



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**ÇILDIR GÖLÜ'NDE YAŞAYAN AYNALI SAZAN (*Cyprinus carpio* L.)
BALIĞI'NDA GHRELİN HORMONU DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

**Uğur KARABAĞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İnan KAYA**

**MAYIS 2018
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Uğur KARABAĞ' ın Doç. Dr. İnan KAYA danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Çıldır Gölü'nde Yaşayan Aynalı Sazan (*Cyprinus carpio* L.) Balığı'nda Ghrelin Hormonu Düzeyinin Belirlenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birleşik* ile kabul edilmiştir.

10.05./2018

Adı ve Soyadı
Başkan : Prof. Dr. Süleyman Gül
Üye : Doç. Dr. İnan KAYA
Üye : Doç. Dr. Mehmet Arslan

İmza


Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/....../2018 gün ve/
.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- ✓ Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

UĞUR KARABAĞ

Tarih

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

Çıldır Gölü'nde Yaşayan Aynalı Sazan (*Cyprinus carpio* L.) Balığında Ghrelin Hormonu Düzeyinin Belirlenmesi

Uğur KARABAĞ

T. C.

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İnan KAYA

Bu çalışma, Çıldır Gölü'ndeki aynalı sazan (*Cyprinus carpio* L.)'ın ghrelin hormon düzeyinin doku tipine göre düzeylerinin belirlenmesi için dizayn edildi. Karaciğer, mide, kas, kan ve solungaç dokusu örnekleri 2017 yılının nisan ayında Çıldır Gölü'nde yakalanan 6 adet aynalı sazandan elde edildi. Ghrelin hormonu seviyeleri ELİSA kiti ile analiz edildi. Elde edilen bulgulara göre aynalı sazanın karaciğer, mide, kas, kan ve solungaçlarının ortalama aktif ghrelin düzeyleri sırasıyla 789.87, 565.94, 558.32, 331.26 ve 588.06 pg/ml olarak belirlendi. Sonuç olarak, aynalı sazan balığının doku tiplerine göre ghrelin düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: *Cyprinus carpio*, Ghrelin Hormonu, Çıldır Gölü

2018, 57 sayfa

ABSTRACT

(M. Sc. Thesis)

The Determination of Ghrelin Hormone Level in Mirror Carp (*Cyprinus carpio* L.)
Living in The ıldır Lake

Uğur KARABAĞ

Kafkas University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Biology

Supervisor: Doç. Dr. İnan KAYA

This study was designed to determine according to tissue type of the ghrelin hormone levels of the mirrored carp (*Cyprinus carpio* L.) in the ıldır Lake. The liver, stomach, muscle, blood and gill tissue specimens were obtained from six mirrored carp caught in ıldır Lake in april 2017. The ghrelin hormone levels were analysed by ELİSA kit. According to the findings obtained, the mean of the ghrelin levels of the liver, stomach, muscle, blood and gills of mirrored carp were determined as 789.87, 565.94, 558.32, 331.26 and 588.06 pg/ml, respectively. As a result, it was concluded that there were significant differences between the ghrelin levels for the tissue types of the mirrored carp.

Keywords: *Cyprinus carpio*, Ghrelin Hormone, Çıldır Lake

2018, 57 page

ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Çıldır Gölü'nden avlanan aynalı sazan balıklarının dokularındaki ghrelin hormon düzeyleri incelenmiştir.

Tez çalışmamda bana büyük emeği geçen, bilgisini ve desteğini hiç esirgemeyen saygı değer hocam ve değerli bilim insanı Doç. Dr. İnan KAYA' ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her döneminde olduğu gibi tez çalışmam esnasında da arkamda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İmza

Uğur KARABAĞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1.GENEL BİLGİLER	1
1.1.Giriş.....	1
1.2. Türkiye’deki Su Kaynakları.....	2
1.2.1. Çıldır Gölü.....	3
1.3. Sazan Balığı Hakkında Genel Bilgiler.....	6
1.3.1 Aynalı Sazan Balığının Sistematığı.....	10
1.3.2. Sazan Balığının Anatomisi ve Fizyolojisi.....	11
1.3.3 Doğal Yaşam Ortamı Yaş ve Büyüme Özellikleri.....	12
1.3.4 Beslenme Özellikleri ve Üreme Özellikleri.....	12
1.3.5 Sazan Yetiştiriciliğinde Su ve Toprak Özellikleri.....	13
1.4. Ghrelin Hormonu.....	16
1.4.1. Ghrelinin Yapısı.....	18
1.4.2. Ghrelinin Sentezi.....	19
1.4.3. Ghrelin Hormonu ile İlgili Araştırmalar.....	20
1.4.4. Ghrelin Hormununun Vücuttaki Dağılımı.....	21
1.4.5. Ghrelin Hormununun Fiziksel ve Biyolojik Etkileri.....	23
1.4.5.1. Ghrelinin Büyüme Hormonu (GH) Üzerine Etkisi.....	23
1.4.5.2. Isı Üzerine Etkisi.....	24
1.4.5.3. İştah Üzerine Etkisi.....	25
1.4.5.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri.....	26
1.4.5.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	26
1.4.5.6. Kemik ve Diş Dokusu Üzerine Etkisi.....	27

1.4.5.7. Otonomik Sinir Üzerine Etkileri.....	27
1.4.5.8. Endokrin Etkileri.....	28
1.4.6. Ghrelinin Tayini.....	31
1.4.7. Açlık ve Toklukta Ghrelin Salınımı ve Besin Alımı	32
2. MATERYAL VE METOD.....	34
2.1. Hayvan Materyali.....	34
2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Gereçler.....	34
2.3. Balıklardan Doku Örneklerinin Alınması.....	35
2.4. Ghrelin Hormonu Düzeylerinin Analizi.....	35
2.5. İstatistiksel Analiz.....	36
3. BULGULAR.....	37
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
5. KAYNAKÇA.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa	
Şekil 1.1.	Çıldır gölü yerleşim krokisi	3
Şekil 1.2.	Sazan Balığı	9
Şekil 1.3.	Aynalı Sazan Balığı	9
Şekil 1.4.	Açıl ve Desaçıl Ghrelin Yapısı	18
Şekil 1.5.	Açıl Ghrelinin Fizyolojik Etkileri	29
Şekil 3.1.	Ghrelin Düzeyinin Aynı Doku Türleri İçinde Maksimum ve Minimum Değerleri	38



TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1.1.	Çıldır Gölünde Avlanan Bazı Balık Türlerinin Popülasyon Parametreleri	6
Tablo 1.2.	Sazan Balığı için Su Kalite Değerleri	10
Tablo 1.3.	Ghrelinin Endokrin Etkileri	30
Tablo 3.1.	Açıl Ghrelın Düzeylerinin Dokulara Göre Değişimi	37
Tablo 3.2.	Ghrelın Düzeyi Açısından Gruplarda Tespit Edilen Ortalamalar Arası Anlamlı Farklılıklar	38



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μg	:Mikrogram
ABK	:Asit bağlama kapasitesi
cm	:Santimetre
EDTA	:Etilendiamin tetraasetikasit
JTU	:Jackson turbidity unit (Jackson bulanıklık birimi)
kg	:Kilogram
km	:Kilometre
lt	:Litre
m	:Metre
mg	:Miligram
N	:Örnek sayısı
nmol	:Nanomol
pg	:Pikogram
ppm	:Milyonda bir kısım
SD	:Standart sapma

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Bu çalışmanın amacı, ekonomik değere sahip bir balık türü olan Sazan balığı (*Cyprinus carpio*)nın çeşitli dokularındaki ghrelin hormonu düzeylerinin tespit edilip, bu değerlerin doku çeşidine göre farklılıklarının incelenmesidir.

Sazan balıkları ılıman bölgelerde yaşayan su sıcaklığını seven balık türü olup soğuk sulara da uyum sağlayıp yaşayabilmektedir (Korkmaz, 2004). Su sıcaklığındaki bu değişimler sazan balığının üreme periyodunu ve büyümesini farklı coğrafyalarda değiştirmektedir. Sazan balıkları bıyıkları sayesinde besin tespiti yapıp besinlerini suyun dibinden alarak beslenir. Aldığı ot ya da et türevi besin sazan vücudunda ağızdan anüse kadar bir yol takip eder bu yolda sindirime uğrar ve anüsten dışarı atılır. Fakat bu yolda gerçek bir mideden geçmez çünkü sazan balıklarında gerçek bir mide mevcut değildir, bunun yerine özelleşmiş bağırsaktan geçer. Bu işlem sırasında ise vücudunda sindirim, emilim, besin maddelerinin hücrelere ulaşımı, hücrelerin besin içeriğini kullanması gibi işlemlerde gerçekleşir. Bu işlemler için çeşitli hormon ve enzim mide, karaciğer vb. dokulardan salgılanır. Bu salgılanan hormon ve enzim miktarı ve türü tüm parankim dokuları için sabit değildir, dokudan dokuya farklılık arz etmektedir (Timur, 2011).

Ghrelin hormonu yılında Kojima ve arkadaşlarının çalışmaları ile bulunmuş, 28 amino asitlik peptid yapılı bir hormondur (Kojima ve ark., 1999). Ghrelin hormonu canlının besin alımını, büyümesini, iştahını, vücut ısısını ve çeşitli biyolojik fonksiyonlarını etkiler. Ana sentez yeri olan midede büyük çoğunluğu sentezleniyor olmakla birlikte vücudun birçok dokusunda (karaciğer, ince bağırsak, tükrük bezleri, serum vb.) farklı miktarlarda sentezlenmektedir. Büyüme üzerine olan etkisini GH salgılanmasını sağlayarak gerçekleştirmektedir (Aydın, 2007). Tüm bu etkiler göz önüne canlı yaşamı için elzem olduğu görülmektedir.

Balıklar üzerinde ghrelin hormon yoğunluğu hakkında araştırmalar mevcuttur (Biçer, 2017; Unniappan ve Peter, 2005). Yapılan bu çalışmada sazan balıklarının farklı dokularının ghrelin düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Amaca uygun şekilde sazan balığından kan, kas, mide, solungaç, karaciğer örnekleri alınmış ve ELİSA kit ile ghrelin konsantrasyon düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucuna göre farklı doku türlerinin farklı konsantrasyonlarda ghrelin hormonu ihtiva ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Ve farklı konsantrasyon düzeylerinin % 95 güven aralığında ($\alpha < 0.05$) anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

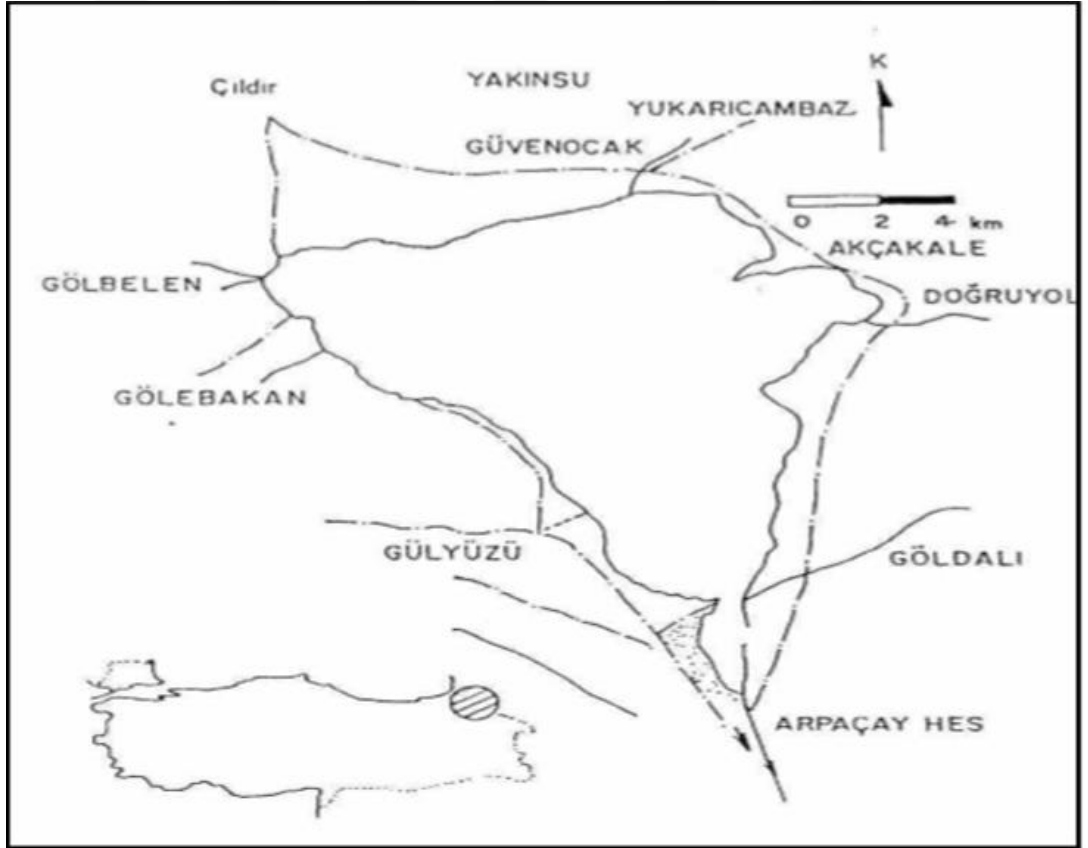
1.2. Türkiye’deki Su Kaynakları

Su tüm canlılar için en önemli doğal yaşam kaynağı konumundadır. Yaşam için hayati ön koşul olması nedeniyle yaşam ortamında bulunması ve kalitesi son derece önemlidir. Dünyadaki su kaynaklarını buzullar, yer altı suları, göller, denizler, okyanuslar, akarsular ve atmosfer oluşturmaktadır. Türkiye kuzey yarım kürede yer alan üç tarafı denizlerle çevrili ve iç sular açısından zengin bir ülke konumundadır. İç sular akarsular ve durgun sular olarak sınıflandırılabilir. Dere, nehir ve çay akarsulara, göl, gölet, barajlar ise durgun sulara örnektir. Durgun sular içinde göller hatırı sayılır bir bölümü oluşturur (Kocataş, 2003) . Göl suları içme suyu olarak kullanıldığı gibi su içinde yaşayan canlılardan besin olarak faydalanılmasını da sağlar. Bir de göl çevrelerinin doğal güzellikleri sayesinde yerli ve yabancı turistler açısından da uğrak mekân konumundadır. Sanayi devrimine kadar dünya nüfusu ve doğal çevre arasında dengeli bir ilişki vardı, fakat sanayi devriminin insana sağladığı hızlı üretim ve tüketim bu dengeyi olumsuz olarak etkiledi. Özellikle 2. Dünya Savaşından sonra hızlı nüfus artışı, yanlış kentleşme, yetersiz altyapı, yanlış tarımsal etkinlikler ve tarım için uygun sahanın azalmasına ve aşırı tüketim sonucu biriken atık madde miktarı doğayı ve canlıları olumsuz etkilemiştir (Artüz, 2005). Su kirliliğinin çok kritik bir sonucu doğal faunayla mevcut balıklara zarar vermesi ile ilişkilidir bu nedenle tatlı su balık türleri tehdit altına girmektedir, beslenmekte, büyümekte ve yaşamakta zorlanmaktadır. Bu durum göl ve göletlerdeki balık tür sayısı ve çeşitliliği üzerine baskı teşkil etmektedir. Bu baskıyı ortadan kaldırabilmek için gölleri kirletmemek çevreye olumsuz etki oluşturmamak,

nesli tükenmeye yüz tutmuş olan türleri koruma altına almak vb. tedbirler gerekmektedir.

