

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GHRELİN ve
LEPTİN HORMONLARININ SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

Cafer ÖZTÜRK

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Emine ATAKİŞİ

2018-KARS

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GHRELİN ve
LEPTİN HORMONLARININ SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

Cafer ÖZTÜRK

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Emine ATAKİŞİ

2018-KARS

I

TC

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Cafer ÖZTÜRK tarafından hazırlanmış olan 'TAVŞANLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GHRELİN VE LEPTİN HORMONLARININ SALINIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ' adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 / 09 / 2018

Adı Soyadı:

Başkan: Prof. Dr. Emine ATAKİŞİ

Üye: Doç. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR

Üye: Doç. Dr. Metin ÖĞÜN

İmza:



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.....
/..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Obez kişilerde zayıf kişilere göre Ghrelin düzeyleri düşüktür. Diyete bağlı kilo kaybı dolaşımdaki ghrelin düzeylerini artırır. Ghrelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün büyük olasılıkla insülin düzenlemesi sonucu olduğu, yağ kütlesi veya yağ dağılımı ile değişmediği gösterilmiştir. Obezite hormonu ghrelin düzeylerinin azalmasıyla karakterizedir. Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve D vitamini reseptörü bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Vitamin D seviyesi yüksek olursa, leptin hormonu sayesinde daha az yemek yeneceği için obezite riski minimuma inecektir. Vitamin D reseptörleri yaklaşık olarak 40 dokuda vardır. Yağda çözünen vitamin D'nin en önemli etkisi kemik minerilizasyonu fosfor ve kalsiyum metabolizması üzerinedir. Yeteri kadar D vitaminine sahip olan bir vücut beyine doydum mesajını veren leptin hormonunu gönderir. Bu bağlamda düşük D vitamini daha az leptin ve daha fazla açlık hissi demektir. D vitamini doğal gıdalarda oldukça az bulunur. Hem D2 hem de D3'ün gıdalara takviye edilebilmesi mümkün olmakla beraber birçok ülkede yeterli takviye sağlanamamaktadır. Bu durumda, güneş ışığı ile deride gerçekleşen sentez, D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır. Cilt rengi, derinin güneşe maruz kaldığı süre, enlem, mevsim, gün içindeki saat, hava durumu, hava kirliliği, güneş kremi kullanımı, giyim tarzı ve yaşlanma gibi faktörler D vitamini sentezini etkilemektedir. Yeterli güneşe maruziyet durumunda dahi, yaşlılarda, deride D vitamini sentezinin gençlere oranla %75 daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı D vitamini eksikliğinin leptin ve ghrelin hormonlarının düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, sabırla tezimi okuyan, bıkmadan bana doğruları gösteren, bilgi ve deneyimlerini bize aktarmak için çabalayan, saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Emine ATAKIŞI' ye, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kürsü hocalarım Prof. Dr. Şaban MARAŞLI, Doç. Dr. Metin ÖĞÜN, Dr. Öğretim Görevlisi Oğuz MERHAN' a, maddi ve manevi desteklerini gördüğüm babama ve özellikle bana destek olan fedakâr anneme, beni

III

sabırla bekleyen eşime ve biricik kızım DİLARA FERAY ÖZTÜRK' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
ŞEKİL VE GRAFİKLER LİSTESİ	IX
1.GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1.Ghrelin Hakkında Genel Bilgiler	1
1.1.1.Yapı ve Dokulardaki Dağılımı	3
1.1.2. Başlıca Etkileri	6
1.1.2.1.Fizyolojik Etkileri	6
1.1.2.2.İştah Üzerine Etkisi	6
1.1.2.3.Uyku Üzerine Etkisi.....	7
1.1.2.4.Büyüme Hormonu Salınımına Etkisi	8
1.1.2.5.Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	8
1.1.2.6.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi.....	9
1.1.2.7.Yağ Dokusu Üzerine Etkileri	9
1.1.2.8.Barsak Sistemine Etkisi.....	10
1.1.2.9.Kemik ve Diş Dokusuna Etkisi	10
1.1.2.10.Leptin Salımına Etkisi	10
1.1.2.11.Obestatin Salınımı Etkisi	11
1.1.2.12.Diğer Endokrin Etkileri.....	11
1.2.Leptin Hakkında Genel Bilgiler	12
1.2.1.Yapısı	12
1.2.2.Genel Metabolik Etkileri.....	13
1.2.3.Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi	15
1.2.4. Leptin ve Ghrelin	16
1.3. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler	17
1.3.1.Vitamin D Kaynakları	18

1.3.2. Biyolojik Etkileri.....	19
1.3.3. Eksikliği	20
1.3.4. Vitamin D ve Ghrelin.....	21
1.3.5. Vitamin D ve Leptin.....	21
2. MATERYAL ve METOT.....	23
2.1. Gruplar	23
2.2. Biyokimyasal Analizler.....	23
2.3. İstatistiksel Analizler.....	26
3. BULGULAR.....	27
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	28
5. KAYNAKLAR	33
6. ÖZGEÇMİŞ.....	46

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

aGAH	Açillenmiş Ghrelin
AGRP	Agouti-related peptid
dGAH	Desaçile ghrelin
GAH	Ghrelin Appetite Hormon
GH	Büyüme hormonu
GHRP-6	Büyüme hormonu salıcı peptid-6
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHRH-R	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GHS	Büyüme hormonu salgılatıcı
GHS-R	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü
mRNA	Mesajcı RNA
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UVB	Ultraviyole B Işınları
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
PTH	Paratirod Hormonu
ALP:	Alkalen Fosfataz

ÖZET

TAVŞANLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GHRELİN ve LEPTİN HORMONLARININ SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ

D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak kabul edilmektedir. Yeteri kadar D vitaminine sahip olan bir vücut beyine doygunluk hissi veren leptin hormonunu gönderir. Bu nedenle düşük D vitamini daha az leptin ve daha fazla açlık hissi demektir. Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve D vitamini reseptörü bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Bu çalışmanın amacı D vitamini eksikliği oluşturulmuş tavşanlarda leptin ve ghrelin hormonlarının düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışma 16 adet Yeni Zelanda cinsi tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. 15 günlük adaptasyon dönemini izleyerek her birinde 8'er tavşan olacak şekilde oluşturulan gruplara yem ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Grup I'deki tavşanlar normal pellet tavşan yemi ile grup II'deki tavşanlar D vitamini ilave edilmemiş pellet yem ile 24 hafta süresince beslendi.

Serum leptin, ghrelin ve D vitamini düzeyleri ticari kit kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi. Serum D vitamini düzeyi D vitamini eksik olan grupta, diğer gruba göre önemli derecede düşük ($p<0.005$) tespit edildi. Serum ghrelin ve leptin düzeyleri de D vitamini eksik grupta diğer gruba göre önemli derecede düşük ($p<0.05$) bulundu.

Sonuç olarak tavşanlarda D vitamini eksikliği oluşturmak için D vitamini ilave edilmemiş tavşan yemi ile en az 6 ay beslemenin gerektiği, tavşanlarda D vitamini eksikliğinin lipid metabolizması, enerji dengesi, besin alımı ve iştah mekanizmalarıyla ilgili leptin ve ghrelin hormonlarının düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, Ghrelin, Leptin, Tavşan.

ABSTRACT

**THE EFFECT of VITAMINE D DEFICIENCY on the RELEASE of
GHRELIN and LEPTIN HORMONE in RABBITS**

Vitamin D differently from other vitamins is synthesized in the body and is therefore regarded as a hormone. A body that has vitamin D up to its merit sends a leptin hormone that gives the brain a feeling of satiety. In this context, low vitamin D means less leptin and more hunger. Fat cells are endocrinologically active cells and contain vitamin D receptor. Thus, fat tissue is among the target tissues for active vitamin D. The aim of this study is to investigate the effect of leptin and ghrelin hormone levels in rabbits with deficient D vitamins.

The study was carried out on 16 New Zealand rabbits. Following the 15-day adaptation period, feed and drinking water were given as *ad libitum* to the groups formed as 8 rabbits each. Group I rabbits were fed with normal pellet feed and group II rabbits for 24 weeks with D vitamin deficient.

Serum leptin, ghrelin and vitamin D levels were determined by ELISA with commercial kits. Serum D vitamin level was significantly lower ($p < 0.005$) in the group lacking vitamin D than the other group. Serum ghrelin and leptin levels were significantly lower ($p < 0.05$) in the D group than in the other group.

In rabbits, it was determined that D vitamins should be fed for at least 6 months with feed added to form vitamin D deficiency, rabbit D vitamin deficiency lowered levels of lipid metabolism and energy balance, leptin and ghrelin hormones related to nutrient intake appetite mechanisms.

Key words: Vitamine D Deficiency, Ghrelin, Leptin, Rabbit

ŞEKİL ve GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil:1.GHS ve Ghrelinin Hücre İçi Sinyal İletisi.....	2
Şekil 2. Ghrelin Reseptörü	3
Şekil 3. Açillenmiş Ghrelinin İnsan ve Rattaki Aminoasit Dizilimi	4
Şekil 4.Ghrelin Sentezi.....	5
Şekil 5.Ghrelinin Organizmadaki Başlıca Etkileri	7
Grafik1 Serum Leptin Düzeyinin Ölçülmesi	24
Grafik2 Serum Ghrelin Düzeyinin Ölçülmesi	25
Grafik3 Serum Vitamin D Düzeyinin Ölçülmesi	26



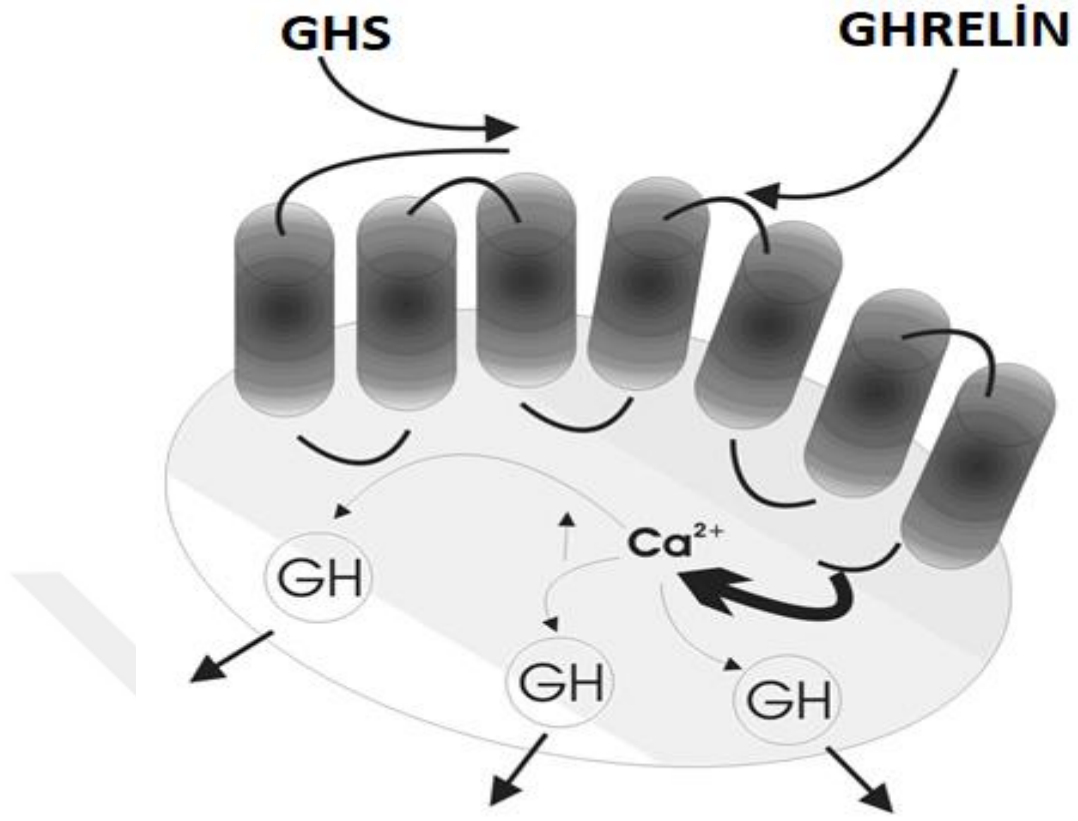
1.GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1.Ghrelın Hakkında Genel Bilgiler

