C., Ronnestad, I., Grangier, V., and Infante, J. L. Z., 2004. Expression and Activities of Pancreatic Enzymes in Developing Sea Bass Larva (*Dicentrarchus labrax*) in Relation to Intact and Hydrolyzed Dietary Protein: Involvement of Cholecystokinin. *Aquaculture* 2-36.
- Cimini, V., Noorder, S., Nardini, V., 1989. Peptides of the Gastrointestinal Tract of the dogfish (*Scyliorhinus stellaris*). 8<sup>th</sup> Int. Symp. On Morphological Sciences 146-57.
- Clarke, A. J. and Witcomb, D. M., 1980. A Study of the Histology and Morphology of the Digestive Tract of Common Eel (*Anguilla anguilla*). *Journal of Fish Biology* 16, 159-170.
- Çelikkale, M. S., 1991. Balık Biyolojisi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sürmene Deniz Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu Yayinlari No: 101, 387s. Trabzon.
- Çetinkaya, O., 1995. Balık Besleme. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayinlari No: 9, 137s. Van.
- Demir, N., 1992. İhtiyoloji. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayinlari No: 219, 396s. İstanbul.
- D'Este, L., Wimalowansa, S. J. and Renda, T. G., 1995. Amylin-Immunoreactivity is Co-Stored in a Serotonin Cell Subpopulation of the Vertebrate Stomach and Duodenum. *Arch Histol Cytol.* 58(5), 537-47.
- Dezfuli, B. S., Arrighi, S., Domeneghini, C. and Bosi, G., 2000. Immunohistochemical Detection of Neuromodulators in the Intestine of *Salmo trutta* L. Naturally Infected with *Cyathocephalus truncatus* Pallas (Cestoda). *Journal of Fish Diseases* 23, 265-273.
- Dezfuli, B. S., Pironi, F., Giari, L., Domeneghini, C., Bosi, G., 2002. Effect of *Pomphorhynchus laevis* (Acanthocephala) on Putative Neuromodulator in the Intestine of Naturally Infected *Salmo trutta*. *Diseases of Aquatic Organs* 51, 27-35.

- Dezfuli, B. S., Giari, L., Arrighi, S., Domeneghini, C. and Bosi, G., 2003. Influence of Enteric Helminths on the Distribution of Intestinal Endocrine Cells Belonging to the Diffuse Endocrine System in Brown Trout, *Salmo trutta* L. *Journal of Fish Diseases* 26, 155-166.
- Diler, A. ve Timur, M., 1992. Çipura (*Sparus aurata* L., 1758). Sindirim Kanalinin Anatomik ve Histolojik Yapisi. *Doga-Tr. J of Vet. and Ani. Sci. S.* 579-590.
- Dockray, G. J., 1987. *Physiology of Enteric Neuropeptides*. Raven Press, 2<sup>th</sup> edition, 41p. New York.
- Domeneghini, C., Radaelli, G., Arrighi, S., Mascarello, F. and Veggetti, A., 2000. Neurotransmitters and Putative Neuromodulators in the Gut of *Anguilla anguilla* (L.). Localizations in the Enteric Nervous and Endocrine Systems. *Eur J Histochem* 44(3), 295-306.
- Einarsson, S. and Davies, D. S., 1996. On the Localization and Ultrastructure of Pepsinogen, Trypsinogen, Chymotrypsinogen Secreting Cells in the Atlantic Salmon, *Salmo salar* L. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* 114(3), 295-301.
- Ekingir, G., 2001. *Balık Anatomisi*. Mersin Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayinlari No: 1, 254s. Mersin.
- Elbal, M. T. and Agulleiro, M. T., 1986. An Immunocytochemical and Ultrastructural Study of Endocrine Cells in the Gut of a Teleost Fish, *Sparus auratus* L. *Gen Comp Endocrinol* 64(3), 339-54.
- Ellis, A. E., 1985. Eosinophilic Granular Cells (EGC) and Histamine Responses to Toxins in Rainbow Trout. *Developmental and Comparative Immunology* 9(2), 251-260.
- Fairgrieve, W. T., Myers, M. S., Hardy, R. W. and Dong F. M., 1994. Gastric Abnormalities in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Fed Amine Supplemented Diets or Chicken Gizzard Erosion Positive Fish Meal. *Aquaculture* 127(3), 219-232.
- Fujita, T., 1976. The Gastroenteric Endocrine Cells and Its Paraneurotic Nature. In: Coupland R. E., Fujita T., Chromaffin, Enterochromaffin and Related Cells. Elsevier Amsterdam, 204-208p.
- Girolamo, P., Lucini, C., Vega, J. A., Andreozzi, G., Coppola, L. And Castaldo, L., 1999. Co-Localization of Trk Neurotrophin Receptors and Regulatory Peptides in the Endocrine Cells of the Teleostean Stomach. *The Anatomical Record* 256, 219-226.
- Green, D. W., Gomez, G., Greeley, G. H., 1989. *Gastrointestinal Peptides*. *Gastroenterol Clin N Amer.* 18(4), 695-733.