1.2.1. Çıldır Gölü

Limnolojik açıdan oligotrofik (berrak, soğuk, derin ve oksijen miktarı fazla ancak besin değeri düşük olan sudur. Yaşayan bitki sayısı azdır.) karakteristiğe sahip olan Çıldır gölü Ardahan ve Kars sınırları içerisinde Ardahan a 48 km Ardahan'ın Çıldır ilçesine 4 km ve Kars a 85 km uzaklıktadır. Çıldır gölü doğuda Akbaba Dağı batıda Kısır Dağı ile çevrili lav set gölüdür. Çıldır Gölü, $41^{\circ} 00'$ kuzey enlemi ile $43^{\circ} 12'$ doğu boylamı üzerinde yer almaktadır. Şekli itibari ile üçgene benzeyen bir göldür. Çıldır gölü yerleşim krokisi şekil 1.1 de gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Çıldır Gölü Yerleşim Krokisi (Zengin ve ark., 2012)

Gölün yalnız bir tane çıkış noktası mevcuttur o da Arpaçay'ın kolu olan Telek Çayı'dır. Göl güney kısmına gidildikçe daralır daralan bu kısma küçük göl denir bu kısımdan sonra göl tekrar genişleme gösterir. Doğuda Gürcistan, kuzey kısmında Çıldır, güneyinde Arpaçay, batısında Ardahan ili ile çevrili konumda bulunmaktadır. Doğu Anadolu bölgesinin Van gölünden sonraki ikinci en büyük gölü olmaktadır. Göl suyu tatlı su kategorisine girmekte ve bu nedenle çevre köylerce içme suyu temininde kullanılabilir. Rakımı 1.960m olan Çıldır gölü üzerinde kuş adası adında iki adet ada bulunmaktadır. Bu adalar martı, pelikan, leylek, karabatak gibi kuşların uğrak yeri konumundadır, bu kuşlar kışın Karadeniz e göçmektedir. Çıldır gölünün kuzey-güney istikamette uzunluğu 18.3 km doğu-batı istikametinde en geniş yeri 16.2 km olmakta ve 115 km² alan kaplamaktadır. Derinliği 100 m den fazladır. Göl kışın yağın karların erimesi sonucu oluşan sularla, dağlardan akan derelerle ve kaynak sularıyla beslenir. Göl yağış alanı 640 km² olmaktadır. Göl/havza oranının düşüklüğü sayesinde göl az miktarda kirleticiye maruz kalmasını sağlamaktadır. Yerli ve arkadaşları tarafından 1991-1993 yılları arasında yapılan çalışmada mevsimsel olarak su kalitesi parametrelerinin değiştiği saptanmıştır. Seki diski derinliği 25-115 cm ve NO₃-N 0,00-4,2; OPO₄ 0,006-0,093 mg/l; EC 60-155 mS/cm; BOİ 28-88 mg/l'dir. Yağış, rüzgâr yaz dönemi sıcaklık artışına bağlı olarak göl suyunun buharlaşması vb. etkenler sonucu parametre değerleri değişmektedir fakat göldeki farklı istasyonlarda yapılan ölçüm sonuçlarında su kalitesi bakımında dikkate değer bir fark göze çarpmamıştır. Gölde baskın olan fitoplankton taksonu *Bacilliarophyta* olarak tespit edilmiştir. Oligotrofik karakterli göllerde olduğu gibi Çıldır Gölünde de yaz aylarında sıcaklığın artması, göle giren besin maddelerinin oranının yükselmesiyle yaz dönemlerinde alg miktarlarında çoğalmaya tanık olunur. Çıldır Gölündeki baskın zooplankton türleri ise *Cladocera* ve *Copepoda* dır. Çıldır Gölü bentik makro faunasının en baskın türleri çift kabuklu yumuşakçalardan *Anadonta cygnea* (Tatlısu midyesi) (Başçınar ve ark., 2009) ve 1990 lı yıllarda göle bırakıldığı ileri sürülen *Astacus leptodactylus* (Tatlısu kereviti)'dir (Zengin ve ark., 2012). Balık faunası ise *Salmo trutta*, *Cyprinus carpio*, *Aspius aspius*, *Alburnus filippii*, *Alburnoides eichwaldii*, *Barbus mursa*, *Barbus lacerta*, *Capoeta capoeta*, *Chondrostoma cyri*, *Squalius turcicus*, *Oxynoemacheilus brandtii*, *Oxynoemacheilus cyri*, *Oxynoemacheilus araxensis* (Turan ve ark., 2013), *Scardinius erythrophthalmus* (Kızılkanat) ve *Carrasius gibelio*' dır (Zengin ve ark., 2012).

Şiddetli karasal iklim nedeniyle göl her yıl aralık- nisan aylarında donmaktadır ve yaklaşık buz kalınlığı 40-45 cm e ulaşmaktadır. Donan gölde buz kırılarak balık tutulabilmektedir. Kışın sonlarına doğru karların erimesi ve ilkbaharın gelişiyle su seviyesi en yüksek değerlerini bulmaktadır. Çıldır gölü çevresi iklim özelliklerinin de yoğun etkisiyle ot formasyonu ile kaplıdır. Çıldır gölü alabalık, sazan (yöre halkı tarafından kullanılan adı sarıbalıktır), karabalık, şafak balığı, kırmızı kanat, tahtabalığı, bıyıklı balık gibi balık türlerini içinde barındırmaktadırlar en fazla bulunan türler arasında ise sazan balığı vardır (Anonim, 2017). Gölde balık dışında midye ve kervitte bulunur. Çıldır gölünden avlanan bazı balık türlerine ait popülasyon parametreleri tablo 1.1. de belirtilmiştir. Çıldır gölünde yaşayan bir balık türü olan *Cyprinus carpio* lar ile ilgili 1993-1994 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise yıl bazında bakıldığında ortalama çatal boyu 24.9-31.8 arasında değişim göstermiştir. Üreme zamanları ise haziran- eylül ayları arasında olmaktadır ve erkek balıklar 3 dişiler 4 yaşında iken cinsi olgunluğa eriştiği görülmüştür (Yerli, 2005). Çıldır gölünde 15 haziran ile 15 ağustos tarihleri arası av yasağı vardır çünkü tam bu tarihler alabalık dışındaki balıklar için üreme zamanına denk gelmektedir. Alabalık sonbaharda yumurtlamaktadır ve alabalığın döktüğü yumurtalarla sazan balığı beslenmektedir (Koday, 2001). Ancak gölde ki sazan balığı türünü tehdit eden durumları da göz ardı etmemek gerekmektedir Arpaçay hidroelektrik santrali kapasitesinin artırılmasıyla birlikte kıyı sığ kesimler azalmıştır bu da yerli sazan türünün üreme ve beslenmesi için lazım gelen çevrenin azalması anlamına gelmektedir.

Tablo 1.1. Çıldır Gölünde Avlanan Bazı Balık Türlerinin Popülasyon Parametreleri
(Zengin ve ark., 2012).

Türler	Üreme Dönemi	Eşey	İlk Üreme Yaşı	İlk Üreme Boyu (Çatal Boy; cm)
<i>Cyprinus Carpio</i>	Haziran- Eylül	E D	3 4	26,6 30,5
<i>Capeota capeota</i>	Mayıs- Haziran	E D	3 4	25,6 30,4
<i>Barbus lacerta</i>	Mayıs- Haziran	E D	3 4	22,4 26,3
<i>Squalius turcicus</i>	Mayıs- Temmuz	E D	3 4	20,6 27,3

1.3. Sazan Balığı Hakkında Genel Bilgiler

Sazan (*Cyprinus carpio* L.) balığı, sazangiller familyasını oluşturan, tatlı sularda yaşayan balık türüdür. Sazan balığının ana yayılım alanı Güneydoğu Asya ve Çin'dir. Sazan balığının suni balık üretiminde anlamlı bir yere sahip olması sebebiyle zaman içinde tüm Avrupa ülkelerine ve Amerika'ya yayılmış bu ülkelerde de sazan üretim ve tüketimi yapılmıştır. Türkiye'de doğal göl, gölet, baraj gölleri ile nehirlerin durgun akan bölümlerinde geniş bir dağılım gösteren sazan, maddi açıdan değerli olması nedeniyle iç su balıkçılığımız açısından çok önemli bir türdür (Geldiay ve Balık, 2007). Göllerde yüksek besin elamanı konsantrasyonları, alg ve makrofitlerin varlığı daha fazla miktarda balık üremesi (sazangiller vb.) ile sonuçlanmaktadır. Sıcağı seven bir balık türüdür fakat bu durum düşük sıcaklıklarda yaşam fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaz yani sazan balıkları düşük sıcaklıklara da adapte olup yaşayabilirler, vücutları geniş ısı

toleransına sahiptir (Korkmaz, 2004). Düşük düzeyde oksijene ihtiyaç duyarlar. 20 derecenin üzerinde gelişimleri hızlanır 1 °C deki su sıcaklığına ve ani ısı değişimine de maruz kaldığında yaşayabilirler yüzde 5 oranında tuzluluk seviyelerinde ve 5-9 arası pH değerlerinde büyüebilmektedirler (Korkmaz, 2004).

Solucan böcek larvaları ve bitkilerle beslenen hepçil canlılardır. Tatlı suların dibinde yaşarlar. Kuyruğunu çenesinin arkasına sıkıştırıp 3-5 metre sıçrayabilirler. Pullu ve pulsuz türleri vardır. Renk ve şekilleri ortamdan ortama değişiklik gösterebilir. Üst çenelerinden dört bıyık sarkar ve bu bıyıklar dokunma organı olarak iş görür. Ağızlarında diş yoktur, yutak (farenks) dişleriyle besinleri öğütürler. Genellikle nisan haziran arasında yumurtlarlar. Fakat bu yumurtaların çoğu ekolojik dengeyi bozan potansiyel sakıncalı balıklarca tüketilir.

Aynalı sazanlar kültür sazanları olarak da bilinir bunlar normal sazanların kültüre alınmış formudur (Anonim, 2008). Aynalı sazanların genellikle vücutlarının çoğu pulsuz ve vücutlarında olan pullar ise vücudundaki çeşitli bölgelere dağılmıştır, sırtları yüksektir (Korkmaz, 2004). Sırt yüzgeçleri uzundur ve bu sayede kuyruk yüzgecine yaklaşmıştır. Yüzgeçlerinin ön kısımlarındaki dikenler kuvvetlidir (Alagöz, 2005). Sazanların vücutları yüksek ve yanlardan yassı şekildedir. Sazan ve aynalı sazan balığına ait fiziksel özellikleri yansıtan resimler şekil 1.2 ve şekil 1.3 de mevcuttur.

Genellikle 3-30 derecede ki sularda yaşayabilirler ve eğer su çok soğuk olursa sürü halinde çamura gömülüp kış uykusuna yatabilir ve dondukları zaman ölmeyebilirler. Sazanın farklı ırklarında değişik vücut tipleri görülebilir. Midenin şekli balıktan balığa değişmekle birlikte sazan balıklarında gerçek mide yoktur; onun için yemek borusu iyi gelişmiştir ve doğrudan bağırsağa bağlanmıştır. Hava keselerinde iki odacık mevcuttur. Göller ve yavaş akan nehirlerin su sıcaklığı 18-22 derece olduğu su sıcaklıklarında gruplar halinde ürerler. Su sıcaklığının sazan üremesi üzerindeki etkisi yüksek olduğundan kuzey ülkelerinde nadiren ürer ya da hiç üremez. Yumurtlama suyun sığ ve bol bitkili olduğu kısımlarında olur. Yumurtlama bir haftada tamamlanır. Bir kg'lık vücut ağırlığı için 200-300 bin yumurta bırakılır. Bu yumurtalar şeffaf ve yapışkan yapıdadır. Yaklaşık 1mm çapındadır şişerek 1.6mm çapına ulaşır. Su bitkileri

üzerindeki yumurtalar aşağı yukarı 3-4 günde (60-70 gün*derece) açılır. Yumurtadan çıkan larvalar 5 mm boyundadır bunlar 1-3 gün su bitkilerine tutunur sonra su yüzeyine çıkar yüzme keselerini hava ile doldurur yüzmeye ve beslenmeye başlarlar. Belli bir maksimum büyüklüğe ulaştıktan sonra büyümediği bilinmektedir. Sazanlar küçük ağızlıdır. Balıklarda solunum su ile kan damarları arasındaki dış solunum kan damarları ve dokular arasındaki iç solunum olarak iki kısımda incelenir. Balıklarda solunum organı olarak solungaçlar iş görürler. Dış solunumda sudaki oksijenin kan damarlarınca alınıp karbondioksitin suya verilmesi vardır. Bu olay solungaç lamellerindeki kılcal kan damarları aracılığıyla sağlanmaktadır. Solungaçların devamlı su ile temas edip nemli kalması gerekmektedir bu yüzden balıklar ağızlarını sürekli açıp kapatırlar. Solungaç lamelleri kılcal damarlarla kaplı olduğu için ağızdan alınan su içindeki oksijeni tutup karbondioksiti de verebilir ve bu su dışarı atılır. Solunumun gerçekleşebilmesi için solungaçların sürekli nemli kalması şarttır. Bu yüzden havada bol miktarda oksijen bulunmasına rağmen balıklar su dışına çıktığında yaşayamaz ve ölürlür. Eğer solungaçların devamlı bir şekilde nemliliği sağlanırsa havadaki oksijeni de kullanabilir. Bu yüzden ki sazanlar rutubetli yosunlar içinde uzun mesafeler boyunca taşınabilmektedir (Anonim, 2008).