Wren ve ark. (2000) tarafından ilk kez iştah hormonu (appetite hormone) olarak adlandırılan Ghrelın, 1999 yılında Japon bilim adamı Kojima ve ark. (1999) tarafından fare midesinde keşfedilmiştir. Ghrelın keşfedilmeden önce Davis ve ark. (1954) tarafından midede X/A benzeri hücreler keşfedilmiştir. Bu hücrelerdeki granüllerin ne yaptığı belirlenememiştir. 1976 yılında Bowers ve ark.(1980) tarafından *in vitro* şartlarda metenkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu bulunmuştur. Bu madde büyüme hormonu salınımına neden olduğundan ‘Growth Hormone Secretary’ (GHS) diye adlandırılmıştır. GHS hipofizi direkt olarak etkilemektedir (Kojima ve ark. 2005). Büyüme faktörü salıcı peptid-6 (GHRP-6) 1984’te bulunmuştur. GHRP-6’nın aktif olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Smith ve ark. 1993). Bu ve diğeri non-peptid maddelerin vücuda verildiğinde büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdıkları görülmüş, etki mekanizmaları araştırılmış ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)’un hipofiz bezini uyatarak GH salınımını arttırdığı kanıtlanmıştır (Korbonits ve ark. 2004).

28 aminoasitten oluşan bu hormon ilk olarak midenin fundus kısmında bulunmakla birlikte günümüzde birçok dokudan izole edilmektedir (Kojima ve ark. 1999). Hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, ince barsak, tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğeri, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde sentezlendiği bildirilmektedir (Aydın ve ark. 2006).

Ancak son zamanlarda iştah arttırıcı etkileri ve vücut ağırlığı üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir (Aydın ve ark. 2007).



Şekil 1. GHS ve Ghrelinin Hücre İçi Sinyal İletisi (İyidoğan, 2007).

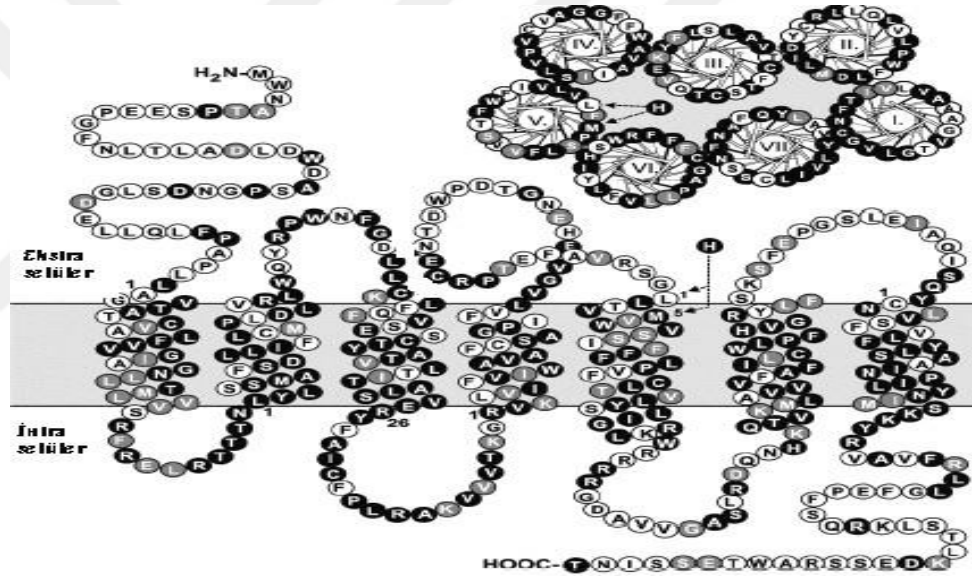
Ghrelin keşfedilmeden önce 1996 yılında reseptörü (GHS-R) keşfedilerek G protein ailesine ait olduğu belirlenmiştir. Bu reseptörün bulunmasından sonra endojen ligandı olan ghrelin bulunmuştur (McKee ve ark.1997).

Ghrelinin yarılanma süresi 15-20 dakikadır. N-terminal ucundaki 3. aminoaside'e bir yağ asidi bağlanarak aktif (açillenmiş ghrelin=aGAH) hale gelir. Yağ asidi bağlanmamış ghrelin (desaçile ghrelin=dGAH) ise aktif değildir. Kan dolaşımındaki ghrelinin %80-90'ı aktif değildir. Vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri ghrelinin açillenmesinde kullanılmaktadır (Kaiya ve ark. 2007). Ghrelin midenin oksintik mukozasındaki endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir (Date ve ark. 2000).

Ghrelin mRNA düzeyi en fazla mide fundusunda bulunmuş olup, bunu sırasıyla jejunum, duodenum, mide antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem,

safr kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, b6brek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallop t6pleri, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalp atriumu, tiroid, miyokardiyum ve deri izlemektedir (Gnanapvan ve ark. 2002).

Ghrelin ismi Hint-Avrupa dillerinde b6y6me anlamına gelen 'grow' ve salgılama anlamında kullanılan 'relin' kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Keşfinden bu yana Ghr, G-HH, Ghrl gibi bir çok kısaltma kullanılmıştır. Daha sonra bu kısaltma karışıklığı 'Ghrelin Appetite Hormone' kelimelerinin baş harfleri olan GAH kısaltmasının kullanılmasına karar verilerek 6z6lm6řt6r.

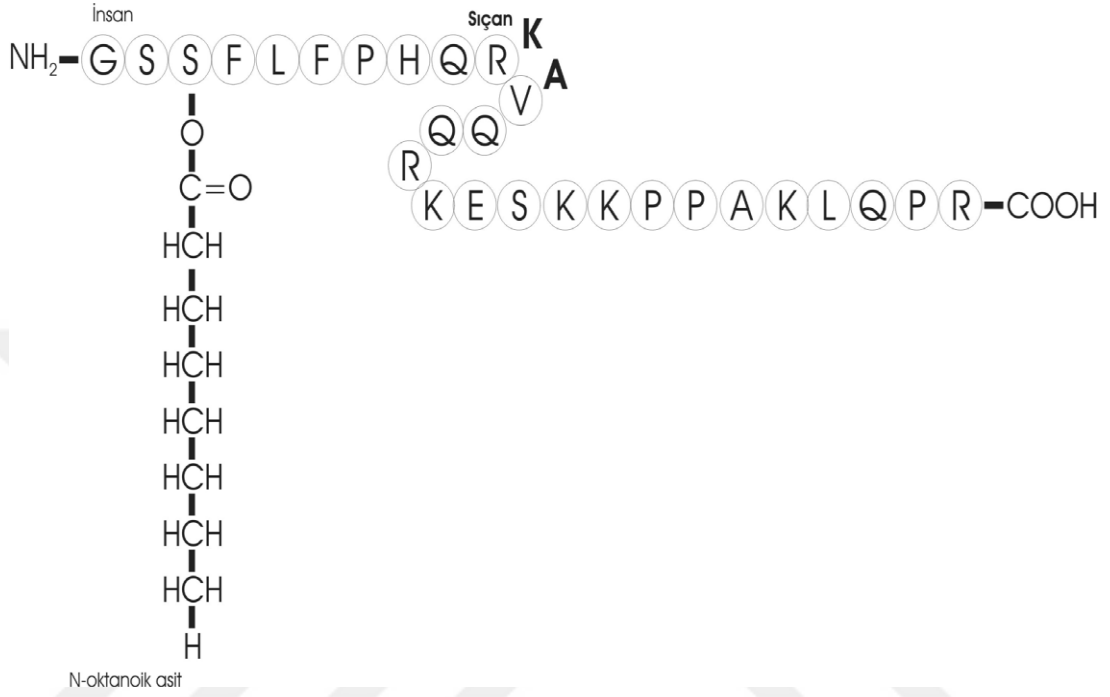


şekil 2. Ghrelin Resept6r6 (İyidoğan, 2007).

1.1.1.Yapı ve Dokulardaki Dağılımı

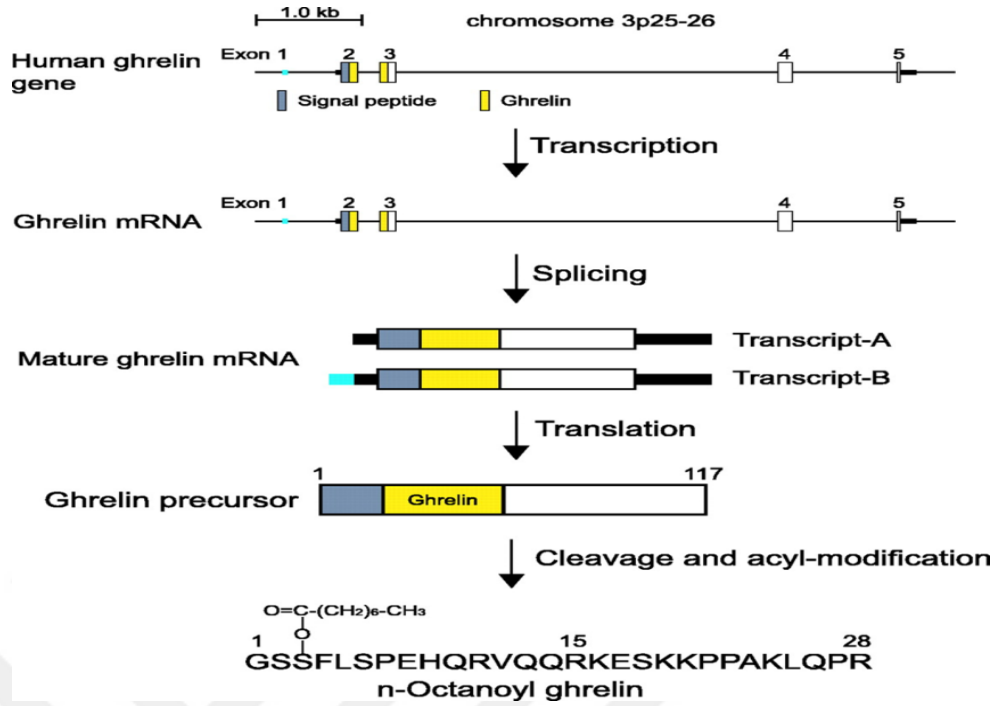
Ghrelin 28 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. Molek6ler ağrılığı yaklaşık olarak 3300 Da olan memeli ghrelinleri tamamen birbirine benzer olmayıp insan ghrelini N-terminal ucundaki 66nc6 aminoasid olan serine bağlı oktanil grubu denilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Fare ghrelini aynı yapıya sahip

olup insanda da 117 aminoasitten meydana gelir. Kendisine yağ asidi bağlanması sonucu oluşan aktif ghrelin, reseptörüne bağlanarak etkilerini gerçekleştirir. Ghrelin kan-beyin bariyerini de geçebilmektedir. Açılmış ghrelinin nasıl desaçil ghrelin şekline dönüştüğü henüz bilinmemektedir (Kojima ve ark. 1999).