- Halpert, A. G., Olmstead, M. C. Beninger, R. J., 2002. Mechanisms and Abuse Liability of the Anti-histamine Dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev.* 26(1), 61-7.
- Hibiya, T., 1982. An Atlas of Fish Histology. College of Agriculture and Veterinary Medicine Nihon Univ. No: 154, 147p. Tokyo.
- Himick, B. A. and Peter, R. E., 1994. CCK/Gastrin Like Immunoreactivity in Brain and Gut, and CCK Suppression of Feeding in Gold Fish. *Integrative and Comparative Physiology* 267(3), 841-851.
- Hsu, S. M., Raine, L., Fanger, H., 1981. Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in Immunoperoxidase Techniques: A Comparison Between ABC and Unlabeled Antibody (PAP) Procedures. *The J of Histochem. and Cytochem.* 29(4), 577-580.
- Jönsson, A. C., Holmgren, S., Holstein, B., 1987. Gastrin/CCK-like Immunoreactivity in Endocrine Cells and Nerves in the Gastrointestinal Tract of Cod, *Gadus morhua* and the Effect of Peptides of Gastrin/CCK Family on Cod Gastrointestinal Smooth Muscle. *Gen Comp. Endocrinol* 66, 190-202.
- Jungueira, L. C., Carneiro, J. and Kelley R. D., 1992. Basic Histology. Appleton and Lange, 8<sup>th</sup> edition, 600p. USA.
- Karaöz, E., 2002. Özel Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayinlari No: 29, 253s. Isparta.
- Kiliaan, A. J., Scholten, G. and Graot, J. A., 1997. Exocytotic Release of Vasoactive Intestinal Polypeptide and Serotonin from Mucosal Nerve Fibres and Endocrine and the Tilapia (*Oreochromis mossambicus*): an Ultrastructural Study. *Histochemical Journal* 29, 45-51.
- Kim, J. B., Gadsboll, V., Whittaker, J., Barton, B. A. and Conlon, J. M., 2000. Gastroenteropancreatic Hormones (Insulin, Glicagon, Somatostatin, and Multiple Forms of PYY) from the Pallid Sturgeon, *Scaphirhynchus albus* (Acipenseriformes). *General and Comparative Endocrinology* 120(3), 353-363.
- Kjorsvik, E. And Rhersen, A. L., 1992. Histomorphology of the Early Yolk-Sac Larva of the Atlantic Halibut (*Hippoglossus hippoglossus L.*) an Indication of the Timing of Functionality. *Journal of Fish Biology* 41, 1-19.
- Köse, S. and Hall, G., 2000. Modification of a Colorimetric Method for Histamine Analysis in Fish Meal. *Food Research International* 33(10), 839-845.
- Kuru, M., 1999. Omurgali Hayvanlar. Palme Yayinlari No: 145, 841s. Ankara.