Sazan balıkların yaşamını devam ettirmesi, büyümesi ve üremesi için yaşadıkları sular uygun olmalıdır. Bu anlamda uygun su kalite değerleri tablo 1.2. de verilmiştir.



Şekil 1.2. Sazan Balığı



Şekil 1.3. Aynalı Sazan Balığı (Anonim, 2008).

Tablo 1.2. Sazan Balığı için Su Kalite Değerleri

Özellik	Parametre
Su Derecesi	16-20°C
pH	6,5-8,5
Oksijen	4-9 ppm
Asit Bağlama Kapasitesi	>1,5
Amonyak (NH ₃)	0,02 ppm
Nitrit (NO ₂)	0,006-0,1 ppm
Klor(Cl ₂)	0,02 ppm
Demir (Fe)	0,9 ppm
Bulanıklık	25 JTÜ

1.3.1. Aynalı Sazan Balığının Sistematığı

Alem: *Animalia* (hayvanlar)

Altalem: *Bilateria*

İnfracalemler: *Deuterostomia*

Şube: *Chordata* (kordalılar)

Altşube: *Vertebrata*

İnfracalemler: *Gnathostomata*

Üst sınıf: *Osteichthyes*

Sınıf: *Actinopterygii* (ışınsal yüzgeçliler)

İnfracalemler: *Teleostei*

Üst takım: *Ostariophysi*

Takım: *Cypriniformes* (sazansılar)

Üst familya: *Cyprinioidea* (sazangiller)

Familya: *Cyprinidae*

Cins: *Cyprinus*

Tür: *Cyprinus Carpio*

1.3.2. Sazan Balığının Anatomisi ve Fizyolojisi

Sazan balıklarında deri, dış etkenlere ilk maruz kalan ve bu etkenlere karşı koruyucu, bariyer görevi gören kısımdır. Deri içindeki dermis ve dıştaki epidermis olmak üzere katmalardan oluşur, dermisten aşağı doğru inildiğinde ise hipodermis ve kas tabakası ile karşılaşmaktadır. Epiderminin ise kendi içinde katmanları vardır bu katmanların dökülüp yenilenme özelliği stratum germinatum sayesinde sağlanır ki bu yapı epiderminin altındadır. Sazan balıklarında epidermis de çok sayıda mukus üreten hücre bulunmaktadır. Dermis katmanında ise sinir, duyu, pigment hücreleri ve kan damarları bulunur. Balıklarda pul oluşumunda deri etkilidir ve pulun oluşumunda köken aldığı yer dermistir. Sazan balığı yuvarlak(cycloid) tip pullara sahiptir (Timur, 2011). Aynalı sazan balığı ise sazan balıklarının kültüre alınmış formu olup doğal olanlardan farklı olarak yüksek sırtlı, tıknaz ve vücudunun çoğu pulsuz yapıdadır (Anonim, 2008).

Balıkların kasları diğer omurgalı (vertebralı) canlılara oranla basit yapıdadır. Tür olarak iki tip kas vardır. Bunlardan biri düz kas diğeri ise çizgili kاستر. Kalp kası düz kas grubuna girmektedir (Timur, 2011).

Sazanların enerji ihtiyacını karşılayıp hayatlarını sürdürebilmesi için hayati fonksiyonlarından olan sindirim sistemi için geliştirilmiş yapıları ise yukarıdan aşağıya doğru şu şekilde sıralanabilmektedir: Ağız(sindirim başlağı yeri), yutak, yemek borusu, ince bağırsak, kalın bağırsak ve anüs. Sindirime yardımcı olabilmek için salgı yapan ve bu salgılarını sindirim kanalına boşaltan organlar ise karaciğer ve pankreasır. Sazan balıklarında karaciğer bağırsak halkası içinde yer almaktadır. Pankreatik doku ise karaciğere yayılmış haldedir ki bu duruma hepato-pankreas denilmektedir. Pankreasın ekzokrin ve endokrin kısmı vardır. Ekzokrin kısmı proteaz, amilaz ve lipaz enzimleri salgılamakla görevli iken endokrin kısmı ise insülin hormonu salgılar. Sazan balıklarının bağırsakları vücutlarından 5-10 kat kadar uzun olabilmektedir. Sazan balıklarında gerçek bir mide yer almaz bunun yerine ön bağırsağın özel bir bölümü mide görevini üstlenmiştir. Sazan balıklarında anüsün şekli balığın cinsinin belirlenmesinde ayırıcı faktördür. Dişi olan sazanlarda anüs kabarık, erkek olan sazanlarda ise anüs çukur görünüşündedir (Timur, 2011).

Sazanlarda dolaşım iki bölümlü basit kalp ve damar sistemi sayesinde gerçekleşir. Kanın temizlenmesi solungaçlar sayesinde sağlanır (Timur, 2011). Kemikli balıklardan olan sazanlarda böbrek iki tanedir. Bu böbrekler vücut boşluğunun üst bölümünde columna vertebralisin altında yer alır, renkleri koyu kırmızı- kahverengidir (Timur, 2011). Balıkların yüzgeç adı verilen yapıları bulunur. Bu yapılar balıklara yüzme, denge ve yüzerken yön değiştirebilme gibi özellikler sağlar. Yüzgeçler çift kat deri kıvrımı ve bazı destekleyici unsurlardan oluşmuştur (Bat ve ark., 2008).

1.3.3. Doğal Yaşam Ortamı, Yaş ve Büyüme Özellikleri

Sazanların doğal yaşam ortamı göller ve nehirlerdir. Su sıcaklığı ve besin miktarına bağlı olarak hızlı büyüyen bir balıktır (Anonim, 2008). Sazan balıklarının 35-40 yıla kadar yaşayabildikleri ve boylarının bir metre üzerine çıktığı, ağırlıklarının da 25-30 kilogramlara ulaştığı gözlemlenmiştir (Korkmaz, 2004).

Balıklar üzerinde yapılan çalışmalar gösteriyor ki sindirim, absorbe etme ve metabolik kapasite balığın boyutu ile ilişkilidir. Balık büyüdükçe besin etkinliği ve büyüme hızı gitgide azalmaktadır (Özyurt ve Avşar, 2001). Sazanların beden nemlerindeki azalma vücut yağ oranları ve vücut ağırlıklarında artışa neden olmaktadır bununla birlikte intestinal ve hepatopankreas proteinde artışla birlikte beden ağırlığındada artış meydana gelmektedir. Enzim aktivitelerinde artış da beden ağırlığında artışa neden olmaktadır (Jiang ve ark., 2015).

1.3.4. Beslenme Özellikleri ve Üreme Özellikleri

Sazanlar omnivordur. Derinlerdeki bentik organizmalar, su böcekleri, böcek larvaları, solucan, yumuşakçalar ve zooplanktonlar ile beslenirler. Bunlara ek olarak yaprak, karasal bitkiler ve su bitkilerinin tohumları, çürümüş su bitkileri vb. ile de beslenirler (Korkmaz, 2004).

Balıklar üreme dönemlerinde aldıkları besinlerin büyük bir kısmını gonad yapımı için kullanırlar ve bu nedenle dokularda biriken besin miktarı azalır. Su sıcaklığı sazanlar için iyi olduğunda iyi beslenirler ve metabolizmalarıda hızlıdır. Eylülünden itibaren su sıcaklığı düşmeye, metabolizma yavaşlamaya, besin alımı azalmaya başlar. Ocak ayından itibaren havalar ısınır ve balık üreme periyoduna hazırlanmaya başlar. Bu zamanlarda balık yoğun bir beslenme sürecine girmiştir. Bu olay mart ayına kadar devam eder. Martta alınan besinler doku birikiminden ziyade üreme hücreleri oluşturmaya kullanacaktır. Mayıs ayından başlayarak kondisyonda tekrar yükselmeler gözlenir. Bu da üremenin mayıs ayında başladığının bir göstergesi olarak kabul edilir. Mayısdan sona yumurtlayan bireyler yoğun bir biçimde beslenmeye başlar (Özyurt ve Avşar, 2001). Bu anlamda sazan balıklarının yaşamının çeşitli evrelerinin gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisi de Bafra gölündeki sazan balıkları üzerine yapılmış olup çalışmada yaşın ilerlemesine bağlı olarak kondisyon faktörü değerinde düşme saptanmıştır (Yılmaz ve ark., 2012).

Yumurtlama faaliyetleri grup halinde 18-22 °C de dingin nehir ve göllere olur (Korkmaz, 2004). Bu yüzdendir ki her bölgedeki her göldeki her nehirdeki sazan balıkları eş zamanlı ürememektedir. Genel bir aralık belirtilecek olursa Mayıs- Temmuz arası optimum sıcaklık şartları yerine getirildiği durumda üreyebilir denilir (Korkmaz, 2004). Yumurtlama bir hafta sürer ve kg başına 200-300 bin yumurta bırakır. Yumurtalarını genellikle su altı bitkilerine bırakırlar, yumurtalar bu bitkilere yapışır ve hacimce 3-4 kat şişerler (Korkmaz, 2004).

1.3.5. Sazan Yetiştiriciliğinde Su ve Toprak Özellikleri

Sazan balıklarının bulunduğu havuzlarda havuz tabanından ve duvarlarından sızmayla ve özellikle yazın buharlaşma ile sıvı kayıpları olabilir. Bu ve benzeri durumlarda havuzdaki balığın oksijen ihtiyacını karşılayacak miktarda su sağlanmalıdır. Verilecek olan su miktarı iklime ve havuz toprağı özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte oksijen düzeyi 5-6 mg/l' nin altında olmamalıdır. Havuzlarda bulunan su miktarı ve

buna paralel olarak oksijen düzeyi ne kadar yükselirse o suda yaşayabilir balık sayısı da o kadar artabilecektir (Korkmaz, 2004).

Sazanların akarsu, kaynak suyu, göl suyu, yeraltı suyu gibi sıcak sularda yaşayıp çoğalması sağlanabilir (Korkmaz, 2004). Akarsuların sazan yetiştiriciliği için havuzlarda kullanılmasının olumlu yönleri, fazla oranda besleyici ürün içermeleri ve oksijen düzeyinin yüksek olması iken olumsuz yönleri, sel riskinin olması, tarımda kullanılan ilaçların sızıntılarını içeriyor olması buna ek olarak evsel ve sanayi atıkları yönünden de risk altında olması gibi ihtimallerden dolayı da kullanımında dikkat gerektirmektedir (Anonim, 2008).

Sazan üretiminde sıcaklık önemli bir faktör olduğu için bu anlamda durgun sularında tercih edilme olasılığı yüksektir. Kaynak sularının hem oksijen düzeyleri düşük hem de zehirli gaz içirme riski yüksek olduğundan bu suların balık üretim havuzlarında kullanılabilmesi için oksijen düzeyi yükseltilip toksik gaz düzeyi düşürülmelidir fakat su fazla miktarda toksik madde içeriyorsa bu durum sazan üretimi için uygun değildir (Anonim, 2008).

Havuz yetiştiriciliğinde önemli olan bir faktörde suyun besin değerlerince zengin olmasıdır. Suyun besinlerce zengin olması içerdiği kireç miktarı bağlıdır. Sudaki kireç miktarı asit bağlama kapasitesi ile tayin edilir. 1 litre sudaki 28 mg CaO asit bağlama kapasitesi 1 anlamına gelir. Sazan üretmek isteniliyorsa ABK= 1.5 yani 42 CaO mg/lit olmalıdır. Asit bağlama kapasitesi 0.5 in altındaki sular düşük verimli 0.5-1.5 arası sular orta derecede verimli, 1,5 değerinin üzerindeki suların verimi iyidir. Asit bağlama kapasitesinin üst değeri ise 6'dır uygun su koşulu için elde edilen değer 6'dan büyük olmaması gerekmektedir (Anonim, 2008).

Sazan üretimi için pH değeri 5.5-10.5 en uygun ise 7-8 değerleri arasındadır. Su pH ı suyun içerdiği kireç ve fitoplanktonların miktarına, su bitkilerinin yoğunluğuna bağlı olmakla birlikte özellikle yaz aylarında fotosentez sonucu karbondioksit artışına bağlı olarak da pH değerinin yükseldiği bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı havuz yetiştiriciliğinde günlük pH ölçümü yapılmalıdır bu ölçüm sonucu değerler 6.5-8.5 çıkarsa sudaki kireç

miktarı yeterli denilmelidir. Eđer deęer dūřukse su kireęlenmelidir. pH deęerinin 4 den kūęuk 11 den būyuk olduęu deęerler balık yetiřtiricilięi için uygun deęildir. Suda kireç miktarı az olduęu durumlarda pH dūřer. Balık pul ve kemik yapısı bozulur (Korkmaz, 2004).

Havuzlarda retimi yapılan sazanlar için havuz suyu oksijen düzeyide takip edilmelidir. Bu düzey 5-6 mg/lt den daha az olmamalıdır. Havuzun oksijen kaynağının būyuk bir düzeyini havuza gelen su oluştururken az bir miktarını ise yüzey havalanması oluşturur. Suyun oksijen seviyesinin yeterli olmadığı durumlarda havuz girişinden önce şelale şeklinde dūřuřler yapılarak oksijen miktarı arttırılmaya çalışılır. Havuzdaki oksijenin sazan balıkları yanında diğer mikroorganizmalar tarafından da kullanıldığı ve bu durumda ihtiyaç düzeyinin de bu mikroorganizmalara bağlı olarak artacağı göz ardı edilmemelidir. Su sıcaklığı yükseldikçe oksijen bağlama kapasitesi azalacaktır. 1 kg ağrılığındaki bir sazanın ihtiyaç duyduğu oksijen düzeyi 300-500 mg oksijen/lt/saat dir (Korkmaz, 2004).

Üreme beslenme ve metabolik aktivite için su sıcaklığı önemli bir faktör olmaktadır. Eđer su sıcaklığı 18-20 dereceye yükselmiyor ise sazan balıklarının üreme şansı yoktur. Bu yüzdendir ki su sıcaklığının dūřuk olduğu Avrupa da 3-4 senede ancak yemeklik būyklęe ulaşırken sıcak ülkelerde bu süre 1-1.5 yıldır. Avrupa da sazan būymesi için uygun dönem 3-4 ay ile sınırlıyken Türkiye de Karadeniz bölgesinde 6 ay Ege ve Akdeniz de ise 7-8 aydan fazla sürmektedir. Bu da Türkiye’de sazan üretimi için uygun koşuların varlığını göstermektedir (Korkmaz, 2004).