Şekil 3. Açılmış Ghrelinin İnsan ve Rattaki Aminoasit Dizilimi (İyidoğan, 2007).

Ghrelin öncelikle midenin fundusunda oksintik bezde bulunmaktadır. Mide fundusunda ghrelin içeren hücreler pilordan daha fazladır. Ghrelin, mukozal epitelyumda ayrı bir endokrin hücre tarafından salgılanır (Aydın ve ark. 2006). Dolaşımdaki ghrelinin %30 kadarı gastrointestinal kaynağıdır. Barsaklarda ise duodenumdan kolona ilerledikçe ghrelin konsantrasyonu azalır (Ariyasu ve ark. 2001).



Şekil 4. Ghrelin Sentezi (İyidoğan, 2007).

Oksintik mukozada dört tip endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar; enterechromaffin (EC), enterechromaffin benzeri (ECL), delta (D) ve X/A benzeri hücrelerdir. X/A benzeri hücrelerde ghrelin salgılanır (Davis ve ark. 1954).

Santral sinir sisteminde ghrelinin mRNA'sı ve immunoreaktif peptid seviyeleri düşüktür. Hipotalamusta ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleusta ghrelin sentezlenir. Lateral hipotalamusta, ventro mediyal nükleusta, dorso mediyal nükleusta, paraventriküler nükleusta, üçüncü ventrikülün endependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta ghreline rastlanmıştır (Mithcell ve ark.2006). Ayrıca striaterminaliste, amygdalada, talamus ve habenulanın nükleusunda da ghrelin bulunmuştur. Hipotalamusta ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (Kojima ve ark.1999).

Kalp ventrikülünde ghrelin reseptörü bulunmuştur. Değişik tümörlerde de ghrelin bulunduğu bildirilmektedir. Mide dışındaki dokularda ve tümörlerdeki ghrelin miktarları mideden daha azdır. Bu dokularda ghrelinin fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir (Shimizu ve ark. 2003). Rat pankreasında açillenmiş ve açillenmemiş ghrelinin bulunduğu saptanmıştır. Pankreasın alfa ve beta hücrelerinde

de ghrelin saptanmıştır. Langerhans adacığında da epsilon hücrelerinde bulunmaktadır. Pankreasta ghrelinin bu hücrelerde veya henüz keşfedilmemiş hücrelerde üretiliyor olabileceği düşünülmektedir. Ghrelin kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (Wierup ve ark. 2004).

Ghrelin mRNA'sı böbrekte özellikle glomerulusta keşfedilmiş olup ghrelin intersitisyel leyding hücreleri ve sertoli hücrelerinde de görülmüştür (Gaytan 2004). Kondrositlerde sentez ve sekresyonu gösterilmiş olup ayrıca tükürük bezinde, dişte, memede ve anne sütünde bulunmaktadır (Groschl ve ark. 2005).

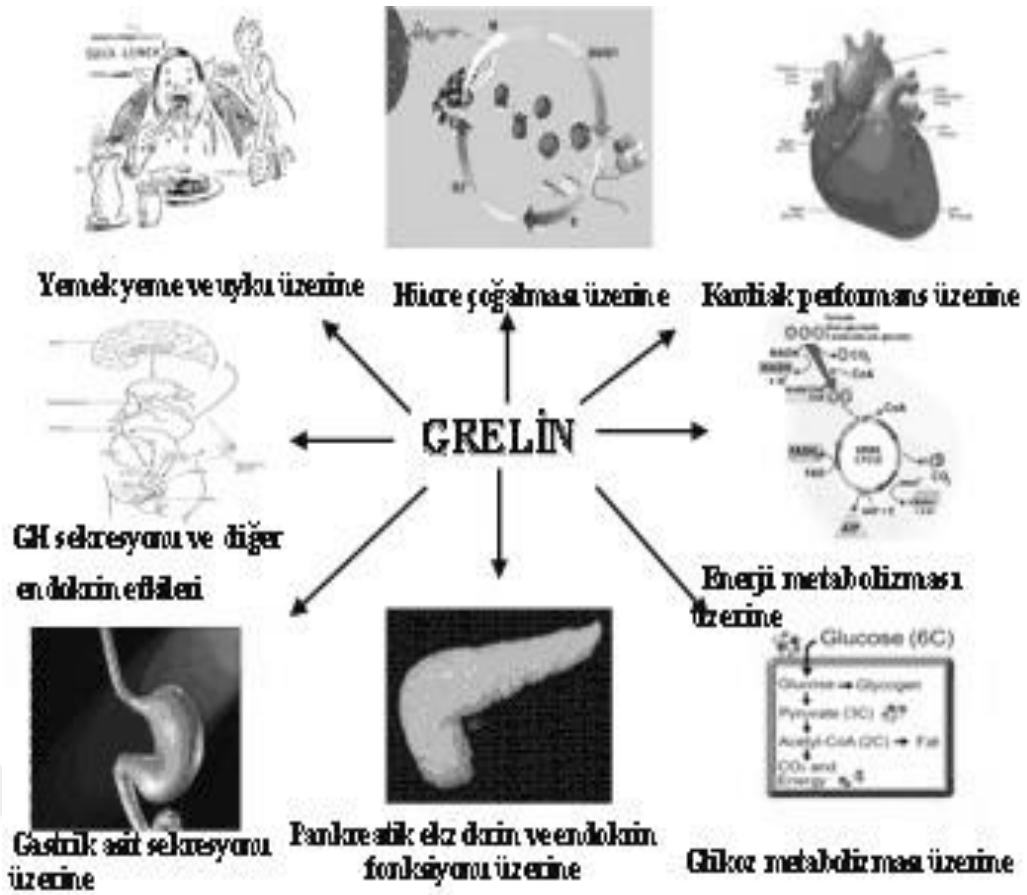
1.1.2. Başlıca Etkileri

1.1.2.1.Fizyolojik Etkileri

Ghrelin hormonunun, (GH), iştah, uyku, gastrik asit sekresyonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin salınımı, gastrik motilite, hücre proliferasyonu, kalp ve damar, karbonhidrat metabolizması ve pankreas gibi organizmada çok çeşitli sistemler üzerinde etkili olduğu belirtilmiş olup bu etkilerini alt başlıklar halinde aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1.1.2.2.İştah Üzerine Etkisi

Yemek yemek yaşamak için vazgeçilmeyen bir ihtiyaç olduğundan iştahın beyin tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Ghrelinin iştah üzerine pozitif etkileri vardır (Druce ve ark.2003). Ghrelinin iştah üzerindeki etkisi GH'den bağımsızdır. Ghrelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar; 1)-Midede sentezlenerek kan yoluyla arkuat nükleusa ulaşır ve kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek iştahı etkiler. 2)-Periferden salgılanan ghrelin vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal etkilerle nükleus tractusa ulaşarak hipotalamusu etkiler. 3)-Ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenerek arkuat nükleusta bulunan nöropeptid Y/A, Agouti-related peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarır (Morton ve ark. 2001).



Şekil 5. Ghrelinin Organizmadaki Başlıca Etkileri (İyidoğan, 2007).

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunmuş olup bu bölgeye leptin de etki eder. İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA seviyelerini artırdığı ve periferal ghrelin uygulamasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alınımını stimüle ettiği bildirilmiştir (Ruter ve ark. 2003).

Ghrelin beden kitle indeksi ile ters ilişkilidir. Örneğin anoreksiyalı hastalarda, kansere bağlı iştahsızlığı olanlarda, kardiyak problemi olanlarda, çölyak hastalığında ghrelin seviyeleri yükselir (Peracchi ve ark. 2003). Çölyak hastalığında gluten kısıtlaması yapıldığı zaman ghrelin seviyeleri normale döner. Bu tip hastalarda ghrelinin iştah açıcı olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Ozkaya ve ark.2007).

1.1.2.3.Uyku Üzerine Etkisi

Uykuyu artırdığı düşünülmeyle birlikte bu etkisi kesin değildir. Beden kitle indeksinden bağımsız olarak tıkaçıcı uyku apnesi olan hastalarda ghrelin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Harsch ve ark. 2003). Başka çalışmada ise ghrelin

seviyesinin değişmediği rapor edilmiştir (Çiftci ve ark. 2005). Diğer bir araştırmada ise insanlara ghrelin verilmesinin gece uykusunu dzenlediği bulunmuştur (Aydın ve ark.2006).

1.1.2.4.Büyüme Hormonu Salınımına Etkisi

Ghrelinin keşfinden sonraki yıllarda Büyüme hormonu salgılatıcı bir hormon olduğu düşünölmüştür. GH iki yolla salınır. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine bu hormona ait reseptör aracılığıyla (GHRH-R) girerek intraselöler seviyesini artırır ve büyüme hormonu salınımını uyarır. İkincisinde büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) ya da ghrelin hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) aracılığı ile hipofiz içine girer ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intrasellöler Ca^{+2} iyon konsantrasyonunu arttırarak büyüme hormonu salınımını arttırır. Ghrelin GH salınımını *in vitro* ve *in vivo* şartlarda doz bağımlı olarak arttırmıştır (Aydın ve ark. 2007).

İnsan ve köpeklerde ghrelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salgılanmasını uyarır. Ghrelin, GHRH salınımını arttırır, somatostadin salınımını azaltır. Ghrelin diğer canlılardaki GH salınımını da arttırmaktadır (Kaiya ve ark. 2007).

Ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjik olarak GH salınımını arttırmaktadır. Ghrelin GH salgılatıcı etkisi ile vagus siniri arasında da bir bağlantı vardır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde ghrelin verilse bile GH salınımı azalmaktadır (Date ve ark. 2002).

Büyüme hormonu eksikliği olan hastalara GH verilmesi geçici olarak ghrelin seviyelerini düşürür. Ayrıca uzun süreli GH uygulanması da ghrelin seviyesini düşürmekte ya da etkisiz kalmaktadır. Bu sonucun total veya bölgesel yağlanma veya insölin direnci ile ilgili olabileceği düşünölmektedir (Aydın ve ark. 2006).