- Larsson, L. I., Polak, J. M., Buffa, R., Sundler, F., Solcia, E., 1979. On the Immunocytochemical Localization of Vasoactive Intestinal Polypeptide. *J. of Histochem. and Cytochem.* 27(5), 936-938.
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M., 1993. *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers. Second Edition, 1013p. New York.
- Liu, Y., Tytgat, G. N. J., Xiao, S. D., Ten-Kate, F. J. W., 2003. Gastric Endocrine Cells. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 4, 160-167.
- Lucini, C., Girolama, P., Maruccio, L., Lamanna, C., Castaldo, L. and Vega, J. A., 1999. Trk-neurotrophin Receptor-like Immunoreactivity in the Gut of Teleost Species. *Cell Tissue Res.* 262(2), 323-30.
- Maake, C., Kaufmann, C. and Reinecke, M., 2001. Ontogeny of Neurohormonal Peptides, Serotonin and Nitric Oxide Synthase in the Gastrointestinal Neuroendocrine System of the Axolotl (*Ambystoma mexicanum*): An Immunohistochemical Analysis. *General and Comparative Endocrinology* 121(1), 74-83.
- Mathews, C. K., Van Holde, K. E., 1996. *Biochemistry*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Second Edition, 1159p. New York.
- Osman, A. H. K., Caceci, T., 1991. Histology of the Stomach of *Tilapia nilotica* (Linnaeus 1758) from the River Nile. *Journal of Fish Biology* 38, 212-223.
- Paleologos, E. K., Savvaidis, I. N. And Kontomineas, M. G., 2004. Biogenic Amines Formation and Its Relation to Microbiological and Sensory Attributes in Ice-stored Whole Gutted and Filleted Mediterranean Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*). *Food Microbiology* 21(5), 549-557.
- Pan, Q. S., Fang, Z. P. and Huang F. J., 2000a. Identification, Localization and Morphology of APUD Cells in Gastroenteropancreatic System of Stomach-containing Teleosts. *World J Gastroenterol* 6(6), 842-847.
- Pan, Q. S., Fang, Z. P. and Zhao, Y. X., 2000b. Immunocytochemical Identification and Localization of APUD Cells in the Gut of Seven Stomachless Teleost Fishes. *World J Gastroenterol* 6(1), 96-101.
- Perez, Y., Arnaud, J., Brunet, M., Casanova, J. P. and Mazza, J., 1999. Morphological Study of the Gut in *Sagitta setosa*, *S. serratodentata* and *S. pacifica* (Chaetognatha). Functional Implications in Digestive Processes. *Journal of the Marine Biological Association of the UK*, 79, 1097-1109.
- Putti, R., Maglio, M. And Odierna II, G., 2000. An Immunocytochemical Study of Intrapancreatic Ganglia, Nerve Fibres and Neuroglandular Junctions in Brockmann Bodies of the Tompot Blenny (*Blennius gattoruggine*), a Marine Teleost. *The Histochemical Journal* 32, 607-616.

- Rajjo, I. M., Vigna, S. R. and Crim, J. W., 1988. Cholecystokinin Immunoreactivity in the Digestive Tract of Bowfin (*Amia calva*), Bluegill (*Lepomis macrochirus*) and Bulfrog (*Rana Catesbeina*). *Gen and Comp Endocrinol.* 70, 133-44.
- Rajjo, I. M., Vigna, S. R. and Crim, J. W., 1989. Immunohistochemical Localization of Bombesin-like Peptides in the Digestive Tract of the Bowfin, *Amia calva*. *Comp. Biochem. Physiol.* 94(2), 405-409.
- Radelli, G., Domeneghini, C, Arrighi, S., Castaldo, L., Lucini, C. and Mascarello, F., 2001. Neurotransmitters, Neuromodulators and Neurotrophin Receptors in the Gut of Pantex, a Hybrid Sparid Fish (*Pagrus major x Dentex dentex*). Localizations in the Enteric Nervous and Endocrine Systems. *Histol Histopathol* 16(3), 845-53.
- Reid, P. E., Volz, D., Cho, K. Y. and Owen, D. A., 1988. A New Method for the Histochemical Demonstration of O-acyl Sugars in Human Colonic Epithelial Glycoproteins. *Histochem J.* 20, 510-518.
- Reifel, C. W., 1988. Endocrine Cells in the Gastrointestinal Tract of a Stomachless Teleostean Fish. *Anat. Anz.* 167(4), 259-63.
- Reinecke, M., Schlüter, P., Yanaihara, N. And Forssmann, W. G., 1981. VIP Immunoreactivity in Enteric Nerves and Endocrine Cells of the Vertebrate Gut. *Peptides* 2(2), 149-156.
- Reinecke, M., Broger, I., Brun, R., Zapf, J. and Maake, C., 1995. Immunohistochemical Localization of Insulin-like Growth Factor I and II in the Endocrine Pancreas of Birds, Reptiles and Amphibia. *General and Comparative Endocrinology* 100(3), 385-396.
- Reite, O. B., 1997. Mast Cells Eosinophilic Granule Cells of Salmonids staining Properties and Response to Noxious Agents. *Fish and Shellfish Immunology* 7(8), 567-584.
- Reverter, J. M. C., Rodriguez, G. M., Zanuy, S., Carrillo and Larhammar, D., 2000. Molecular Evolution of the Neuropeptide Y (NPY) Family of Peptides: Cloning of Three NPY-related Peptides from Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*). *Regulatory Peptides* 95(1), 25-34.
- Rodrigues, A., Pena, L., Flores, J. M., Gonzales, M., Castano, M., 1992. Immunocytochemical Study of Diffuse Neuroendocrine System Cells in *Equine lungs*. *Anat. Histol. Embryol.* 21(2), 138-45.