Sazan yetiştiriciliği yapılacak sular atık sularla karıştırılmamalıdır. Özellikle DDT (29.4 mg/lt), Aldirin, Endrin (0.057 mg/lt), Malathion (100 mg/lt), Metasytox ve civalı bileşiklerin dūřuk dozları bile öldürücü etkiye sahip olabilmektedir (Anonim, 2008).

Karbondioksit düzeyi 2 mg/lt den daha yüksek olmamalıdır. Hidroslfrik asit 0.5 mg/lt olduğunda olumsuz etki gösterirken 5-6 mg/lt’den fazla olduğu durumlarda ise öldürücü olabilmektedir. 1-2 mg/lt, nitrit öldürücü niteliktedir. 0.2-0.4 mg/lt amonyak yavrularda ve 0.6 mg/lt amonyak ise kuk balıklarda lme neden olabilmektedir. Deterjanların

etkileri türüne göre değişiklik göstermekle birlikte 5.0-10.0 mg/lt'lik düzeyi yumurta ve spermleri hasara uğratar. Fenoller, balıklar için kuvvetli toksik etkiye neden olan bileşiklerdir. Demir ve kurşun gibi ağır metallerde öldürücü olabilir. İçeriğinde demir olan bileşikler yumurtaların üstüne çökerek yavru çıkışını engellerler. İyot, klor ve azot gazları da çeşitli hastalıkların nedenidir. Katran ve yağlar, sazanların bağırsaklarını ve kan sirkülasyonunu etkilemektedir (Anonim, 2008).

Havuz yapılması planlanan arazinin toprağı ne kadar verimli ise havuz da o derece iyi olur. Eğer su kaynağı havuz arazisi içindeyse havuz tabanı su bitkileri ile kaplı olacağı için havuz boşaltılıp temizlenerek arındırılmaz. Bu nedenle su kaynağı olan yerler havuz yapımı için uygun yerler değildir. Sazan havuzu yapılacak arazide olması gereken özellikler:

- Kara tarımı için uygun olmaması
- Su tutma düzeyinin fazla olması
- Doğal verimli toprak gereklidir.
- Yeterli su sağlanacak su kaynağına yakın olması
- Sel baskını ihtimaline karşın engeller bulundurması
- Olası genişlemelere uygun
- Rüzgâr almayan
- Su sızmasını önleme amacı ile en az 1 metre derinlikte olan
- Büyük taş ve ağaç kökleri bulundurmayan
- Suyun havuza akışını sağlayacak eğimi olan
- Pazara yakın olan sahalar sazan balığı üretimi için uygun alanlar olmaktadır (Anonim, 2008).

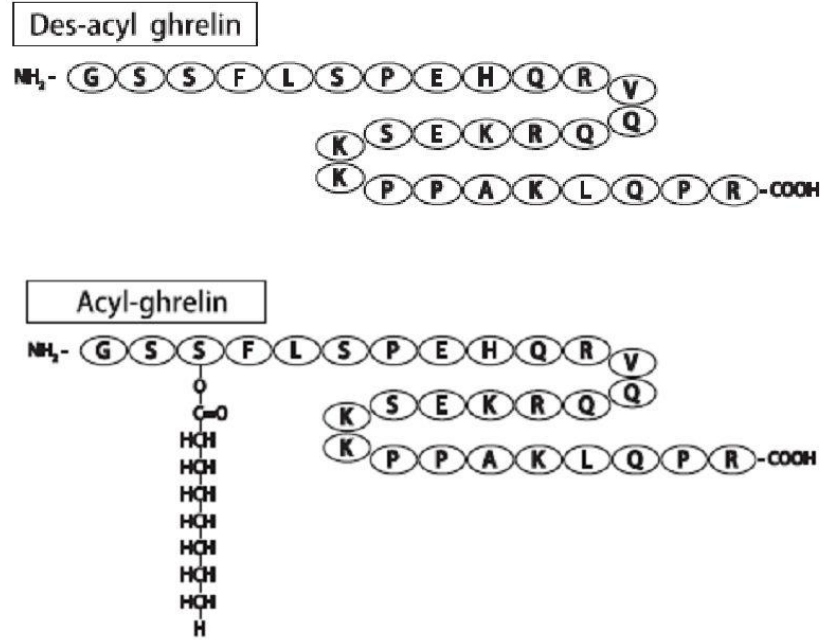
1.4. Ghrelin Hormonu

Ghrelin adı Hint-Avrupa dillerinde gelişim anlamında kullanılan “grow” kelimesinin kökü olan “ghre” ile salgılama manasına gelen “relın” kelimelerinin birleşimi ile oluşmuştur. Daha sonraları Wren tarafından appetite hormone yani iştah hormonu

olarak da isimlendirilmiştir (Wren ve ark., 2001). Ghrelinin bir hormon olarak keşfedilmesinden önce 1996 yılında öncelikle bu hormonun reseptörü olan (GHS-R) keşfedilmiş olup bu reseptörün G protein ailesine ait olduğu kanısına varılmıştır (McKee ve ark., 1997). Bu buluştan sonra ‘GHS-R’ bu reseptörün endojen ligantı olması gerektiği düşünülmüş ve bu ligant aranmaya başlanmış ve sonunda 1999 yılında Kojima ve arkadaşlarının çalışmaları sonucu ratların midelerinde 28 aminoasitlik peptid olan “ghrelin” keşfedilmiştir (Aydın, 2006). Ghrelin mRNA sı en fazla mide fundusunda bulunmakla birlikte birçok dokuda (bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plasenta, hipofiz bezi, gonadlar ve beyin) tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre mide fundusunda bu hormonu üreten endokrin işleve sahip X(A) hücrelerinin varlığı tespit edilmiş olup ürettiği 28 aminoasitlik lipopeptit yapıda bir hormon olan ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün(GHSR) endojen ligantı olduğu bulunmuştur (Gnanapavan ve ark., 2002). Ghrelin etkisini göstermek için GHS-R tip 1a’ya bağlanır (Aydın ve ark., 2006).

Ghrelin reseptörü, 3q26.2 de kodlanmış gendedir. GHS-R ün 2 izoformu vardır, bunlar uzun yapılı 1a ve kısa yapılı olan 1b dir (McKee ve ark., 1997). GHS-R 1a 336 aminoasit ve 7 transmembran bölgeden oluşur, fonksiyonel olarak aktiftir ve sinyal taşıyan bir tiptir. Ghrelin 1a tipi reseptöre bağlanarak hipotalamustan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını uyarır. GHS-R 1b 289 aminoasitten ve 5 transmembran bölgeden oluşur. Transmembran alanları 6 ve 7 eksik olduğu için ligand bağlama ve sinyal iletim kapasitesinden yoksundur. Ancak ghrelinin hedef dokular üzerinde etki göstermesinde tip 1b’nin tip 1a ile iletişim halinde olması muhtemeldir. GHS-R hipotalamus, pituiter bez, beyin, kalp, böbrek, pankreas mide ve barsak dokularında bulunduğu keşfedilmiştir (Gnanapavan ve ark., 2002).

Ghrelin bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilebilen tek peptid hormondur. 2008 yılında ghrelin molekülünün 3. aminoasidi olan Serin’e 8 karbonlu yağ asidinin bağlanıp açillenmesini sağlayan enzimin Ghrelin O-Acyltransferase (GOAT) olduğu Yang J. ve ark. (2008) tarafından tanımlanmıştır. Yani GOAT ghrelinin aktif formunu kazanması için 8 karbonlu yağ asidini bağlamaktadır. Ghrelinin aktif ve inaktif formu şekil 1.4 de gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Açıl ve Desaçıl Ghrelin Yapısı (Orbetzova, 2012).

Ghrelin hormonunun gastrointestinal sekresyonu ve motilite üzerine doğrudan etkisi olduğu gastrik asit sekresyonunu ve motiliteyi arttırdığı yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Fakat ghrelin bu etkisi için vagal sinir aktivasyonuna ihtiyaç duyar eğer vagal sinir blokajı gerçekleşirse bu etkisinin çoğunun ortadan kalkacağı belirtilmiştir (Dayangaç, 2006).

1.4.1. Ghrelinin Yapısı

Ghrelin 28 aminoasitten oluşmuş lipopeptit yapıda bir bileşiktir. Fizyolojik olarak aktif olabilmesi için posttranslasyonel olarak N- terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanmalıdır. Bu durum ghrelinde oluşmuş bir açıl modifikasyonudur ve aktivite görebilmesi için GHS-R e bağlanmalıdır (Aydın ve ark., 2006). Bu açılasyon durumu ghrelinin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçmesini sağlar.

Ghrelin ilk sıçan midesinde izole edilmiş ve aminoasit dizilimi izlenmiştir. İnsan ve sıçandaki mevcut ghrelinin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitten oluşmuştur ve

birbirinden farkları sadece 2 aminoasit ile sınırlıdır. Ghrelin preproghrelin olarak sentezlenir ve N terminalinde sinyal peptidi ve C terminalinde kuyruk kısmından oluşur. C terminalindeki proghrelin konsantrasyonu insanda ölçülmüş ve ghrelin den 1.5 kez daha yüksek olduğu tespit edilmiş olmaktadır. Ghrelinin aminoasit dizilişini tespit edebilmek için HPLC ve kütle spektrofotometresi kullanılmıştır. Ghrelinin 3. aminoasidi olan serin kalıntısına daha uzun alifatik zincirlerle veya doymamış, dallanmış oktanyl grupları ile açılasyon ghrelin etkinliğini değiştirmez fakat daha kısa hidrofobik gruplar veya asetil benzeri grupların bağlanması peptidin etkinliğini azaltır. Açillenmemiş (dezoktanoil veya deaçil) ghrelinin, açillenmiş forma göre organizmadaki sirkülasyonu çok daha yüksektir (Hosoda, 2000). Ancak bu form insanlarda ve sıçanlarda in vivo büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir (Aydın ve ark., 2006).

Ghrelinin açillenmemiş formu olan desaçil ghrelin midede ve kanda yüksek düzeyde bulunur (Hosoda, 2000). İnaktif formların klirens hızı daha düşük yarı ömürleri daha uzun olup hormonunun yarılanma süresinin 15-20 dk olduğu tespit edilmiştir (Aydın, 2007) Yüksek düzey açillenmemiş ghrelinin açilenmiş olanının fonksiyonlarını inhibe ettiği gözlenmiştir (Broglia ve ark., 2004).

1.4.2. Ghrelinin Sentezi

Bütün omurgalılarda ghrelin hormonunun ana sentez yeri midedir ve dolaşımdaki ghrelinin büyük kısmını mideden salınan ghrelinden oluşturmaktadır. Midenin fundusunda ki ghrelin sentezi pilordakinden fazladır. Lateral hipotalamus, arkuat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve 3. ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta ghrelin ekspresyonu saptanmıştır (Mitchell ve ark., 2006). Böbrekteki Ghrelin mRNA' sının özellikle glomerulusta olduğu tespit edilmiştir (Mori ve ark., 2000). Kondrositlerde ghrelinin sentez edildiği de gösterilmiştir (Caminos, 2005). Tükürüğün serumdan fazla hormon içerdiği bildirilmiştir (Aydın ve ark., 2006) İnsan, rat ve koyunlarda yapılan çalışmalara göre ghrelin hormonu ve onun reseptörünün erkek gonadlarında özellikle leyding hücrelerinde, sertoli hücrelerinde ve spermatogenik seri

hücrelerinde eksprese edilmiştir. Dişi gonadlarının primorfidal foliküllerinde, sekonder foliküllerde, granuloza hücrelerinde ve korpus luteumda ghrelin hormonunun varlığı belirlenmiştir (Miller, 2005). Prepubertal ratlara intracerebroventricular yolla verilen ghrelinin LH salınımını düşürdüğü, folikül stimüle edici hormon (FSH) üretimini ise etkilemediği bildirilmiştir. Doku kültür çalışmalarında in vitro uygulanan ghrelin ise her iki gonadotrop hormonun salınımını da arttırmıştır (Fernández ve ark. 2004).

Daha önce yapılmış çalışmalara göre vücutta eğer bir bez ya da doku endokrinolojik etki gösteriyorsa;

- Bu doku veya bez çıkarıldıktan sonra üretmesi gereken hormon ortada olmadığından bu hormona bağlı sorunlar oluşacaktır.
- Bir dokunun vücudun bir bölgesinde başka bir bölgesine implantasyonu ile doku normal işlevine devam edip hormon üretimi yapacaktır. Fakat sinir sistemi bağlantılı çalışan doku ve bezlerde örneğin: hipofiz bezi sinir bağlantısı bozulacağından implantasyon sonucu istenen etki görülmeyebilir.
- Hormon vücuda enjekte edildiği zaman beklenen etkiler gözlenebilecektir (Aydın, 2007).

Bu bilgiler ışığında ghrelin hormonu başka dokularda da sentezlenebildiği için midesi çıkarılan farelerde hormon eksikliğine bağlı herhangi bir etki görülmemiştir çünkü diğer organ ve dokular ghrelin sentezini arttırarak bu açığı kapatmışlardır (Aydın, 2007).

1.4.3. Ghrelin Hormonu ile İlgili Araştırmalar

Hayvanlar âlemi dışında bitkiler âleminde de ghrelin bulunduğu bildirilmiştir (Aydın, 2007). Memelilerde ghrelin hormonu insan, sıçan, köpek, sığır, fare, mongolian gerbelin, rhesus maymunu, koyun ve domuzda keşfedilmiştir. Memeli ghrelininde ki NH₂ terminal tarafında bulunan ilk 10 aminoasit evrimsel süreçte iyi korunmuştur. Bu aminoasitler peptitin aktivasyon gösterebilmesi için büyük rol üstlenmektedir (Aydın, 2007).

Gökkuşığı alabalığı, yılan balığı ve japon balıklarının midelerinde ghrelin hormonu bulunmuştur (Aydın, 2007). Gökkuşığı alabalığında ghrelin düzeyinin araştırılmasına yönelik bir çalışmanın sonucuna göre ise bu balıklardaki ghrelin hormon düzeyinin cinsiyete göre farklılaşmadığı tespit edilmiştir (Biçer, 2017). Balıklardaki aminoasit sayısı genelde memeli aminoasit sayısından az olmaktadır 19-21 aminoasit sayısı arasında değişmektedir. Omurgalıların ghrelin hormonları karşılaştırılmıştır ve kurbağalarda diğer omurgalıların tersine ghrelin hormonunun açıl modifikasyonunun serinle değil de tirozin aminoasidiyle yaptığı bulunmuştur (Aydın ve ark., 2006).