1.1.2.5.Kardiovasköler Sistem Üzerine Etkileri

Kalp ve aortta ghrelin mRNA'sı gösterilmiş olup, insanlara ghrelin enjekte edilmesi arterial kan basıncını değiştirmeden kalp atım hızının düşmesine sebep olur

(Nagaya ve ark. 2001). Ghrelin verilmesi sol ventrikül atım hacminde yükselmeye neden olmaktadır. Ghrelin arterlerdeki endotelin-1'in vazokonstriksiyon etkisini ortadan kaldırır (Nagaya ve ark. 2003).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ghrelin verilmesi vasküler direnci düşürmüş ve kardiyak outputu arttırmıştır. Ratlarda ghrelin verilmesi kalp yapısını ve fonksiyonunu iyileştirmiştir ve kardiyak kaşeksiyi engellemiştir. Ghrelinin kalbi ve damarları koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Chang ve ark. 2004).

1.1.2.6.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsanlarda ghrelin uygulaması insülin salınımını azaltır (Broglia ve ark. 2001). Ghrelinin GH salınımını arttırması sonucu insülin direnci, glikojenezis ve dolaşımdaki glukoz düzeyi artar (Muller ve ark. 2001). Ghrelinin pankreasın langerhans adası α hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilir. Sitolik serbest Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırarak insülin sekresyonunu stimule eder (Date ve ark. 2002).

1.1.2.7.Yağ Dokusu Üzerine Etkileri

Ghrelin seviyeleri obez kişilerde düşüktür. Beslenmeye bağlı kilo kaybı ghrelin seviyelerini arttırır. Ghrelinin vücut ağırlığına etkisinin total vücut yağına ya da bölgesel yağlanmaya değil, insülin düzenlenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (Purnell ve ark. 2003).

Obez kişilerde GH ve ghrelin seviyeleri düşüktür ancak, bu iki parametre arasındaki belirleyici etki henüz bulunamamıştır. Ghrelinin intra venöz verilmesi açlık hissini uyarır. Ghrelinin bloke edilmesi obezite tedavisinde kullanılabilir. Ghrelin üretemeyen farelerin beslenme davranışlarında değişiklik gözlenmiştir. Bu fareler için aşılarda üretilmiştir ve başarıyla uygulanarak kiloları kontrol altına alınmıştır. Kilo kontrolünde ilerde bu aşılarda kullanılabilir. Ancak iştah birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir (Ozkaya ve ark. 2004).

1.1.2.8.Barsak Sistemine Etkisi

Ghrelin ilk defa mide dokusunda keşfedilmiş ve daha sonra iştah üzerindeki etkileri ortaya çıkmıştır. İntravenöz ghrelin uygulanmasında doza bağımlı olarak gastrik asit salgısını ve gastrik hareketliliği arttırdığı keşfedilmiştir (Dornonville ve ark. 2004). Ghrelinin serebroventiküler uygulanması da gastrik asit salgısını artırır (Date ve ark. 2001). Ghrelin gelecekte gastrik ileus tedavisinde kullanılabilir (Trudel ve ark. 2002).Yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında ghrelin seviyesinin arttığı bulunmuştur (Abiko ve ark. 2005). Başka bir çalışmada ise azaldığı belirtilmiştir (Salles ve ark. 2006). *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra bazı hastalarda ghrelin seviyesi artarken bazı hastalarda azaldığı belirtilmiştir (Osawa ve ark. 2006).

1.1.2.9.Kemik ve Diş Dokusuna Etkisi

Ghrelin ratlarda osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Canlılarda yapılan gastrektomi operasyonu kemik kütlelerinde azalmaya neden olmaktadır (Ahnfelt-Ronne 2001, Fukushima 2005). Bu durum gastrektomi ile mide fundusu çıkarılan canlılarda ghrelin saturasyonunda azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Dişlerdeki ghrelinin diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin gelişim evresinde oluşumuna katkı yaptığı düşünülmüştür (Aydın ve ark. 2007). Ghrelinin kemik doku üzerine doğrudan etki ettiğinden osteoporozis tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmektedir (Fukushima ve ark. 2005).

1.1.2.10.Leptin Üzerine Etkisi

Leptin hematopoetik sitokinlerin yapısına benzemektedir, 4 alfa sarmal yapı ve Cys 96-Cys 146 arasında bir disülfid bağ içermektedir. Leptin beyaz ve kahverengi yağ dokusu hipotalamus, pitiuter bez gibi birçok dokudan sentezlenmektedir. Ghrelin ve leptin feedback mekanizması ile birbirlerini etkilemektedirler. Bu iki hormonun seviyeleri açlık-tokluk, glukoz, insülin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, cinsiyet, obezite, polikistik over sendromu ve enerji gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır (Correia ve ark.2001).

1.1.2.11.Obestatin Üzerine Etkisi

Obestatin yeni keşfedilen bir hormon olup henüz etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır (Zhang ve ark. 2005). Etkilerinin şunlar olduğu ileri sürülmektedir:

- a) Obestatin ghreline zıt etki göstermektedir. Ghrelin beslenmeyi uyarırken obestatin beslenmeyi inhibe eder.
- b) Ratlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.
- c) Etkisini hücrelerdeki siklik adenzin monofosfat miktarını arttırarak göstermektedir.

1.1.2.12.Diğer Endokrin Etkileri

Ghrelin uygulaması büyüme hormonu salınımını arttırmakta, dolayısıyla da (ACTH), prolaktin ve kortizol seviyelerini de hafif miktarda arttırmaktadır; fakat folikül stimulan hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinde bir değişiklik yapmaz (Arvat ve ark. 2001). Ancak hipertiroidide azalırken hipotiroidide artmaktadır (Riis ve ark. 2003). Ghrelinin tiroid üzerine direkt inhibitör etkisi vardır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormonla (GHRH) birlikte verilmesi sinerjik etki oluşturmaktadır (Hataya ve ark. 2001). Menapoz öncesinde olan ve diyabet olmayan kadınlarda yapılan bir çalışmada ghrelin ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (Poykko ve ark. 2003). Gebe kadınlarda yapılan bir çalışma beden kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek tansiyonla birlikte düşük ghrelin seviyesi olduğunu göstermiştir (Makino ve ark. 2002). Büyüme hormonu ve kanser arasında bir bağlantı olduğu ortaya konmuştur. Ghrelin de büyüme hormonu salgılatığına göre ghrelin ile kanser arasında da bir ilişki olması muhtemeldir. Alkol kullanımına bağlı olmayan yağlı karaciğerde insülin direnci ve düşük ghrelin seviyeleri gözlenmiştir. Sirozlu hastalarda ise ghrelin seviyeleri yükselmektedir (Ataseven ve ark. 2006).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyaliz hastalarında ghrelin miktarı oldukça yüksek olup, bu artış fonksiyonunu yitiren böbreklerin ghrelini yıkıp atamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Yoshimoto ve ark. 2002).

1.2.Leptin Hakkında Genel Bilgiler

Yunanca ince zayıf anlamına gelen ‘‘leptos’’ kelimesinden türetilen yağ doku kökenli hormon leptin, ilk kez 1994 yılında Zhang isimli araştırmacı tarafından tanımlanmış olup enerji dengesi ve vücut ağırlığının korunmasında etkili, 167 aminoasit içeren hormonal protein ürünüdür (Zhang ve ark. 1994). Vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilen leptin hormonunun moleküler ağırlığı 16 kilodaltondur. Tek zincirli ve polipeptid yapıya sahip bir hormondur (Christos ve Mantzoros 1999; Meier ve Gressner 2004). Leptinin sentezi, salgılanması, resptörleri ve etkileri üzerine yapılan çalışmalarda iştah, açlık, enerji harcanmasının düzenlenmesi, besinlerin dokular ve vücut yapıları arasında dağılımı, bazı hormonlar ve reproduksiyon üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Bocquier ve ark. 1998, Delavaud ve ark. 2002, Ren ve ark. 2002, Towhidi ve ark. 2002, Küçükkurt 2007, Küçükkurt ve ark. 2013).

Yapılan ilk çalışmalarda leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (Ahima ve Flier 2000). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, birçok faktör leptin salınımının düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu faktörlerden insulin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, NPY, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuşa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (Slieker ve ark 1996, Florkowski ve ark. 1996, Escobar-Morreale ve ark. 1997, Gualillo ve ark. 1999).

1.2.1.Yapısı

NMR (nükleer manyetik rezonans) araştırmalarıyla sitokin ailesine benzeyen leptin hormonunun yapısı 4’lü sarmal bir yapıdadır. İnsan leptin proteininin bir

mutant formunun (E-100) kristal yapı analizi ile leptin hormonunun 4'lü heliks yapıya sahip ve uzun zincirli sitokinlere benzerliği onaylanmıştır. İki uzun çarpaz bağla bağlanarak dört antiparalel heliks ve sola dönüşlü helikte yer alan kısa bir ilmek (loop) içermektedir. Leptin hormonu beyaz adipoz dokuda ve çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilmesinin yanında, mide, karaciğer, meme dokusu, kemik iliği, barsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusunda da salgılır.

Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunan leptin aktivitesinden serbest formu sorumludur. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük bir kısmı serbest formdadır.

Leptin hormonu kemirgenlerde yaklaşık olarak 85, 176 ve 240 kilodalton olmak üzere 3, insanlarda yaklaşık 176 ve 240 kilodalton olmak üzere 2 serum makromolekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. Araştırmalarda 80 ya da 100 kilodalton moleküler ağırlıkta bağlayıcı proteinler de bulunmuştur. Leptinde bağlayıcı protein, leptinin yarı ömrünü ve biyolojik aktivitesini düzenler.

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25-30 dakika arası, sıçanda 3-10 dakika arası, farelerde ise 1-3 saat arasındadır. Leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer iç organlar tarafından atılır. Günün farklı zamanlarında leptinin seviyelerini belirlemek için yapılan çalışmalarda değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, leptin seviyelerinin öğleden sonra yükselmeye başladığı ve gece yarısından sonra pik yapıp sabahın erken saatlerine doğru en alt seviyelere indiği bildirilirken, başka bir çalışmada ise, gece en yüksek, gece yarısı ile sabah erken saatleri arasında pik, öğleden sonra ise en düşük seviyelere inmekte olduğu bildirilmiştir. Leptinin gece saatlerinde iştah azaltıcı etkisi olduğu, geceyin artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi etkisi ile olabileceği belirtilmektedir (Conba ve ark. 2004).

1.2.2.Genel Metabolik Etkileri

Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) bulunan

reseptörlerle etkileşerek gösterir. Asıl etki alanı hipotalamus olan leptinin; iştah, cinsel gelişim, metabolizmanın düzenlenmesi ve büyümenin kontrolü ile ilişkili birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır. Leptinin, reseptörüyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli rol oynadığı bulunmuştur. Kardiovasküler ve üriner sistemin çalışmasına katılan leptin, homeostazisin sürdürülmesinde önemli fonksiyonunun olmasının yanı sıra, insanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-hipofizer fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli işlevlere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Leptin, gıda alımı, enerji harcanması, termogenezis, kardiovasküler, nöroendokrin; büyüme hormonu, tiroid ve adrenal sistem, immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine hem merkezi hem de periferal olarak etki eder. Ayrıca, reproduktif sistem, hematopoez, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiogenez ve osteogenezis, karbonhidrat-yağ depolanması ve metabolizmasında da önemli metabolik rolünün olduğu bildirilir. Leptin immün fonksiyonun düzenlenmesi ile de ilgilidir. Leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisinin yanı sıra, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Leptin düzeyini belirleyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, total yağ dokusu kitlesi, deri kalınlığı ve yaşa bağlı olarak kadınlardaki leptin düzeyi erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyelerinin daha yüksek olmasının yanında erkeklerde de testosteronun leptin seviyesini baskılaması bu durumda rol oynayan bir faktördür. Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında kötü beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilir. Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji harcanmasında ve protein sentezinde azalma görülür (Conba ve ark. 2004, Kahraman ve Şahinduran 2016).