- Rojas, C. R. and Ronnestad, I., 2002. Cholecystokinin and Tryptic Activity in the Gut and Body of Developing Atlantic Halibut Larvae: Evidence for Participation in the Regulation of Protein Digestion. *Journal of Fish Biology* 61(4), 973-986.
- Ronnestad, I., Tonheim, S. K., Fyhn, H. J., Rojas-Garcia, C. R., Kamisaka, Y., Koven, W., Finn, R. N., Terjesen, B. F., Barr, Y. And Conceicao, L. E. C., 2003. The Supply of Amino Acids During Early Feeding Stages of Marine Fish Larvae; A Review of Recent Findings. *Aquacultura* 227(4), 147-164.
- Rombout, J. H. and Reinecke, M., 1984. Immunohistochemical Localization of (neuro) Peptide Hormones in Endocrine Cells and Nerves of the Gut of a Stomachless Teleost Fish, *Barbus conchonioides* (Cyprinidae). *Cell Tissue Res.* 237(1), 57-65.
- Saglam, M., Asti, R. N. ve Özer, A., 1997. Genel Histoloji. Yorum Matbaacilik Sanayii, 5. baski, 310s. Ankara.
- Scheuermann, D. W., Adriaensen, D., Timmermans, J. P. and De Groot-Lasseel, M. H., 1991. Immunohistochemical Localization of Polypeptide Hormones in Pancreatic Endocrine Cells of a Dipnoan Fish, *Protopterus aethiopicus*. *Acta Histochem.* 91(2), 185-92.
- Solcia, E., Rindi, G., Buffa, R., Fiocca, R. and Copella, C., 2000. Gastric Endocrine Cells : Types, Function and Growth. *Regulatory Peptides* 93(1), 31-35.
- Simsek, S. ve Sarieyüpoğlu, M., 1996. Gökkusagi Alabaligi (*Omcorhynchus mykiss* W.1792)' nda Sindirim Kanalinin Histolojik Olarak İncelenmesi. *Firat Üniversitesi Fen ve Müh. Bil. Derg.* 8(1), 131-146.
- Tagliafierro, G., Faraldi, G. and Morescalchi, A., 1996. The GEP Neuroendocrine System in Fishes Distribution and Ontogeny. *Regulatory Peptides* 64(3), 186.
- Taylor, I. L., Mannon, P., 1991. *Gastrointestinal Hormones*, Lippincott Comp., 1<sup>th</sup> edition, 24-49p. Philadelphia.
- Telatar, H., Simsek, H., 1993. Gastroenteroloji. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji: Ünitesi, Hekimler Yayın Birliği, 551s. Ankara.
- Vigna, S. R., Fischer B. L., Morgan, J. L. M., Rosenquist, G. L., 1985. Distribution and Molecular Heterogeneity of Cholecystokinin Like Immunoreactive Peptides in the Brain and Gut of the Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*. *Comp. Biochem. Physiol.* 82C: 143-46.

- Ynai, K., Son, L. Z., Endou, M., Sakurai, E., Nakagawasai, O., Tadano, T., Kisara, K., Inoue, I., Watanabe, T., 1998. Behavioural Characterization and Amounts of Brain Monoamines and Their Metabolites in Mice Lacking Histamine H1 Receptors. *Neuroscience* 87(2), 479-87.
- Youson, J. H., Al-Mahrouki, A. A., Naumovski, D. and Conlon, J. M., 2001. The Endocrine Cells in the Gastroenteropancreatic System of the Bowfin, *Amia calva* L: An Immunohistochemical, ultrastructural and Immunohistochemical analysis. *J Morphol.* 250(3), 208-24.
- Zhu, Y., Zhang, Q., 1993. On Feeding Habits and Histological Structure of Digestive Tract of the Mudskipper, *Beleophthalmus Pectini-rostris*, in Intertidal Zone of Iulong Rivereustray. *J. Ocean Taiwan.* 12(3), 225-232.

**ÖZGEÇMİS**

Adi Soyadı : NURGÜL SENOL

Doğum Yeri : ISPARTA

Doğum Yılı : 1979

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1993-1997 Isparta Gürkan Lisesi

Lisans 1998-2002 Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi  
Biyoloji Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce

İs Deneyimi:

2002-... Araştırma Görevlisi