Yapılan araştırmalara göre ghrelinin antinflamatuar ve antioksidan etkileri tespit edilmiştir. Çimen (2014)'in ratlar üzerinde yaptığı çalışmada bu bilgiyi destekler nitelikte olmuştur. Çalışmaya göre 7 rata parsiyel üreteral obstrüksiyon uygulanmış ve 7 gün boyunca intraperitoneal ghrelin uygulanmış ve çalışmanın sonucunda ghrelin uygulanan ratlarda böbrek glomerül yapısında, konjesyon, intersitisyel inflamasyon diğer gruplara oranla anlamlı azalma kaydetmiş (Çimen, 2014).

Ghrelin uygulamasının yanık yarasının iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada ratların sırtı tıraş edilerek yakılmış ve yara iyileşmesi 14 gün boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucu şu yönde olmuştur. Lokal uygulanan ghrelin yanık yarasındaki hidroksiprolin (kollajen molekülü) miktarını arttırmış nekroz, hemoraji ve ödem azaltmış yani yara iyileşmesi sürecini olumlu yönde etkilemiş (Çiçek, 2015).

1.4.4. Ghrelin Hormununun Vücuttaki Dağılımı

Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salınır ve ortalama % 30 civarı gastrointestinal kökenlidir. Ghrelin ilk olarak midenin fundusunda oksintik bezde (mide asidi salgılayan bez) bulunmuştur. Midedeki ghrelin içeren hücre miktarı fundusdan pilora doğru azalma göstermektedir (Aydın ve ark., 2006). Oksintik mukoza dört tip iç salgı hücresi içerir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A benzeri hücrelerdir. ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi yapılmaktadır. X/A

benzeri hücreler fonksiyonel oksintik bezelerde endokrin hücre miktarının % 20'sidir. GAH immunoreaktif hücreler duodenum, jejunum, ileum, meme ve kolonda mevcuttur (Kojima, 2005). Alt gastrointestinal sistemde lümenle bağlantılı olan "açık" hücreler ve lümenle bağlantısı olmayan "kapalı" hücreler şeklinde iki tip ghrelin hormonu hücresi belirlenmiştir (Aydın ve ark., 2006). Ghrelin hormonu olan hücreler kapillere yakın yerleşmiştir salınımın gastrointestinal kanala değil de doğrudan damaradır. Bu sayede tüm vücudu dolaşır. Yani ghrelin hormonu midede üretilen sindirime yardımcı olan peptid yapılı hormonlardan ayrı olarak midede salındıktan sonra gastrointestinal bölgede sınırlı kalmayarak gastrik kan damarları ile tüm vücudu dolaşabilir (Dayangaç, 2006)

Ghrelin'in ana sentez yeri olduğu düşünülen midenin oksintik mukozasını kapsayan kısmı, sıçanlarda cerrahi işlem ile çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolaşımdaki GAH konsantrasyonu % 80 oranında düştüğü fark edilmiştir. Bu durum, ghrelin sentezininin esas kaynağının oksintik mukoza olduğu gerçeğini desteklemektedir. Cerrahi operasyonla midesi çıkarılmış insanlarda da bunun gibi bir azalma fark edilmiştir (Aydın ve ark., 2006).

Ghrelin hormonu sadece bir organ veya bezden salgılanmamakta birçok dokuda üretilmektedir (Gnanapavan, 2002). Ghrelin hormonu mide, hipotalamus, hipofiz ve tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücrelerinde, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, bağışıklık sistemi, meme ve dişlerde bulunur (Aydın , 2007).

Ghrelinin esas olarak sentezlendiği yer tüm omurgalı türlerinde midedir. Midenin fundus bölümünde pilorus bölümüne göre daha fazla ghrelin sentezi yapılmaktadır. Ghrelin immünoreaktif hücreler ayrıca duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunmaktadır. Bağırsakta ghrelin konsantrasyonu kademeli olarak duodenumdan kolona doğru azalır (Aydın ve ark., 2006). Midede olduğu gibi intestinal ghrelinin ana moleküler formu N-oktanil ghrelin ve des-açil ghrelindir. HPLC ve Ghrelin-Radioimmunoassay analizleri sonucunda rat pankreasında ghrelin ve des-açil ghrelin olduğu belirlenmiştir (Aydın, 2007).

Lateral hipotalamus, arkuat nukleus, paraventriküler nukleus, dorsomedyal nukleus ve ayrıca stria terminalis, amigdala, talamusta da ghrelin ekspresyonu bulunmaktadır (Mitchell ve ark., 2006). Ghrelin hipotalamusta lateral arkuat (besin alımı ile ilgilenen merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler ve hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir kısım nöronlardan salgınır (Horvath, 2001).

Böbreğin özellikle glomerulusunda ghrelin mRNA'sının bulunduğu görülmüştür. İnterstitial leydig hücreleri ve sertoli hücrelerinde de ghrelin varlığı belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal ve radioimmunoassay çalışmaları sonucunda tükürük bezi ve dış dokusunda da ghrelin varlığı tespit edilmiştir (Aydın, 2007)

1.4.5. Ghrelin Hormonunun Fiziksel ve Biyolojik Etkileri

Ghrelin hormonunun vücut ısısı, iştah ve büyüme özellikleri gibi çeşitli değişkenler üzerine anlamlı etkileri görülmektedir. Bu bölümde, bu fizyolojik ve biyolojik etkiler incelenecektir.

1.4.5.1 Ghrelinin Büyüme Hormonu (GH) Üzerine Etkisi

Ghrelinin büyüme hormonuna etkisinin tespiti için fare, insan, domuz ve inekler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ghrelin hormonu canlı içinde ve laboratuvar ortamında GH (büyüme hormonu) salgınımını uyararak GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiştir. Ghrelin doğrudan hipofiz bezini uyararak memelilerde GH salgınımını düzenleyebilmektedir. Fareler üzerinde uygulanan intraperitoneal enjeksiyonlar doza bağılı olarak GH salgınımını stimüle etmektedir (Aydın ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler yolla oniki gün verilen ghrelinin altıncı günde plazma GH konsantrasyonunun arttırdığı görülmüştür (Date, 2000). Fakat bu etki onikinci günde gözlemlenememiştir. Çünkü somatostatin ghrelinin GH sekresyonunu uyarmasını inhibe etmiştir.

Ghreltin memeliler ve kanatlılar dışındada büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır. Büyüme hormonunun salgılanması iki yolla gerçekleşir. Birinci yol büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofize reseptörler yardımı ile girerek cAMP seviyesini arttırır ve GH salınımını uyarır. İkincisi ise büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) ya da ghreltinin hipofizdeki reseptör vasıtasıyla hipofize girerek fosfolipaz C aktivasyonunu uyarır ve hücre içi Ca^{+2} derişimini yükselterek GH salınımı uyarılır. Ghreltin hem insanda hem diğer canlılarda büyüme hormonunun salınımını arttırmaktadır. Ghreltin ve GHRH'ın birlikte verilmesi, ghreltinin tek başına verilmesinden daha etkilidir. Ayrıca ghreltinin büyüme hormonunu etkilemesi ile vagus siniri arasında bir bağlantı da bulunmaktadır çünkü ghreltin verildikten sonra vagus sinirinin kesilmesi ile büyüme hormonu salgılanması normale oranla çok düşük seviyede gerçekleşmektedir (Aydın, 2007).

Yapılan çalışmalar ghreltinin balık hipofiz bezini doğrudan etkilediği ve GH sentezine neden olduğu yönündedir. Japon balıkları üzerinde yapılan çalışmalarda bu durumu destekler nitelikte olup insan ghreltinini japon balıklarına verildiğinde hipofiz hücrelerinden GH sentezini uyarmaktadır. Bu çalışma ghreltinin somatotrop hücrelerde GH salınımı için direkt etki gösterdiğinin kanıtı niteliğindedir. GHS-R japon balıklarının hipofizinde varlığının kesinliğinin bilinmemesine rağmen siyah çipura hipofizinde yüksek düzeyde GHS-R mRNA ekspresyonunun görülmesi japon balıkları içinde bu durumun olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Somatostatin ghreltinin hipofiz bezinden GH salınımını uyarmasını inhibe eder (Unniappan ve Peter, 2004). Gökkuşacağı alabalığına yapılan ghreltinin intraperitoneal enjeksiyonu plazma GH seviyesini 30 dk-3 sa. içinde stimüle eder. Unniappan ve Peter'in çalışmalarda japon balığında intraperitoneal ghreltin enjeksiyonunun serum GH düzeni arttırdığını tespit etmiştir. Fakat bu artış düzeyi enjeksiyondan 15-30 dk sonra gözlenmiş ve 45 dk sonra bazal düzeyine dönme eğilimine gitmiştir (Unniappan ve Peter, 2005).

1.4.5.2 Isı Üzerine Etkisi

Santral ya da periferal uygulanan ghreltin verilen doz miktarına bağımlı olarak ısı

düzeyinde yükselmeye neden olmakta, ısı miktarındaki bu yükselme uygulama şekline göre farklılık göstermektedir. Örneğin ghrelin intraperitoneal uygulanırsa ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler uygulanması durumunda ise 10-60 dakika kadar gerçekleşmektedir. Değişimin altındaki neden henüz net bilinmesede ghrelinin enerji kullanılmasında ve korunmasında etkili olduğu varsayılmaktadır (Aydın, 2007).

1.4.5.3. İştah Üzerine Etkisi

Ghrelin iştaha olan etkisini farklı şekillerde göstermektedir. Midede sentezlenerek kan dolaşımıyla hipotalamik arkuat nukleus'a (ARC) ve beynin diğer bölümlerine kan beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşır ve iştahı durumunu düzenler (Dayangaç, 2006). Periferal sentezlenen ghrelin ise vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta bu da hipotalamusu uyarmaktadır. Beyinde ise besin alımını stimüle eden peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusta üretilmektedir (Sakurai, 1998). Yeme fonksiyonları üzerine etkisinden dolayı ghrelin yeme bozukluklarının tedavisi amacıyla kullanılabilir. Periferal kanda ghrelin düzeyinde meydana gelecek artış mide parankim dokusundan hormonun sentezlenmesini negatif feed-back mekanizması ile baskılar (Dayangaç, 2006).

İştah sadece sinir sistemi ile değil hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Yemek yeme esnasında ghrelin miktarı kanda %70-80 oranında artarken, obestatin iştahı baskılar, kolestokinin ise yemek yemeyi sonlandırır.

Özetle ghrelinin iştah üzerine etkisini üç yolla gerçekleştirir

- Ghrelin, midede sentezlendikten sonra kan sirkülasyonu sayesinde arkuat nukleus ve beynin diğer bölümlerine ulaşarak iştahı etkiler.
- Periferal sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve nukleus solitarius yoluyla hipotalamus uyarılır.
- Hipotalamusta lokal şekilde sentezlenen ghrelin arkuat nukleus ve diğer hücreleri uyarmaktadır (Aydın ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalara göre intravenöz ghrelin uygulaması gastrik asit salınımını ve gastrik hareket miktarını arttırdığı kanısına varılmıştır (Dayangaç, 2006). İnsanda ghrelin seviyeleri her öğünden önce bir pik yapar ve beslenme ile birlikte gerilemeye başlar. Ghrelinin besin alımının ve tokluğun efektif bir düzenleyicisidir. Şişman bireylerde aşırı beslenmeye cevap olarak ghrelin seviyesinin azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Gıda alımını uyarması, karbonhidrat kullanımının arttırılması, yağ kullanımının azaltılması gibi leptinin etkilerine zıt etkileriyle enerji eldesini ve enerji depolanmasını sağladığı ve büyüme hormonu gibi kullanılabileceği düşünülmüştür (Aydın ve ark., 2006). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada midenin proksimal korpusundaki ghrelin distalinden anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş ve obez bireylerde plazma ghrelin düzeyi kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur (Gündoğan, 2012).

1.4.5.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

İnsanlarda intravenöz ghrelin uygulanması durumunda akut olarak insülin salınımının inhibe edildiği gözlenmiştir bu durumda kan glikoz düzeyi yükselir (Broglia ve ark., 2001). Benzer sonuçlar hayvanlar üzerindeki çalışmalarda da bulunmuştur. Ghrelinin GH sekresyonunu arttırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glikoz konsantrasyonu artar. Canlılarda düzenli ghrelin alımı vücut yağ düzeyini de yükseltir (Aydın ve ark., 2006).

1.4.5.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Ghrelinin ve reseptörünün kalp ve aortta da olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Gönüllülerden oluşan deneklere verilen intravenöz ghrelinin kan basıncını azalttığı kardiyak hacmi arttırdığı belirlenmiştir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada nukleus traktus solitarii'ye intraserebrovasküler (ICV) enjeksiyonla verilen ghrelinin kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü raporlanmıştır (Gnanapavan, 2002).

1.4.5.6. Kemik ve Diş Dokusu Üzerine Etkisi

Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun salınımını uyaran ghrelin ön hipofizden büyüme hormonu salınımını sağlar. Bu durum başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere vücutta büyüme yeteneğine sahip hücrelerin neredeyse tamamına etki eder. Hücrelerin hem hacimce büyümesi hem de mitoz bölünme sayesinde sayıca çoğalmasını artırır. Ghrelin, GHRH üretimini artırırken somatostatin salınımını baskılar (Takaya, 2000).

Ratlarda ghrelinin osteoblast farklılaşmasında ve proliferasyonunda etkisi mevcuttur. Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde dişi sıçanlara 12 hafta boyunca GHRP-6 ve ipamorelin verilmesi sonucu kemik dansitometresi ölçümü ile in vivo kemik mineralizasyonunda artma görülmüştür. Ghrelin sentezinin ana yeri olan midenin çıkarılmasıyla ghrelin havuzunda oluşacak açık sonucunun gastrektomi sonrasında oluşan kemik kayıpları ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Aydın ve ark., 2006). Dişlerde mevcut olan ghrelinin dişlerin oluşum zamanında diş gelişimine katkı yaptığı ve sonrasında diş dokusunda yenilenme sağladığı tezi ortaya atılmıştır (Aydın, 2007).

1.4.5.7. Otonomik Sinir Üzerine Etkileri

Intraserebroventriküler olarak ghrelin hormonu verildiği zaman nükleus traktus solitarius ile kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde etkili olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos sentezlenmesine neden olmaktadır. Üçüncü ventriküle ghrelinin 1 nmol intraserebroventriküler enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde görevli sempatik aktivite düzeyini düşürmektedir (Date, 2000).

Ghrelinin sempatik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve vagal boşalma üzerinde yavaşlatıcı, gastrointestinal sistem ve parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı etkisi vardır (Aydın ve ark., 2006).