1.2.3.Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Vücut ağırlığı, leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktördür. Özellikle, yağ ve vücut kitle indeksine göre yağ dokusunun toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında doğru orantı vardır. Yani vücut ağırlığının leptin tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Vücut ağırlığı dengesinin hipotalamus ve perifer doku arasındaki bir dizi etkileşime neden olan leptin aracılığı ile sağlandığı bildirilmektedir.

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salındıktan sonra beyne taşınmaktadır. Metabolizmada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artışa sebep olmaktadır. Hayvanlarda doza bağlı olarak yapılan leptin tedavisi besin alımına, iştaha ve vücut ağırlığında azalmaya, yağ depolarında kayba ve enerji metabolizmasında artmaya yol açmaktadır. Leptinin tüm bu metabolik etkileri santral yolla olmaktadır. Doğrudan periferik etkileri olmasına rağmen, salgılanan leptin etkisini temel olarak beyin içinde gösterir. Kısa leptin reseptörü aracılığı (Ob-Ra) ile kan-beyin bariyerinden (KBB) geçişini takiben, leptin uzun reseptör izoformuna (Ob-Rb) bağlanarak hipotalamik alana ulaşır. Spesifik bir sinyal akışını takiben leptin birçok oreksijenik (gıda alımını arttıran) nöropeptidi inhibe eder, ayrıca birçok anoreksijenik (gıda alımını azaltan) peptidin etkisini ise artırır. Bu şekilde besin alımı ve vücut ağırlığını azaltıcı etkisini oluşturur ve yağ oksidasyonunu, enerji sarfını artırır, yani vücut yağını azaltır. Yağ depolarının azalışıyla birlikte leptin azalarak, iştahı ve beraberinde besin alımını artırır. Leptin düzeyinin düşmesi ile gıda alımını artarken, enerji harcanması azalır. Yağ depolarının artışı leptini arttırarak iştahı keser ve bu yolla besin alımını azalmış olur. Leptinin artışı negatif enerji dengesi ile sonuçlanırken, enerji harcanması besin alınmasını geçer. Kemiricilerde kanda leptinin yüksek değerleri, vücut yağının büyük miktarlarının göstergesidir. Gıda alımının azalması ve enerji tüketimi artışı yoluyla vücut ağırlığı azalır. Düşük leptin düzeyleri, küçük enerji stoklarının belirteçidir. Enerji harcanması azalarak gıda alımını arttırır. Vücut enerji dengesinin koordinasyonu hem akut (insülin, katekolaminler) ve kronik (homeoretik) sinyallere karşı yanıtı, hem de enerji alımı ve harcanmasının karmaşık düzenlenmesini içerir. Kronik sinyaller, fizyolojik (gebelik) ve besinsel durumdaki (açlık) değişiklikler veya

hastalıklara (örneğin; yangı, kaşeksi) karşı yanıt nedeniyle oluşan enerji talebinin bir etkisidir. Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile fareler ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiş ve obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin direnci adlı bir kavram oluşmuştur. Farelerde db/db leptin reseptör geninde oluşan mutasyonun insanlarda saptanamamasına rağmen, obez insanların da leptine direnç gösterdiği düşünülmektedir. Halen leptinin obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yüzlerce çalışmanın çok azında leptin mutasyonu sonucu gelişen obezite bulunmuştur (Aslan ve ark. 2004, Conba ve ark. 2004, Kahraman ve Şahinduran 2016).

1.2.4. Leptin ve Ghrelin

Son yıllarda leptinin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde gastrointestinal sistem tarafından üretilen ghrelin hormonu ile birlikte santral sinir sistemindeki özel nöronları etkileyerek rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ghrelinin, leptinin tersine iştah ve yağ miktarını artırıcı özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Yiş ve ark 2005). Ghrelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile grelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte ve vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık-tokluk, glukoz ve diyet, insulin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme (Nagaya ve ark 2001), ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (Correia ve ark 2001, Lin ve ark 2004).

1.3. D Vitamini Hakkında Bilgiler

Kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan D vitamini, vücutta sentez edilmesi, uzak dokularda reseptör aracılığıyla etki göstermesi, feedback etkisinin olması ve yapıcı kolesterole benzemesi nedeniyle steroid yapıda hormon olarak da kabul edilmektedir.

Bir ön hormon olan D vitamininin, yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki türü vardır. Kolekalsiferol; vücutta doğal olarak bulunan ana bileşik olup, kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole B (UVB) ışınlarının (290-315 nm) etkisiyle deride sentezlenir. Bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağı olmakla beraber, vitamin D3 bazı besinlerde de bulunur. Ergokalsiferol ise, bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinlerle alınır. Ergosterol de, benzer şekilde ısı ve ışık ile reaksiyonlara girerek vitamin D2'yi oluşturur (Lips 2006, Canpolat 2009). Vitamin D'nin en önemli kaynağı derideki sentezidir. D vitamininin % 90'dan fazlasının deride sentezlendiği, sadece çok küçük bir kısmının doğal gıdalarla alındığı bildirilmektedir (Holick 2003, Yüce 2009).

D2 ve D3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler. Bu vitaminler biyolojik olarak aktif değildirler. Biyoaktivasyon için metabolik değişikliklere uğramaları gerekmektedir. Her iki vitamin benzer şekilde, önce karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-OH D2 veya 25-OH D3'e (kalsidiol) dönüşürler. Daha sonra böbreklerde 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak en aktif şekilleri olan 1,25-OH₂ D2 veya 1,25-OH D3'e (kalsitriol) dönüşürler (Lips 2006). Vitamin D'nin tüm formları serumda D vitamini bağlayıcı bir proteine, diğer adı ile transkalsiferine (%85–88) ve albumine (%12-15) bağlanmakta ve genel dolaşıma katılarak karaciğere gelmektedir. D vitamini bağlayıcı proteinler çok yüksek bir afiniteye sahip olduğu için dolaşımda serbest D vitamini metabolitlerinin düzeyi çok düşüktür. D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilirler (Holick 2003).

1.3.1.Vitamin D Kaynakları

D vitamini vücutta sentezlenmekte veya diyetle alınabilmektedir. İnsanlarda ve birçok vertebralı canlıda vitamin D'nin asıl kaynağını vücutta sentezlenen miktarı oluşturur. Bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2) ve hayvansal dokularda bulunan kolekalsiferol (D2), vitamin D'nin diyetle alınan dış kaynaklarıdır. Başlıca doğal D vitamini kaynakları (D3); somon, ringa, uskumru, sardalya, istiridyeye, ton balığı gibi yağlı balıklar, balık yağı, yumurta sarısı, karaciğer ve süt olup, bunların dışındaki doğal gıdalarda D vitamini ihmal edilebilecek kadar az miktarda bulunur (Hollis 2005).

Bitkilerdeki ergosterolden UVB ışınlarının etkisiyle sentezlenen D2 vitamini, doğada oldukça az olup, sadece bazı mantarlarda bulunur. Tahılların veya meyvelerin içerdiği vitamin D miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Yeterli alımı sağlayabilmek için bazı gıdalar D vitamini ile takviye edilmektedir. Süt, yoğurt, margarin, peynir, alkolsüz içecekler, hazır kahvaltılıklar, bebek mamaları gibi birçok gıdaya D vitamini takviyesi yapılmaktadır. Buna rağmen, doğal veya takviyeli gıdalarla, günlük önerilen miktarda D vitamini alınabilmesi pratikte pek mümkün değildir (Hollis 2005).

D vitaminin beslenme ile yeterli miktarda alınabilmesinin mümkün olmaması durumunda, D vitamini ihtiyacının doğal yolla karşılanabilmesi, yeterli güneş maruziyetiyle deride sentezlenen endojen üretim ile mümkün olabilmektedir. Güneş maruziyetinin ne miktarda D vitamini üretimi sağlanabildiği ile ilgili yapılmış çalışmalarda; 0.5 minimal eritemal dozda (örneğin; 10-15 dakika kol ve bacakların direkt ışına maruz kalması) UVB içeren güneş ışınlarına maruz kalmakla, günde 3,000 – 10,000 IU D3 vitamini sentezlenebildiği ortaya konmuştur. Yaz mevsiminde, gün ortasında, açık veya kumral tenli bir kişinin, sadece yüz, eller ve kollarının 15 dakikaya kadar (0.25-0.50 minimal eritemal doz) direkt güneş ışığına (UVB) maruziyeti ile 3,000 IU D3 sentezlendiği bildirilmiştir (Holick 2007). Deri yoluyla yeterli D vitamini sentezlenebilmesi için gerekli güneş maruziyeti konusundaki genel görüşe göre; kol ve bacakların veya yüz, kol ve ellerin, haftada en az 3 defa, 5-15 dakika (suberitemal dozda) direkt güneş ışığına maruz kalması önerilmektedir

(Johnson 2007). Deride vitamin D sentezi, kendi kendini sınırlayan bir reaksiyonla gerçekleşmektedir. Bu sınırlama, UVB ışınlarının etkisiyle D vitamininin inaktif metabolitlere dönüşümü şeklinde olabileceği gibi, yeterli serum 25-OH D seviyesinin de derideki sentezi inhibe ettiği belirtilmektedir (Hathcock 2004). Bu nedenle, beyaz tenli bir kişinin, yaklaşık 20-25 dakika direkt güneş ışığına maruziyeti ile maksimum düzeyde D vitamini sentezi gerçekleşir ve güneşlenme süresinin uzaması total sentez miktarını arttırmaz (Vieth 2005). Doğal olarak siyah tenli kişilerde ise, maksimum düzeyde sentez için gerekli süre daha uzundur. Ne var ki, yeterli sentez için gerekli güneş maruziyeti miktarı fazla olmamasına rağmen, iklim, coğrafya, çalışma koşulları, güneş kremi kullanımı, cilt rengi, yaşlılık gibi birçok değişken faktör, yeterli endojen üretimi mümkün kılmamaktadır.

1.3.2. Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri

D vitamininin temel fizyolojik etkisi; vücutta Ca ve P tutulmasını sağlayıp, bu iki iyonun kan düzeyini yükselterek kandan kemik matriksine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemiklerin mineralizasyonu düzenlenmiş olur. Kemik mineralizasyonu ile ilgili fonksiyonlarını ince barsaklardan Ca emilimini artırarak, böbrekten Ca kaybını azaltarak ve gerek duyulduğunda kemik rezorpsiyonunu uyararak sağlar. 1.25-OH D, duodenumda Ca, ileumda ise P absorpsiyonunu uyararak, Ca ve P'un kemik matriksinde yeterli konsantrasyona ulaşmasını ve osteoidin düzgün kalsifikasyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10-15 iken, varlığında bu oran %30-80'e çıkar (Vieth 1999). Kalsitriol'ün kemik ve barsaklar yoluyla kalsiyum metabolizmasına etkileri, kalsidiol'den 100 kat daha fazladır. Ancak; dolaşımdaki D vitamin aktivitesinin %55-90'ı kalsidiol tarafından sağlandığından, serum kalsidiol düzeylerinin, total D vitamini aktivitesini ve dolayısıyla intestinal Ca emilimini daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Kalsitriol'ün kemikteki primer hedef hücreleri, yeni kemik oluşumundan sorumlu olan osteoblastlardır. Kalsitriol'ün reseptör bağımlı etkileriyle osteoblastların proliferasyonu, ALP yapımı ve osteokalsin sentezinin stimülasyonu uyarılır. D vitamini ile uyarılan osteokalsin ise, mineralizasyonda önemli rol oynamaktadır. PTH, böbrekte 1.25-(OH)₂ D sentezini katalize eden 1- α hidroksilaz enzimini uyarır. Artan aktif D vitamini ise, PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Paratiroid bezler üzerinde, D

vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein ve 1.25-(OH)₂ D reseptörleri bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, intravenöz 1.25-(OH)₂ D verilmesiyle PTH baskılanmaktadır. 1.25-(OH)₂ D'nin iki yönlü etkisi vardır.

Birincil direkt etkisi ile Ca seviyesini artırır, ikincil etki ile PTH salınımını baskılar. Kronik böbrek yetmezliğinde, 1.25-(OH)₂ D, daha çok direkt etkisinden yararlanılmak üzere uygulanmaktadır ancak; sıklıkla hiperkalsemiye yol açmaktadır (Yüce, Uzmanlık tezi 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin sadece Ca, P dengesi ve kemik metabolizmasının ötesinde birçok etkisinin olduğu üzerine yoğunlaşmıştır. D vitamini reseptörlerinin vücutta oldukça yaygın olup 30'dan fazla farklı dokuda bulunduğu ve 200'den fazla gende hedefi olduğu bildirilmektedir (Zittermann 2003). Çalışmalarda vitamin D eksikliğinin; nöromuskuler fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, akciğer hastalıkları, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kognitif fonksiyon bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar ve birçok kanser türünde, artmış risk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, vitamin D'nin, birçok farklı dokudaki olası fizyopatolojik etkisi incelenmiştir.

1.3.3. Vitamin D Eksikliği

D vitamini doğal gıdalarda oldukça az bulunur. Hem D2 hem de D3'ün gıdalara takviye edilebilmesi mümkün olmakla beraber birçok ülkede yeterli takviye sağlanamamaktadır. Bu durumda, güneş ışığı ile deride gerçekleşen sentez, D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır. Cilt rengi, derinin güneşe maruz kaldığı süre, enlem, mevsim, gün içindeki saat, hava durumu, hava kirliliği, güneş kremi kullanımı, giyim tarzı ve yaşlanma gibi faktörler D vitamini sentezini etkilemektedir. Yeterli güneşe maruziyet durumunda dahi, yaşlılarda, deride D vitamini sentezinin gençlere oranla %75 daha az olduğu bildirilmiştir (Kennel ve ark. 2010). D vitamini eksikliğine yol açan ana unsurlar; deride yetersiz üretim, diyetle yetersiz alım, diyetle alınan D vitamininin ince barsaklardan yeterli emilmemesi, artmış kayıp, 25 hidroksilasyonda ve 1- α hidroksilasyonda bozulma, hedef organ direnci şeklinde özetlenebilir. Yetersiz güneş ışığına maruziyet ve diyetle alım eksikliği dışında, malabsorbsiyon, böbrek ve karaciğer hastalıkları, bazı ilaçlar (antikonvülzanlar,

glukokotikoidler, rifampin gibi) en sık bilinen D vitamini eksikliği nedenleridir (Kennel ve ark.2010). Vitamin D eksikliği oldukça yaygın olup, genel populasyonun %25 ile %50'sinde ve hatta daha fazlasında görülebileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, farklı yaş gruplarında, farklı coğrafyalarda ve farklı sınır değerler baz alınarak yapıldığı için oldukça değişken sonuçlar bildirilebilmektedir. Yapılanmış çalışmalarda, 80 yaş üstü kadınlarda %80'lere varan eksiklik bildirilmiş olup, bu oran, sağlıklı erişkinlerde ise, 20ng/ml eşik değer olarak alındığında, %42 olarak saptanmıştır (Bandeira ve ark.2006).

1.3.4.Vitamin D ve Ghrelin

Obez kişilerde zayıf kişilere göre Ghrelin düzeyleri düşüktür. Diyete bağlı kilo kaybı dolaşımdaki Ghrelin düzeylerini artırır. Ghrelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün büyük olasılıkla insülin düzenlemesi sonucu olduğu, yağ kütlesi veya yağ dağılımı ile değişmediği gösterilmiştir (Kojima ve ark.1999). Obezite, düşük büyüme hormonu düzeyleri ve düşük Ghrelin düzeyleri ile karakterizedir. Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve D vitamini reseptörü bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. D vitamini yetersizliği/eksikliği olan vakalarda vücut kitle indeksi, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Serum 25OH D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glukozile hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. D vitamini; kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonunda önemli görevi olan steroid yapıda bir hormondur. Yağda çözünen bu vitaminin eksikliği tüm dünyada artmakta olan önemli bir halk sağlığı problemidir ve vitamin D eksikliği bebeklerde rikets, yetişkinlerde osteomalazinin majör nedenidir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörleri bulunmaktadır ve son yıllarda vitamin D'nin çeşitli fonksiyonları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (Holick 2002).

1.3.5.Vitamin D ve Leptin

Vitamin D seviyesi yüksek olursa, leptin hormonu da artar ve bu sayede daha az yemek yeneceği için obezite riski minimuma inecektir. Vitamin D reseptörleri

yaklaşık olarak 40 dokuda vardır. Yağda çözünen vitamin D'nin en önemli etkisi kemik mineralizasyonu, fosfor metabolizması ve kalsiyum üzerinedir. D vitamini eksikliğinin pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, sezeryan ile doğum ve enfeksiyon hastalıkları riskinin artması ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (Collins ve ark. 1996). Leptin iştah merkezini baskılayarak vücut ağırlığının düzenlenmesi ve enerji harcanmasının uyarılmasını sağlayan bir adipokindir. Leptin fetal büyüme üzerine de etkili olduğu düşünülmüş ve birçok araştırmacı tarafından fetal yağ dokusunun bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır. Yeteri kadar D vitaminine sahip olan bir vücut beyine doydum mesajını veren leptin hormonunu gönderir. Bu bağlamda düşük D vitamini daha az leptin ve daha fazla açlık hissi demektir (Dagogo ve ark.1996).

2. MATERYAL ve METOT

Materyal olarak hayvanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden satın alındıktan sonra, Kafkas Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde barındırıldı. Çalışma 16 adet 2 aylık Yeni Zelanda cinsi tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan izin (KAÜ-HADYEK/2016-114) alındıktan sonra başlanmıştır. 15 günlük adaptasyon dönemini izleyerek her birinde 8'er tavşan olacak şekilde oluşturuldu.

Bakım ve Besleme Koşulları: 12 saat gece 12 saat gündüz uygulaması yapıldı. Hayvanlara tavşan yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Günlük olarak kafes temizliği ve buldukları odanın temizliği yapıldı. Yem ve içme suyu kapları düzenli olarak temizlendi.

2.1. Gruplar

Grup I (Kontrol): Tavşanlar D vitamini ilave edilmemiş tavşan pellet yemi ile 24 hafta süresince beslendi.

Grup II: Tavşanlar içerisinde D vitamini ilave edilmiş standart tavşan pellet yemi ile 24 hafta süresince beslendi.

24 haftanın sonunda tavşanların kulak venasından antikoagülanatsız tüplere kan örnekleri alındı. Örnekler 3000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar analizler yapılincaya kadar derin dondurucuda (-20 C⁰) saklandı.

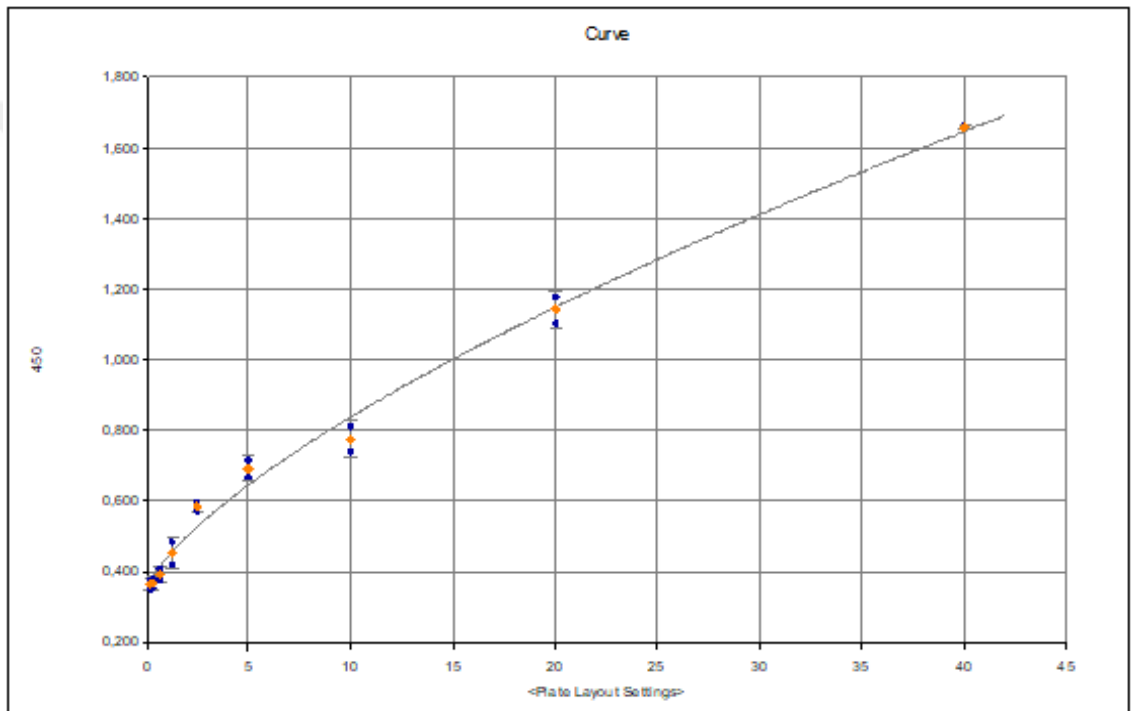
2.2. Biyokimyasal Analizler

2.2.1. Leptin Düzeylerinin Ölçümü

Serum Leptin düzeyleri ticari ELISA kiti (EIAab, China) kullanılarak ölçüldü.

Kitin Prensibi: Kit içinde hedef antijene spesifik bir antikor ile önceden kaplanmış mikrotiter bir plaka vardır. Hedef antijene spesifik hazırlanmış biotin bağlı antikor kaplanmış mikropilaka kuyucuklarına analiz yapılacağı zaman standart ve numuneler

eklenir. Daha sonra avidinle bağı Horseradish Peroxidase (HRP) her bir mikropilaka kuyucuklarına ilave edilir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substrat çözeltisi, her bir kuyucuğa ilave edilir. Sadece hedef antijeni, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik görülür. Enzim-substrat reaksiyonu bir sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk değişimi, 450 nm ± 2 nm bir dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Örneklerdeki hedef antijenin konsantrasyonu daha sonra standart grafiğine göre belirlenir.