Vagus siniri (10'nuncu kranial sinir), ghrelinin etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus, afferent dorsal beyin sapının nukleus traktus soliteryusununda sonlanmaktadır. Bilgi bu noktadan otonomik motor çekirdeğine, hipotalamus amyglada ve korteksinde dahil olduğu çeşitli beyin bölgelerine gönderilmektedir. Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği bilgisi mevcuttur. Vagal afferentin blokajı periferal ghrelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu sonucu oluşan GH salınımı ise vagatomi nedeni ile inhibe olmaktadır (Aydın, 2007). Ghrelin spontan vagal afferent frekansını azaltmakta buna zıt olarak bombesin, kolesistokinin, obestatin vb. anorektik peptidler sayesinde leptin vagal afferent aktivitesinin düzeyini yükseltmektedir. Bu nedenlerden ötürü, ghrelinin vagal sinir aktivitesi ve besin alımı üstündeki etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde besin almına karşı duyulan istek de değişmektedir. Bu da ghrelin hormonu miktarına bağlı olmaksızın vagus sinirinin iştah üzerindeki etkinliğini ifade etmektedir (Aydın, 2007).

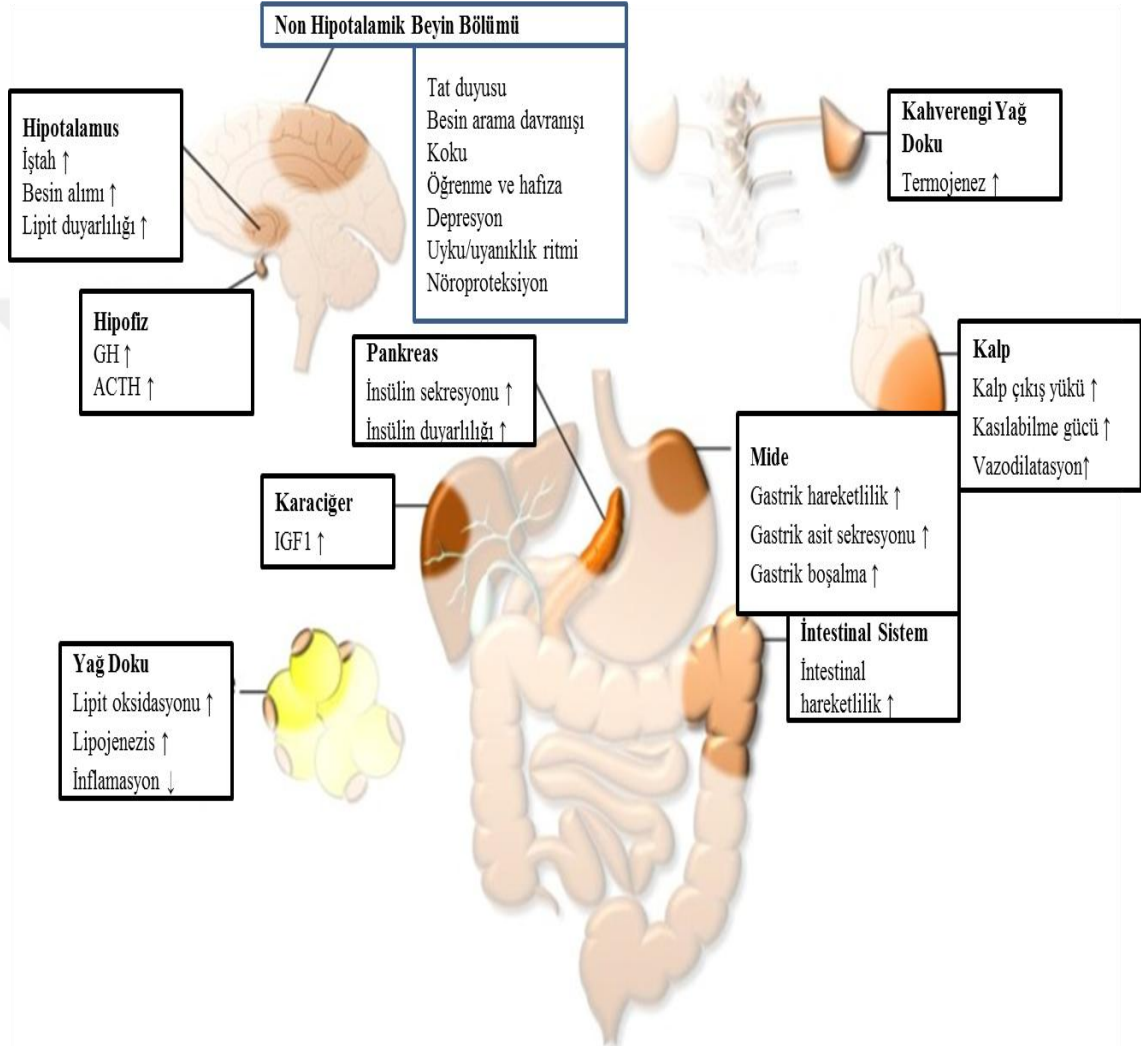
1.4.5.8. Endokrin Etkileri

Gönüllü bireylerle yapılan çalışmada ghrelinin iştah, GH, ACTH ve kortizolü stimüle ettiği görülmüştür ancak uzun süreli ghrelin tedavisinin hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksında stimülasyonu zayıflattığı gözlemlenmiştir (Aydın, 2007)

Ayrıca ghrelinin hücre proliferasyonu, prolaktin salınımı, GH, ACTH, glukagon salınımını, mide asidi sekresyonunu arttırdığı, insülin salınımını baskıladığı ve bunlar gibi birçok sistemi etkilediği gösterilmiştir (Kojima, 2005). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ghrelin uygulanmasının plazma glukozunu arttırıp, insülin seviyesini azalttığını göstermiştir. GHSR'ler pankreasın alfa hücrelerinden eksprese edilirler ve ghrelinin glukagon sekresyonuna direk olarak stimüle etmesine katkıda bulunurlar.

Ghrelinin insülini inhibe ettiği birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir ve dahası 65 dakika boyunca ghrelin uygulanmasının glikoz ile uyarılmış insülin salgılanmasını baskılamakta ve sağlıklı bireylerde glikoz toleransını bozduğu bildirilmiştir. Yapılan

bazı çalışmalarda deneysel tip 1 diyabet modellerinde ghrelinin β hücre zararından koruduğu görülmüştür (Palus, 2011). Açıl ghrelinin fizyolojik etkileri Şekil 1.5. de gösterilmektedir (Poher ve ark., 2018).



Şekil 1.5. Açıl Ghrelinin Fizyolojik Etkileri (Poher ve ark., 2018)

Yumurtalıkları çıkarılmış fareler üzerindeki çalışmalarda ghrelinin hipotalamik parçadan GnRH sekresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Aynı zamanda in vitro çalışmalar GnRH tarafından uyarılan LH sekresyonunda ghrelinin tarafından inhibe edildiğini göstermiştir. Fakat ghrelinin LH salgılanması üzerindeki etkisi bir kural değildir çünkü ghrelinin dozuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Ghrelinin erkeklerdeki LH etkisi bulunmamıştır. Bir de farelerde hücre içinde yapılan çalışmalarda ghrelinin

LH salınımına etkisi yokken laboratuvar ortamında ghrelinin LH ve FSH salınımına etkisi olduğu saptanmıştır (Aydın ve ark., 2006).

Akvaryum balıklarının ghrelini hipofiz bezi hücrelerinden LH sekresyonunu arttırmaktadır. Ghrelin doğrudan gonototropik hücreler ve GnRH üzerinde etki gösterir. Ghrelin sazanlarda ve akvaryum balıklarındaki LH seviyesini yükseltmektedir (Mikolajczyk ve ark., 2009). Ghrelin kültür balıklarında üretkenliği yükseltmek büyümeği sağlamak ve ağırlık kazandırmak için kullanılabilir. Ghrelin hormonunun endokrin etkileri tablo 1.3. de özetlenmektedir.

Tablo 1.3. Ghrelinin Endokrin Etkileri

HORMON SALINIMI	ETKİSİ
Büyüme hormonu salınımı	Artma
Adrenokortikotropik hormon salınımı	Artma
Kortizol salınımı	Artma
Prolaktin salınımı	Artma
Tiroid stimulan hormon salınımı	Azalma veya değişmeme ?
Luteinizan hormon salınımı	Azalma veya değişmeme ?
Folikül stimülan hormon salınımı	Değişmeme
İnsülin salınımı	Artma veya azalma?

Leptin üzerine etkileri: Leptin tokluk hormonu olarak bilinir. Eskiden leptinin bir tek beyaz yağ dokusunda sentez edildiği düşünülürken, sonradan yapılan çalışmalar leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, hipofiz bezi, gastrik epitelyum, , iskelet kası ve sinsisyotrofoblast gibi dokulardan da sentezlendiğini ortaya çıkarmıştır. Ghrelin ve leptin derişimleri hipotalamusta bulunan Y nöronları sayesinde feed back mekanizması

ile kontrol edilmekte bu sayede vücut ağırlığı da kontrol altında tutulmaktadır. Leptin vücut ağırlığı ve yiyecek alımının düzenlenmesinde önemlidir. Leptin salgılanması beslenme sırasında baskılanmaktadır (Hekimoğlu, 2006).

İntraserebroventriküler yoldan leptin verildiğinde, arteriyal basınçta artma, ghrelin verildiğinde ise düşme görülmüştür . Leptin sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırırken ghrelin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltır ve damarlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını azaltır (Aydın ve ark., 2006).

Obestatin üzerine etkileri: Obestatin anorektik bir peptiddir ve 2005’de bulunmuştur. Aynı gen hem ghrelin hormonunu hem obestatin kodlar. Obestatin kilo alımını baskılamaktadır. Obestatin insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz bezi gibi dokularda üretildiği görülmüştür. Mevcut araştırmalar obestatinin ghrelin ile ilişkili bir peptid olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu hormonun görevleri ise şunlardır;

- Obestatin, ghrelin hormonuna ters etki göstermektedir. Ghrelin çeşitli türlerde besin alımını uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu besin alımını inhibe etmektedir.
- Sıçanlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo artışını da durdurur.
- Etkisini hücrelerde siklik adenzin monofosfat (cAMP) miktarını yükselterek sağlar (Aydın, 2007).

1.4.6. Ghrelin Tayini

Vücut sıvılardaki veya diğer dokulardaki belirli spesifik peptidlerin değerleri yeterli ise Phoenix, Biovendor, RayBiotech, Bachem ve Eastbiopharm, Uscnlife, Cusabio, Dry, Cayman Chemical firmalarının kanda bulunan sözkonusu peptidleri ölçmek için oluşturdukları kitler ile ghrelin tayini yapılabilmektedir.

Ghrelin HPLC, ELISA veya RIA ile değerlendirilebilir (Aydın ve ark., 2006). Fakat

peptidler hücrede proteazlar tarafından çok kolay bir şekilde parçalanabildiği için plazmadaki veya dokudaki ghrelin yoğunluğunun düzgün ölçülebilmesi için EDTA içeren ve 1 ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl ilave edilmelidir. Eğer ilk başta aprotinin eklenmemişse santrifüj işleminden sonra oluşan plazmaya 10-15 µl aprotinin eklenebilir. İlave edilen bu aprotinin, proteazları inhibe edebilecek düzeydedir. Aprotinin, 6512 daltondan oluşup sığır akciğerinden üretilmektedir. Ayrıca santrifüj edildikten sonra oluşan örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl'den ilave edilmelidir. Bu sayede örnekler -20°C ile -80°C arasında bir yıl gibi bir süre boyunca stabil kalabilmektedirler (Kojima, 2005). HCl eklenmesi örneklerde presipitasyona sebep olurken bu miktardaki HCl ilavesi peptidlere üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir. Sitrata, EDTA vs.'nin ghrelin hormonu üstündeki etkilerine bakarak antikoagülanların hormon düzeyi üzerine anlamlı bir etkiye neden olmadı rapor edilmiştir (Aydın ve ark., 2006). Diğer taraftan plazma örnekleri için genelde EDTA'lı tüpler kullanılır (Kojima, 2005). Fakat EDTA'lı tüp kullanımı yanlış olabilir. Çünkü oktanoil yağ asidi ghrelin peptidine ester bağı ile bağlanmaktadır (Aydın ve ark., 2006). Bu ester bağının hangi esterazlar tarafından parçalandığı bilinmemektedir. Bir araştırma, paraoksanazın bu ester bağına etki edebileceği yönündedir. Bu çalışmayı doğru kabul ettiğimizde paraoksanaz, Ca⁺⁺ bağımlı bir enzim olduğundan ve EDTA da Ca⁺⁺ şelasyonu yaptığı için, ghrelin üzerinde çalışılırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Antikoagülan kullanılmadığı için serum örneklerinde böyle bir durum yoktur. Eğer doku üzerinde çalışılacaksa dokuyu su banyosunda 5-10 dakika kaynatarak proteazların inaktive olması sağlanmalıdır. Ölçüm sonucunda normal değerler n-oktanoilli ghrelin için 10-20 fmol/ml (32.61-65.2 pg/ml), oktanoilsiz ghrelin için 90-130 fmol/ml (300-430 pg/ml), total ghrelin (oktanoilli + oktanoilsiz) için 100-150 fmol/ml (326-489 pg/ml)'dir (Aydın, 2007).

1.4.7. Açlık ve Toklukta Ghrelin Salınımı ve Besin Alımı

Yapılan çalışmalar ile ghrelin hormonu ve analogunun GH salınımı, besin alınımı, enerji harcanımı, glukoz homeostazisi ve gastrointestinal motilite üzerine etkileri araştırılmıştır. Periferal ghrelin ya da GHRP-2 sağlıklı, zayıf, yetersiz beslenen ya da

obez kişilerde açlık hissini uyarır. İlginç bir şekilde, ghrelinin sağlıklı bireylerde intravenöz uygulanması yiyecek resimlerine yanıt olarak beynin özelleşmiş bölgelerinde nöral aktiviteyi arttırmaktadır. Endojen açlık ghrelini hipotalamus, amigdala ve prefrontal kortekste açlık düzenleyici aktivite ile ilişkilidir. Bu merkezlerin ghrelin tarafından uyarılması, fiziksel olarak uyarılmasına göre daha karışık bir mekanizmadır. Şaşırtıcı bir şekilde, anoreksiya nervozalı kadınlarda ghrelin ve beyin aktivitesi ilişkisi görülmemiştir ve bu durumu da bu bireylerde merkezi sinir sisteminde ghrelin direnci ihtimali ile açıklamışlardır (Holsen, 2014).