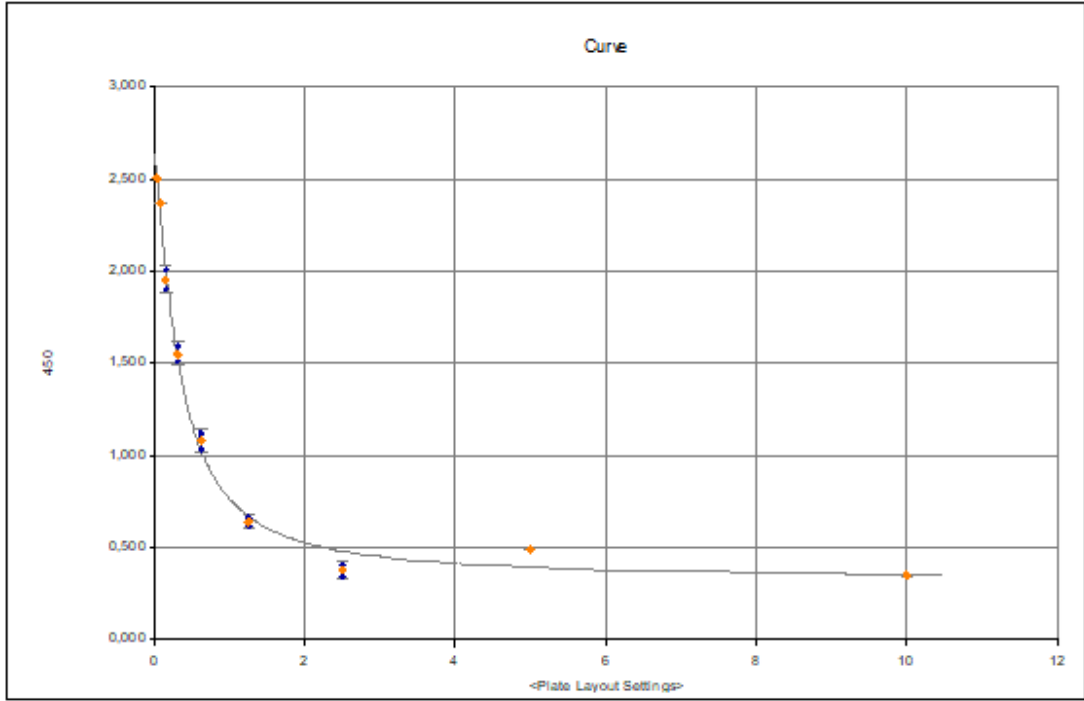


Grafik1: Serum Leptin Düzeyinin Standart Grafiği. $Y=(A-B)/1+(X+C)^B)+D$, $R^2=0.993$.

2.2.2. Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum Ghrelin düzeyleri ticari ELISA kiti (EIAab, China) kullanılarak ölçüldü. ELISA, yarışmalı bağlanmaya dayalı enzim immunoassay tekniğine dayanmaktadır. Bu kit içinde sağlanan mikrotitre plaka hedef antijene spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon esnasında numune ya da standart, sabit bir miktar biotinle işaretlenmiş hedef antijenle bağlanmak için yarışır. Aşırı

bağlanmış veya bağlanmamış numune ya da standartlar plakadan yıkanarak uzaklaştırılır. Sonra avidinle bağlanmış Horseradish Peroxidase herbir mikroplaka kuyucuğuna eklenir ve inkübe edilir. Sonra TMB substrat solüsyonu her bir kuyucuğa eklenir. Enzim substrat reaksiyonu sülfürik asit ilavesiyle sonlandırılır. Renk değişimi, $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ bir dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Örneklerdeki hedef antijenin konsantrasyonu daha sonra standart grafiğine göre belirlenir.



Grafik 2. Serum Ghrelin Düzeyinin Standart Grafiği ($Y=(A-D)/(1+X/C)^B+D$, $r^2=0.997$)

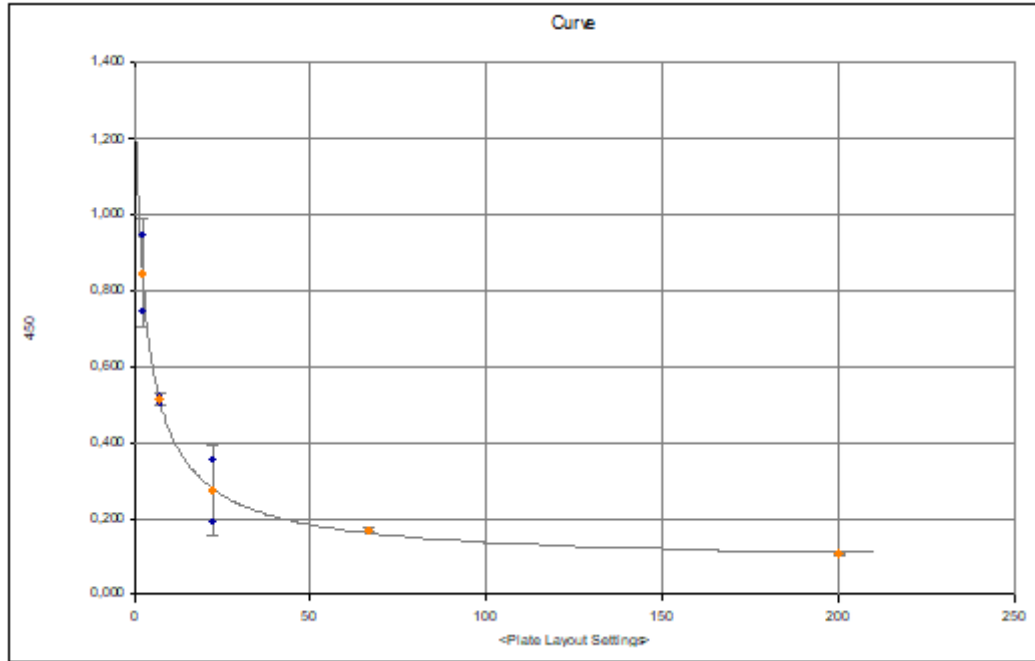
2.2.3. Vitamin D Düzeylerinin Ölçümü

Serum vitamin D düzeyleri ticari ELISA kiti (USCN life, China) kullanılarak ölçüldü.

Prensip: Bu testin analizi yarışmalı inhibisyon enzim immünoassay tekniğine dayanır. Vitamin D3 spesifik monoklonal bir antikorla mikroplate önceden kaplanmıştır.

Yarışmalı inhibisyon reaksiyonu biyotinle işaretlenmiş vitamin D3 analogu ile önceden kaplanmış antkorla işaretlenmemiş antijen (standartlar ya da numuneler) arasında başlar.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış konjugat yıkanarak uzaklaştırılır. Sonra Horseradish Peroxidase (HRP) ye bağlı avidin herbir mikroplate kuyucuğuna eklenir ve inkübe edilir. Bağlanmış HRP konjugatının miktarı numunedeki vitamin D3 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Substrat solüsyonunun ilave edilmesinden sonra meydana gelen rengin yoğunluğu numunedeki D3 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Numunelerdeki D vitamini konsantrasyonu standart grafiğinden hesaplanır.



Grafik 3. Serum Vitamin D Düzeyinin Standart Grafiği ($Y=(A-D)/(1+(X/C)^B)+D$, $r^2=1$).

2.3.İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistik analizlerinin hesaplanmasında SPSS Windows 20.0 paket programından yararlanıldı. Gruplar arasındaki ortalama değerler arasındaki farklılıklar varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Sonuçlar; ortalama \pm

standart hata ($x \pm Sx$) olarak verildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.BULGULAR

Serum D vitamini düzeyi D vitamini eksik yemle beslenen grupta diğer gruba göre önemli derecede düşük ($p < 0.05$) tespit edildi. Serum ghrelin ve leptin düzeyleri de D vitamini eksik yemle beslenen grupta diğer gruba göre önemli derecede düşük ($p < 0.05$) bulundu.

Tablo 1. Vitamin D (-) ve Kontrol Gruplarında Ghrelin ve Leptin Düzeyleri.

Parametreler	Vit D (-) grup	Kontrol grubu	P değeri
D vitamini (ng/ml)	22,15±1,7	44,2±6,09	<0,05
Ghrelin (ng/ml)	0,13±0,02	0,24±0,04	<0,05
Leptin(ng/ml)	2,39±0,069	2,69±0,09	<0,05

4.TARTIŞMA ve SONUÇ

Uzun yıllar boyunca D vitamininin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilişkili olduğu, bu nedenle de sadece kemik mobilizasyonundan sorumlu olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar vitamin D'nin kemik metabolizması dışında birçok önemli fonksiyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde D vitamininin canlıların optimal sağlığı için gerekli olduğu bilinen bir gerçektir. D vitamininin birçok hastalığın gelişmesini engellediği veya hastalığın seyrini hafiflettiği bilinmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar D vitamininin birçok hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. D3 vitamini eksikliğinin kemik gelişimini engellediği, romatoidartrit, tip 1 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), bulaşıcı hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalığın riskini arttırdığı bildirilmektedir (Holick 2010, Wu ve Sun, 2011, Lu ve ark. 2012).

Canlılar D vitamini gereksinimlerini iki temel yol ile sağlamaktadırlar. D vitamini direkt olarak besinlerle alınabildiği gibi, derinin güneş ışığına maruz bırakılması ile öncül moleküllerden de sentezlenebilmektedir (Holick 2005).

Vitamin D'nin aktif formu, biyolojik etkisini göstermek için vitamin D reseptörünü (VDR) aktive etmesinden dolayı vitamin D3 olarak kabul edilmektedir (Haussler 1998). VDR, kalsiyum ve fosfor metabolizmasından sorumlu dokular dışında organizmada birçok dokuda eksprese edilmektedir. Bu durum D vitamininin mineral metabolizması dışında birden fazla fizyolojik etkiye sahip olduğunu açıklamaktadır (Nagpal 2005). Birçok çalışma adipogenezis, dipogenesis ve enerji metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. D3 vitamininin preadiposit hücrelerin olgun adiposit hücrelere dönüşümünü baskıladığı bildirilmektedir (Blumberg ve ark. 2006).

Adipoz doku sadece enerjinin depo şeklini oluşturmak amacı taşımaz, aynı zamanda enerji homeostazının düzenlenmesi için endokrin bir organ olarak da işlev görmektedir. Adipositlerin, bir dizi sinyal etki göstererek, metabolizma, enerji alımı,

depolanması ve harcanmasını düzenlediği ve aynı zamanda insülin duyarlılığını etkilediği bildirilmektedir (Fruhbeck ve ark. 2001, Tilg ve Moschen 2006).