Ghrelin hormonunun sekresyonu merkezi veya bölgesel uyarılarla düzenlenebilir. Şu şekillerde düzenleme yapılır; mide içindeki ürünlerinin hareketi ile oluşan mekanik uyarıya bağlı olarak düzenlenebilir, sistemik dolaşımdaki ürünler aracılığıyla düzenlenebilir ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarılarla düzenlenebilir (Bilgin, 2006).

İştahı dolayısıyla yeme isteğini arttırıcı etkisi vardır. Santral veya periferik yolla farelere ghrelin hormonu verilirse mide boşaltım hızı, mide asit miktarı, mide hareketleri hızlanacaktır. Eğer gastrik ve vagal sinir afferentlerinde blokaj olursa GH salınımı ve beslenme eylemini baskılanabilir. Yemeklerden bir saat önce ve sonra ghrelin hormonu düzeyinin insanlarda ve kemirgenlerde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Aydın ve ark., 2006).

Dolaşımdaki ghrelin hormonu açlık durumunda yükselip toklukta azalır. Gün içinde en yüksek düzeye gece 2-4 saatleri arasında ulaşır. Açlık mide ghrelin ekspresyonunu arttırırken hipofiz bezi ya da hipotalamusu etkilememektedir (Kojima, 2005).

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın deneysel kısmı Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyokimya laboratuvarında yürütülmüştür.

2.1. Hayvan Materyali

Total ağırlıkları 4100-5150 g ve çatal boyu 52-61 cm arasında ve her biri 4-6 yaşında olan 6 adet dişi sazan balığı 2017 Nisan ayında Çıldır Gölü'nden temin edilmiştir. Balıkların yaş tayini sırt bölgesinden alınan sağlam bir pulun ışığa tutularak konsantrik halkaların sayılması ile yapılmıştır. Cinsel karakterini belirlemek için anüs şekline bakılmıştır (Timur, 2011). Ayrıca diseksiyondan sonrada gonadlar incelenip bireylerin dişi olduğu gözlenmiştir. Balıklarda uzunluklar 0,01 mm hassasiyetli kumpas (Stainles Hardened), ağırlıklar ise 0,01 gram hassasiyetteki elektronik tartı (Precisa, XB2200C, Şimşek Lab, Türkiye) kullanılarak belirlenmiştir.

2.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Gereçler

- Santrifüj (Helius, Germany)
- Çalkalayıcı (Heidolph promax 2020, Germany)
- Hassas terazi (Precisa, 205A SCS, Switzerland)
- pH metre (Orion, 420 A, USA)
- Spektrofotometre (Epoch, Microplate Spectrophotometer)
- Derin dondurucu (Arçelik, 2560, Türkiye)
- Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (0.5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl, Ependorf, Varipette 4710, Germany)
- Homojenizatör (Wiggen Hauser)

2.3. Doku Örneklerinin Alınması

Kan, balıkların kuyruk bölgesi kesilerek kaudal venden alınmış ve heparinli tüplere konulmuş ve aprotinin eklenmiştir. Sonra 15 dk süreyle 1200 g'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilen materyalden süpernatantlar alınarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer, kas, mide, kan ve solungaçtan doku örnekleri eksizyon sonrası serum fizyolojikten geçirilerek homojenizatör ve fosfat tamponu yardımıyla homojenatlar hazırlanmıştır.

Fosfat tamponu: 0,1 M Fosfat tampon çözeltisi (PBS) (pH 7,4): 250 ml'lik balon jojeye, bir miktar distile su konuldu. Üzerine 18,93g NaCl + 3,075g Na₂HPO₄.2H₂O+ 2,075g NaH₂PO₄.2H₂O'dan belirtilen miktarlarda hassas terazide tartılıp eklendi. Daha sonra manyetik karıştırıcıda karıştırılarak çözündürüldü ve hacmi 250 ml'ye tamamlandı. Solüsyonun pH'sı 7,4'e ayarlandı. Hazırlanan homojenatlar yaklaşık 15 dk 1200 g'de santrifüj edildi, süpernatantlar toplandı ve analiz edilinceye kadar -20°C'de muhafaza edildi.

2.4. Ghrelin Hormonu Düzeylerinin Analizi

Deneyde balık açıl ghrelin tespiti için ELİSA (A-GHR, Cat No: MBS034979) kiti kullanılmıştır. Bütün reaktifler 2-8 °C de stoklanmıştır. Bu kitin performansı aşağıda belirtildiği gibidir.

- Duyarlılık: Bu kitin duyarlılığı 5.0 pg/ml dir
- Algılama aralığı: Bu kitin algılama aralığı 31.2pg/ml- 1000 pg/ml
- Spesifiklik: Bu analit ve analoglar arasında reaktivite veya engel gözlenmemiştir.
- Üretilbilirlik: Hem test içi hem de testler arası CV (coefficient variance) 15% den azdır.

Bütün çözeltiler deneye başlamadan 30 dk önce oda sıcaklığına (18-25 °C) alınarak çözülmeye bırakıldı. Standart, numune ve kontrol kuyucuklar oluşturuldu. Her bir standarda standart solüsyonundan 50 µl ilave edildi, her bir numune kuyucuğuna 50 µl numune, kontrol kuyucuğuna 50 µl seyreltici eklendi. 100 µl heparin her bir kuyucuğa eklendi ve kapatma kapağı kapatılıp inkübasyon için 37°C’de 60 dk bekletildi. Bekleme süresinin ardından plaklar 4 kez yıkandı. Yıkama işleminde kuyucuğun içindeki inkübasyon karışımı uygun boş bir kaba döküldü. Pipet kullanılarak her kuyucuk yıkama solüsyonu ile dolduruldu, 1 dk beklendikten sonra tabaka ters çevrilip sarsılarak suyunun bir bölümünün uzaklaştırılmasının ardından kalan suyun kuruması için kağıt havlu üzerine koyuldu. Bu işlem dört kez tekrarlandı. Ardından her kuyucuğa arka arkaya 50µl kromojen A ve B solüsyonları eklendi. Hafif çalkalanarak 37°C de 15 dk boyunca inkübasyona koyuldu (Bu işlem sırasında ışıktan korunmasına dikkat edildi). Geçen 15 dk nın ardından her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklendi. Kuyucukların renginde maviden sarıya dönüş gözlemlendi. Stop solüsyonu eklendikten 15 dk sonra 450 nm’ deki optik dansite belirlendi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Balıklardan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri (SPSS 20.0 for Windows, IBM) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılıkların olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile saptandı. İstatistiksel olarak farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacı ile de çoklu karşılaştırma *post hoc* analiz testlerinden biri olan Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ($X \pm SD$) olarak gösterildi.

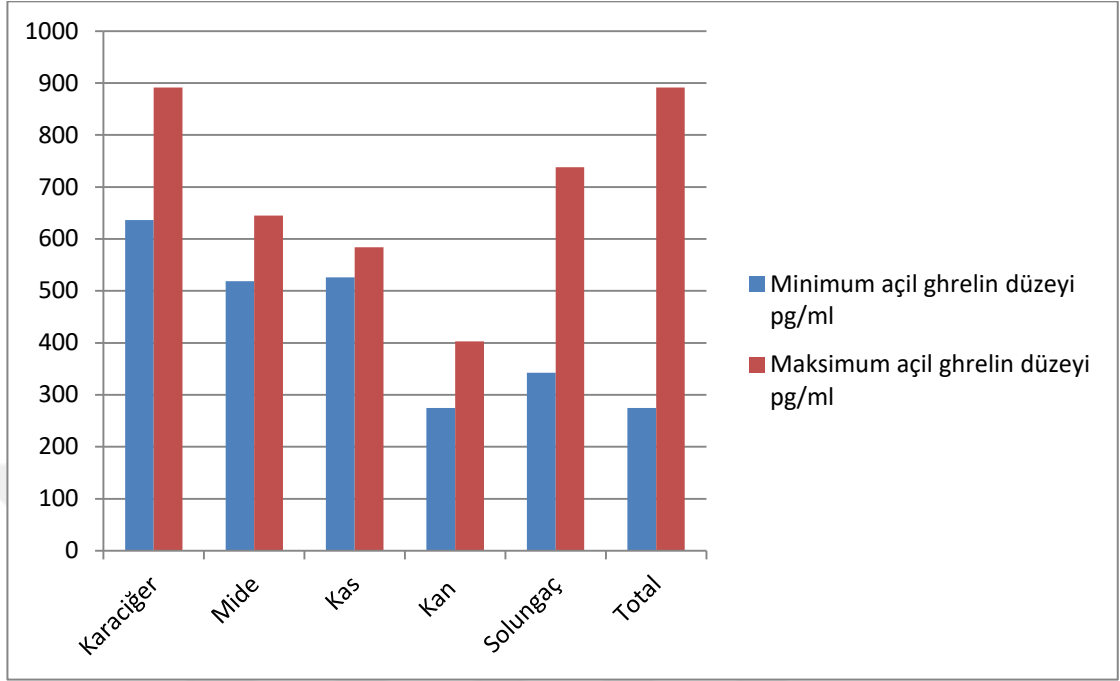
3. BULGULAR

Balıklardan alınan karaciğer, mide, kan, kas ve solungaçlardaki ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla balıklardan alınan dokular fonksiyonlarına göre kendi aralarında gruplandırılmıştır. Test sonucunda ortaya çıkan ortalamalar ve standart sapmalar tablo 3.1. deki gibidir.

Tablo 3.1. Açıl Ghrelin Düzeylerinin Dokulara Göre Değişimi

	N	X(pg/ml)	Standart sapma
Karaciğer	6	789,8688	88,42
Mide	6	565,9356	45,97
Kas	5	558,3184	20,78
Kan	6	331,2561	49,21758
Solungaç	6	588,0602	145,65959

Elde edilen verilere göre açıl ghrelin düzeyinin en yüksek olduğu doku 789.87 pg/ml'lik düzeyle karaciğer olmaktadır. Ondan sonra ise sırayla solungaç 588.06 pg/ml, mide 565.94 pg/ml, kas 558.32pg/ml ve en düşük düzey ile kan 331.26 pg/ml'dir. Şekil 3.1. de aynı doku türü içinde hesaplanan ghrelin değerlerinin maksimumu ve minimumu görülmektedir.



Şekil 3.1. Ghrelin düzeyinin aynı doku türleri içinde maksimum ve minimum değerleri

Dokular arası çoklu karşılaştırmanın yapılp farklılığın hangi doku grubundan kaynaklandığını tespit etmek için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi kullanılmıştır. Test sonucuna göre anlamlı farklar Tablo 3.2. de ki gibidir.

Tablo 3.2. Ghrelin düzeyi açısından gruplarda tespit edilen ortalamalar arası anlamlı farklılıklar

(I-J) Ortalama			
(I) Grup	(J) Grup	Farkı (pg/ml)	P
Kan	Solungaç	-256,80417	0.000
Kan	Kas	-227,06229	0,001
Karaciğer	Solungaç	201,80857	0,003
Karaciğer	Mide	223,93323	0,001
Kas	Kan	227,06229	0,001
Karaciğer	Kas	231,55044	0,001
Mide	Kan	234,6795	0,001
Karaciğer	Kan	458,61273	0.000

Bulgulara göre anlamlı farklılığın en fazla karaciğer dokusu ghrelin düzeyleri ile kan dokusunun ghrelin düzeylerinin ortalamaları arasında olduğu ve karaciğer ghrelin düzeylerinin ortalamasının kan ortalamasından 458,61 pg/ml daha fazla olduğu saptanmıştır. Grupların ortalamaları arası anlamlı en düşük değerin ise karaciğer dokusu ghrelin düzeylerinin ortalaması ile solungaç dokusu ghrelin düzeylerinin ortalaması arasında olduğu ve değerinin 201,81 pg/ml olduğu tespit edilmiş olup kas, mide ve solungaç dokuları aralarında ise %95 güven aralığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Ghrelin düzeylerinin ortalamaları ise büyükten küçüğe doğru Karaciğer> solungaç> mide> kas> kan şeklinde ölçülmüştür.



4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada altı adet sazan balığının karaciğer, kan, mide, solungaç, kas dokularının açıl ghrelin düzeyi hesaplanmıştır. Farklı dokular arasında % 95 ($\alpha < 0.05$) güven aralığında açıl ghrelin düzeyi değişimi tespit edilmiştir. Kas, mide, solungaç dokularının kendi aralarındaki konsantrasyon farklılıkları anlamlı bulunmazken kan ve karaciğer dokularının farklılıkları hem birbirleriyle hem de kas, mide ve solungaçla anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

İncelenen dokular kendi aralarında karşılaştırıldığında en fazla ghrelin hormon düzeyinin ortalama 789.87 pg/ml ile karaciğerde olduğu ve bunu 588.06 pg/ml ortalama ile solungaç dokusunun takip ettiği saptanmıştır. İncelenen dokular içinde karaciğer ile arasında ghrelin düzeyi bakımından en fazla fark olan doku 458.61 pg/ml farkla kan olurken kanın ortalama değerinin 331.26 pg/ml olduğu tespit edilmiştir. Solungaçtan sonra en fazla ghrelin hormon düzeyine mide de rastlanmış olup, bunun da ortalama değeri 565.94 olarak tespit edilmiştir. Mide ile kas dokusu arasındaki konsantrasyon farkı ise incelenen tüm dokular arasındaki en az fark düzeyini işaret ediyor, değeri ise 7.62 pg/ml dir. Tüm değerler göz önüne alındığında yoğunluk farklarına göre üç ayrı gruba ayrılabilir. İlk grupta en düşük yoğunluk düzeyiyle (331.26 pg/ml) kan bulunur. Orta grupta ghrelin hormon yoğunluğu birbirine yakın olan kas, mide, solungaç (558.32, 565.94, 588.06) bulunur ki bu değerler öngörülen güven aralığında kendi arasında anlamlı değildir. Son grubu ise 789.87 pg/ml ile en yüksek düzeye sahip karaciğer dokularının ortalama değerleri oluşturur. Yani önceki çalışmalarında tespit ettiği gibi ghrelin hormonu canlı vücudunun çeşitli dokularında mevcutken düzeyi dokunun türüne ve işlevine göre farklılıklar gösterebilmektedir (Aydın, 2007).

Araştırma sonucundan elde edilen bilgiye göre en fazla ghrelin hormon yoğunluğu 789,87 pg/ml ile karaciğerde olduğu saptanmış olduğu belirtilmişti, bu durum literatür verileri ile kıyaslandığında belirgin bir fark göze çarpmıştır (Aydın, 2007; Dayangaç, 2006). Önceden yapılmış çalışmalar incelendiğinde en fazla ghrelin hormon konsantrasyonunun midede olduğu belirtilmiş olup bazı araştırmalar gastrektomi yapılan sıçanlarda ghrelin peptit yoğunluğunun % 65 düzeyinde azaldığını (Dayangaç,

2006) söylerken, farklı araştırmalar bu oranın % 80 lere ulaştığını belirtmiştir (Aydın, 2006). Ghrelinin sıçanların farklı dokularındaki konsantrasyon düzeyini inceleyen şahin ve ark. (2009) da açıl ghrelinin düzeyinin standart sıçan yemi ile beslenenlerde midenin fundusundan ileum a doğru azaldığı ve karaciğer parankiminin mide fundusuna yakın düzeyde ghrelinin içerdiği ve bu düzeyin fundusun distalindeki dokulardan daha fazla olduğu tespit edilmiş. Kas dokusunun içerdiği ghrelinin düzeyi ise jejenuma yakın bulunmuş olup serum ghrelinin düzeyinin ise tüm bu dokulardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (şahin, 2009). Bu durum çalışmamızda incelediğimiz karaciğer dokusunun ghrelinin konsantrasyonunun fazla olması ile paralellik göstermektedir. Fakat kan için bu söz konusu değildir.

Mevcut çalışmada dikkate alınması gereken önemli bir ayrıntı da ghrelinin düzeyi midenin fundusunda fazla miktarda iken pilora ve hatta daha aşağılara yani ince bağırsak ve kalın bağırsağa doğru belirgin azalma kaydediliyor olmasıdır (Aydın ve ark., 2006). Göz önüne alınması gereken önemli nokta sazan balığında mide olarak kabul gören yapı yemek borusunun doğrudan bağırsağa bağlanmış halidir. Yani sazan balıklarında mide sindirim sisteminde belirgin bir sınırla ayrı olarak bulunmamaktadır. Bu yüzden elde edilen karaciğer ve mide arasındaki konsantrasyon farkının sazan balığını diğer canlı türlerinden ayıran anatomik farklılığından kaynaklanabileceği düşünölmektedir.

Sazan balığında hepatopankreatik dokunun çeşitli işlevleri bulunmaktadır. Bu işlevlerden olan proteaz, lipaz ve amilaz enzimlerinin salgılanması sindirim işleminin efektif bir şekilde yerine getirilebilmesi için önemlidir. Ayrıca endokrin kısmı ise insölin salınımında görevlidir (Timur, 2011). Göröldüğu gibi karaciğer parankimi hem besinlerin sindirilmesi hem de kullanılabilmesi için kritiktir yani hem GH düzeyinde hem insölin düzeyinde hem de ghrelinin hormon düzeyinde önemli işlevlere sahiptir. Pankreasın α ve β hücrelerinde hem diğer hormonlar hemde ghrelinin bulunurken ϵ hücrelerinde yalnızca ghrelinin hormonunun bulunduğu tespit edilmiştir (Aydın ve ark., 2006). Hamsterler üzerinde yapılan bir çalışmada ghrelinin enjekte edilmiş ve bu durum sonucunda yiyecek bulma, gıda alımı ve depolama durumlarının arttığı gözlenmiştir (Aydın ve ark., 2006). Bu durumun sindirim ve depolamada görev alan karaciğeri

etkilemesi kaçınılmaz olacaktır. Eldeki mevcut veriler, daha önce yapılan çalışmalar ve araştırılan dokular göz önüne alındığında karaciğer ghrelin konsantrasyon düzeyinin diğerlerinden yüksek olması beklenebilir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar dolaşımdaki ghrelinin açlık durumunda yükselip tokluk durumunda azaldığını bildirmektedir (Aydın ve ark., 2006). Yani tespit edilen kan ghrelin düzeyi üzerinde balığın açlık, tokluk durumu etkilidir. En iyi yem alımının ise 16-25 °C (özellikle 23-24 °C) de olduğu belirtilmiştir (Anonim, 2008). Deney için kullanılan balık materyali nisan ayında Çıldır gölünden temin edilmiş olup Orman ve Su İşleri Bakanlığı Meteoroloji genel müdürlüğünün 1961-2016 yıllarını kapsayan istatistiki verilerine göre Ardahan ilinde hava sıcaklığı ortalaması nisan ayı için 4.6 °C, ortalama en yüksek sıcaklık ise 10.7 °C dir (MGM, 2018). Bu hava sıcaklık değerleri baz alındığında balıkların etkin beslenebilmesi için gerekli su sıcaklığı da yetersizdir. Buna ek olarak balıkların temini laboratuvara taşınması ve kan örneklerinin alınmasına kadar geçen süreçte balıklarda açlık durumunda artma olabilir. Yani tüm bu veriler dikkate alındığında hesaplanan açıl ghrelin değerlerinin, optimum şartlardaki değerlerden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada açıl ghrelin düzeyi tespit edilmiş olup desaçıl ghrelin düzeyi dikkate alınmamıştır. Literatür verilerine bakıldığında ise sirkülasyondaki desaçıl ghrelinin açıl formundan daha fazla olduğu, toplam ghrelinin %80-90 lık kısmını desaçile ghrelin oluşturduğu görülmektedir (Aydın, 2007).

Sonuç olarak sazan balıklarının kan, kas, mide, solungaç ve karaciğer dokularının ghrelin düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıkların o dokuların fizyolojisi ve balıkta yerine getirdiği işlevden kaynaklandığı düşünülmektedir. Konu hakkında kapsamlı bilgi edinilebilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

5. KAYNAKÇA

- Alagöz, S. (2005). Seyhan Baraj Gölü Balık Faunasının Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Anonim. (2008). Sazan. Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara.
- Anonim. (2017). Ardahan İli 2016 Yılı Çevre Durum Raporu. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Ardahan.
- Artüz, L. (2005). Türkiye Tatlısu Balıkları Fihristi. Büke Kitapları, İstanbul.
- Aydın, S. (2007). Ghrelin Hormonunun Keşfi Araştırmaları ve Klinik Uygulamalar. Türk Biyokimya Dergisi, 76-89.
- Aydın, S., Özkan, Y., Caylak, E., Aydın, S. (2006). Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları. Türk Klinikleri, 272-283.
- Başçınar, N., Düzgüneş, E., Mısır, S., Polat, H., Zengin, B. (2009). Growth and flesh yield of the swan mussel [*Anodonta cygnea* (Linnaeus, 1758)](*Bivalvia*, *Unionidae*) in Lake Çıldır (Kars, Turkey). Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences 9, 127-132.
- Bat, L., Erdem, Y., Tırıl, S. (2008). Balık Sistematığı. Nobel, Ankara.
- Bıçer, M. T. (2017). Gökkuşluğu Alabalığı'nda Apelin, Ghrelin ve Leptin Peptitlerinin Elisa Yöntemiyle Araştırılması . Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Bilgin, H. M. (2006). Ghrelin Gündemdeki Hormon Dicle Tıp Dergisi. Dicle Tıp Dergisi , 268-272.
- Broglio, F. A. (2001). Ghrelin a Natural GH Secretagogue Produced by The Stomach Induces Hyperglycemia and Reduces İnsulin Secretion in Humans. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 5083.
- Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, G., Papotti, M., et al. (2004). Non-Acylated Ghrelin Counteracts The Metabolic but Not The Neuroendocrine Response to Acylated Ghrelin in Humans. Clinical Endocrinology Metabolism, 3062-3065.
- Caminos, J. E. (2005). The Endogenous Growth Hormone Secretagogue (Ghrelin) is Synthesized and Secreted by Chondrocytes. Endocrinology, 1285-1292.
- Çiçek, T. (2015). Lokal ve Sistemik Ghrelin Uygulamasının Yanık Yara İyileşmesi

Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya.

- Çimen, S. (2014). Parsiyel Üreteral Obstrüksiyon Oluşturulmuş Ratlarda Ghrelin'in Böbrek Dokusu Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya.
- Date, Y. M. (2000). Central Effects of a Novel Acylated Peptide Ghrelin on Growth Hormone Release in Rats . Biochemical and Biophysical Research Communications, 477-480.
- Dayangaç, A. (2006). Ghrelin Hormonu ve Biyolojik Aktiviteleri. Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Elazığ.
- Fernández, R. F., Sempere, T. M., Aguilar, E., Pinilla, L. (2004). Ghrelin Effects on Gonadotropin Secretion in Male and Female Rat. Neuroscience Letters, 103-107.
- Geldiay, R., Balık, S. (2007). Türkiye Tatlısu Balıkları. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları, İzmir.
- Gnanapavan, S. K. (2002). The Tissue Distribution of The mRNA of Ghrelin and Subtypes of Its Receptor GHS-R in Humans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2988-2991.
- Gündoğan, M. (2012). Sleeve Gastrektomi Rezeksiyon Materyalleride Histopatolojik Bulgular ile Ghrelin Ekspresyonu İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli.
- Hekimoğlu, A. (2006). Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. Dicle Tıp Dergisi, 33(4).
- Holsen, L. M. (2014). Abnormal Relationships Between The Neural Response to High and Low Calorie Foods and Endogenous Acylated Ghrelin in Women With Active and Weight Recovered Anorexia Nervosa. Psychiatry Research Neuroimaging, 94-103.
- Horvath, T. L. (2001). Ghrelin and The Regulation of Energy Balance Hypothalamic Perspective . Endocrinology, 4163-4169.
- Hosoda, H. K. (2000). Ghrelin and Des-acyl Ghrelin Two Major Forms of Rat Ghrelin Peptide in Gastrointestinal Tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications, 909-913.
- <https://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=ARDAHAN> (29.03.2018).

- Jiang, J., Feng, L., Tang, L., Liu, Y., Jiang, W., Zhou, X. (2015). Growth Rate, Body Composition, Digestive Enzymes and Transaminase Activities, and Plasma Ammonia Concentration of Different Weight Jian Carp. *Animal Nutrition*, 1(4), 373-377
- Kocataş, A. (2003). Ekoloji Çevre Biyolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
- Koday, Z. (2001). Çıldır Gölü'nde Balıkçılık. *Türk Coğrafya Dergisi*, 171-182.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762), 656.
- Kojima M, K. K. (2005). Ghrelin Structure and Function. *Physiological Reviews*, 495-522.
- Korkmaz, Ş. (2004). Sazan Yetiştiriciliği. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Su Ürünleri, Ankara.
- McKee, K., Tan, C., Palyha, O., Liu, J., Feighn, S., Hreniuk, D., et al. (1997). Cloning and Characterization of Two Human G Protein-Coupled Receptor Genes (GPR38 and GPR39) Related to The Growth Hormone Secretagogue and Neurotensin Receptors. *Genomics*, 426-434.
- Mikolajczyk, M. S., Socha, M., Szczerbik, P., Epler, P. (2009). The Effects of Ghrelin on The in Vitro Spontaneous and sGnRH-A Stimulated Luteinizing Hormone (LH) Release from The Pituitary Cells of Common Carp (*Cyprinus carpio* L.). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A Molecular Integrative Physiology*, 386-390.
- Miller, D. W. (2005). Immunohistochemical Evidence for an Endocrine/Paracrine Role for Ghrelin in the Reproductive Tissues of Sheep. *Reproductive Biology and Endocrinology*.
- Mitchell, S. E., Nogueiras, R., Rance, K., Rayner, D. V., Wood, S., Dieguez, C., et al. (2006). Circulating Hormones And Hypothalamic Energy Balance: Regulatory Gene Expression In The Lou/C and Wistar Rats. *Endocrinology*, 571-579.
- Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K., et al. (2000). Kidney Produces A Novel Acylated Peptide, Ghrelin. *FEBS letters*, 213-216.
- Orbetzova, M. (2012). Appetite Regulatory Peptides and Insulin Resistance. *Insulin Resistance*. InTech.
- Özyurt, C., Avşar, D. (2001). Seyhan Baraj Gölü Sazan (*Cyprinus carpio* Linnaeus 1758)ların Bazı Biyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi. *Ege Üniveristesi Su Ürünleri Dergisi*, 333-342.

- Palus, S. S. (2011). Ghrelin and Its Analogues Bim-28131 and Bim-28125 Improve Body Weight and Regulate The Expression of Murf-1 and Mafbx in a Rat Heart Failure Model. Plos One.
- Poher, A. L., Tschöp, M. H., Müllera, T. D. (2018). Ghrelin Regulation of Glucose Metabolism . Peptides, 236-242.
- Sakurai, T. A. (1998). Orexins and Orexin Receptors a Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein Coupled Receptors That Regulate Feeding Behavior. Cell, 573-585.
- Şahin, İ. (2009). Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Ghrelinin Organ Dağılım Haritalarıyla Birlikte Serum Ghrelin Paraoksonaz ve Arilesteraz Düzetlerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Takaya, K. A. (2000). Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 4908-4911.
- Timur, M. (2011). Sazan Balığı Üretim Tekniği. İstanbul Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, İstanbul.
- Turan, D., Doğan, E., Kottelat, M. (2013). Two New Species of Squalius, S. Adanaensis and S. Seyhanensis (*Teleostei, Cyprinidae*), from The Seyhan River in Turkey. Zootaxa, 308-324.
- Unniappan, S., Peter, R. E. (2004). In Vitro and in Vivo Effects of Ghrelin on Luteinizing Hormone and Growth Hormone Release in Goldfish. American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology.
- Unniappan, S., Peter, R. E. (2005). Structure Distribution and Physiological Functions of Ghrelin in Fish. Comparative Biochemistry and Physiology , 369-408.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., et al. (2001). Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans.
- Yang, J., Brown, M. S., Liang, G., Grishin, N. V., Goldstein, J. L. (2008). Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. Cell, 387-396.
- Yerli, S. (2005). Çıldır Gölü Stok Tayini. Yunus Araştırma Bülteni.
- Yılmaz, S., Yazıcıoğlu, O., Polat, N. (2012). Bafra Balık Göllerindeki Sazanın Yaş ve Büyüme Özellikleri. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, 1-12.
- Zengin, M., Yerli, S., Dağtekin, M., Akpınar, İ. (2012). Çıldır Gölü Balıkçılığında Son Yirmi Yılda Meydana Gelen Değişimler. Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 10-24.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Uğur KARABAĞ
Doğum Yeri : Ardahan
Doğum Tarihi : 14.05.1986
İletişim (e-posta) : ugurkarabag75@gmail.com
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Ardahan Anadolu Lisesi-

Lisans : Fırat Üniversitesi-Biyoloji Bölümü-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Ardahan Final Özel Eğitim Kurumu, 2016- hâlen.