Enerji homeostazında merkezi öneme sahip 16 kDa molekül ağırlığına sahip peptid yapılı olan adipoz doku tarafından salgılanan önemli bir molekül hormon leptin hormonudur (Zhang ve ark.1994). Leptin hipotalamustaki reseptörüne etki ederek, iştahı baskılar ve vücut yağ dokusu arttığı zaman enerji tüketimini arttırıcı yönde etki gösterir (Schwartz ve ark. 2000). Vücut yağ oranı ile dolaşımdaki leptin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir (Mantozos. 1999). Dolaşımdaki yüksek leptin düzeyi, besin alımının baskılanması ve enerji tüketiminin artması için merkezi sinir sisteminin aşırı derecede enerji biriktirdiği anlamına gelmektedir (Donato 2011).

Leptin hormonu organizmada, serbest ve reseptöre bağlı olarak bulunmaktadır. Leptinin mide epitelyumu, plasenta, kas dokusu, beyin gibi çeşitli dokulardan küçük miktarlarda eksprese edildiği bilinse de, baskın olarak adipoz dokudan sentezlendiği ve salgılandığı bilinmektedir. Plazma leptin seviyelerinin vücuttaki adipoz doku miktarıyla doğru orantılı olduğu, açlık sırasında hızla azaldığı ve postprandiyal dönemde arttığı bildirilmektedir. Leptin sadece enerji dengesi ve besin alımını düzenlemez, aynı zamanda metabolik ve nöroendokrin hormon olarak da etkili olduğu bildirilmektedir: Glukoz metabolizmasında ve bazı reproduktif süreçlerde rol oynadığı, tiroid ve büyüme hormonu ile etkileştiği bildirilmektedir (McGregor ve ark. 1996).

Bu çalışmada D vitamini içermeyen yem ile beslenen tavşanlarda, serum leptin düzeyleri önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, D vitaminin adipoz dokuda leptin ekspresyonunu indüklediğini bildiren çalışma ile uyum içindedir (Kong ve ark. 2013). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini ile adipoz doku arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermektedir (Heaney ve ark. 2009).

Leptinin enerji homeostazındaki önemi göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D ile herhangi bir ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi yönünde birçok

çalışma mevcuttur. Obez insanlarda, serum vitamin D ile leptin düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Grethen ve ark. 2012). Bu çalışma, düşük D vitamini sahip bireylerde düşük leptin seviyesini belirledikleri çalışmayla bulgularımız uyum göstermektedir.

D vitamini eksikliği bulunan farelerde vücut ağırlığının ve toplam vücut yağ oranının azaldığı ve ağırlık kaybına uğrayan farelere dışarıdan D vitamini takviye edilmesiyle vücut ağırlıklarının normale döndüğü bildirilmektedir. Aynı çalışmada D vitamini yetersizliği olan farelerde beyaz yağ dokusu alanının, yeterli vitamin D alan farelere göre daha az olduğu bildirilmektedir (Maffei 1995). Başka bir çalışmada, vitamin D eksikliğinin beyaz yağ dokuda leptin ekspresyonunu baskıladığı bildirilmektedir (Arita 2012).

Deneysel olarak vitamin D eksikliğinin leptin düzeyini azalttığını belirlediğimiz bu çalışma, adipositlerde leptin sentezinin D vitamini ile regüle edildiğinin bildirildiği bir başka çalışma ile uyum göstermektedir (Wong ve ark. 2009). Wong ve ark. (2009) çalışmasında D vitamini eksikliği bulunan farelere vitamin D takviye edilmesi ile adipoz dokuda leptin sentezinin arttığı ve leptin düzeylerinin vitamin D ile ilişkisinin leptin gen ekspresyonu üzerinden yürüdüğü bildirilmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, Menendez ve ark. (2001) insan adipoz doku hücre kültürüne D vitamini ilave edilmesi ile leptin sentezinin baskılandığını gösterdikleri çalışma ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın hücre kültürü ile deney hayvanı uygulamalarının farklı sonuçlar verebilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Leptinin enerji metabolizmasındaki önemi bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, obez insanlarda serum vitamin D ve leptin arasında negatif korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Grethen ve ark. 2012). Bu ilişki, daha önce bahsedilen diğer çalışmalarla obezitede gözlenen düşük D vitamini ve düşük serum leptin düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. Obezlerde görülen D vitamini eksikliğinin vitaminin yağda çözünmesinin bir sonucu olarak artan yağ dokuda birikmesinden kaynaklı olabileceği

düşünülmektedir (Worstman ve ark. 2000). D vitamininin obezlerde bu şekilde baskılanmasının leptin seviyesinde azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D'nin leptin üzerine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Serum leptin düzeyinin vücuttaki yağ oranı ile ilişkili olduğu D vitamininin de bu durumu düzenlediği bilinmektedir. İlginç bir şekilde, leptinin vitamin D-1 hidroksilazı baskıladığı bildirilmektedir (Tsuji ve ark.2010). Bu durum, leptinin D vitaminin vücuttaki durumunu düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca leptin ve D vitamini arasındaki ilişkinin ileri çalışmalarla daha fazla aydınlatılabileceği görülmektedir.

Büyüme hormonu reseptörünün endojen ligandı olarak keşfedilen ghrelin hormonun enerji homeostazında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ghrelin düzeyi yemekten önce artarken, yemekten sonra azalmakta ve insüline ters bir etki göstermektedir (Tschop ve ark. 2000). Ghrelinin enerji regülasyonundaki rolü leptin hormonunun tersi yönündedir.

Çalışmamızda D vitamini ilave edilmemiş yemle beslenen grupta ghrelin düzeyleri normal yem içeren gruba göre düşük bulunmuştur.

Literatürde, tavşanlarda D vitamininin ghrelin üzerine etkisi veya D vitamini ile ghrelin arasındaki ilişkiye rastlanılmamıştır. Bu çalışma ilk kez bu ilişkinin incelenmiş olması açısından oldukça önemlidir. Düşük ghrelin düzeyinin genellikle metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Tschop ve ark. 2002). Pankreastan salgılanan ghrelin hormonunun, pankreas beta hücrelerini etkilediği ve bu nedenle de insülin sentezini baskıladığı bildirilmektedir (Wiedmer 2007). Yapılan bir çalışmada D vitamini ve açlık serum insülin konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Scragg 2004). Scragg ve ark. (2004)'nın yaptıkları çalışmada D vitamini ilavesi ile serum ghrelin düzeyinin artması çalışmamızdaki D vitamini eksikliği olan gruptaki ghrelin düzeylerinin düşük olmasını desteklemektedir. Bu durumun oluşan insülin direncine bağlı olduğu bildirilmektedir (Scragg 2004).

Hücre kültüründe gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, mide hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin olduğu, D vitamini alınması sonucunda mide hücrelerinde

bulunan genlerin eksprese olduğu ve midenin hormon salınımının arttığı bildirilmektedir (Stump ve ark. 2008).

Günümüzde leptin/ghrelin (L/G) oranı metabolik adaptasyonun ve ayrıca obezite tedavisinin başarı durumunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Labayen ve ark. 2011). Leptin ve ghrelin hormonları obezite ile ilişkilendirilmektedir. Bu hormonlar vücudun açlık tokluk derecesini ve öğün süresini belirleyerek vücut ağırlığının kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar. Leptin hormonu tokluk hissi uyandırarak yeme olayını sonlandırırken, ghrelin hormonu açlık hissi ile yeme ihtiyacının başlamasını sağlamaktadır.

Vitamin D'nin yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal metabolizmasında rol oynayan genleri düzenleyerek yağ oksidasyonunu arttırdığı ve böylece kilo alımını sınırladığı bilinmektedir. Obezite ile vitamin D arasında ilişki olduğu birçok çalışmada belirlenmiştir (Stokic 2015).

Çalışmamızda vitamin D eklenmiş yemle beslenen tavşanların serum ghrelin düzeylerinin D vitamini ilave edilmemiş yemle beslenen tavşanlara göre önemli derecede yüksek bulunmasının nedeninin D vitamininin mide hücrelerini uyararak ghrelin hormonunun salgılanmasını arttırabileceği olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak, tavşanlarda öncelikle D vitamini eksikliği oluşturmak için D vitamini ilave edilmemiş yem ile en az 6 ay beslenmelerinin gerektiği, tavşanlarda D vitamini eksikliğinin lipit metabolizması ve enerji dengesi, besin alımı, iştah mekanizmalarıyla ilgili leptin ve ghrelin hormonlarının düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir. Bu mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacağı sonucuna varılmıştır.

5.KAYNAKLAR

Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in Helicobacter pylori-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol*. 11 (27): 4148-4153, 2005.

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response of fasting. *Nature*, 382, 250-252, 1996.

Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine*. 14 (1): 133-135, 2001.

Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB: Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine*. ; 14(1): 133-135, 2001.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Ohmoto Y, Matsuzawa Y, Funahashi T: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 425 (3) 560–564, 2012.08.024, 2012.

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 4753-4758, 2001.

Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, an on natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 86(3): 1169-1174, 2001.

Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg; 30(2) 113-118, 2004.

Ataseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, The levels of ghrelin, leptin, TNF alpha, and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV Infection. Mediators Inflamm ; (4): 783-80, 2006.

Aydin S, Ozercan İH, Dagli F, ghrelin is present human teeth. J Biochem Mol Biol; 40(3): 368-372, 2007.

Aydin S, Ozkan Y, Çaylak E, Ghrelin and its biochemical functions. J Med.Sci; 26: 272-283, 2006.

Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E: Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol, Aug; 50(4):640-6, 2006.

Beaumont NJ, Skinner VO, Tan T, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, Keen JN, Bouloux PM, Mikhailidis DP, Bruckdorfer KR, Vanderpump MP, Srai K: Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. J Biol Chem. ; 278: 8877-8880,2003.

Blumberg JM, Tzamelis I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN: Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenic genes in 3T3-L1 cells. Journal of Biological Chemistry 281 11205–11213, 2006.

Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Prodam F, Grottoli S, Papotti M, Muccioli G, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab ; 86: 5083-5086, 2001.

Canpolat Erkan RE, Kronik yaygın ve lokal muskuloskeletal ağrılı hastalarda 25- OH-Vitamin D ve diğer biyokimyasal parametreler ile psikolojik durum-yaşam kalitesi ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 2009.

Chang L, Ren Y, Liu X, Li, Wei G, Yang, J Geng B, Weintraub, Neal L, Tang C, Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury, 2004.

Chanoine JP, Wong AC: Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting. *Endocrinology*; 145: 3813-3820, 2004.

Christos S, Mantzoros MD : The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *AnnInternMed*, 13, 671-680, 1999.

Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* ; 380:677– 684, 1996.

Conba A ,Mert H ,Conba B : Leptinin Metabolik Etkileri Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, *Sci*, 25 (3), 87-91 : 1017-8422 : 1308-3651 , 2004.

Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG : Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. ; 37: 936-942, 2001.

Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhard tNL, Kulig E, Lloyd RV : Leptin and leptin receptor expression in norma land neo plastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cellp rolif eration. *J Clin Endocr Metab*, 84, 2903-2911,1999.

Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M: Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* ; 45:695-698,1996.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S : Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastro intestinal tracts of rat and humans. *Endocrinology* ; 141: 4255-4261, 2000.

Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S., Nijjima A., Matsuo H., Kangawa K., Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in grelin-

induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*; 123(4): 1120-1128, 2002.

Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*; 51: 124-129, 2002.

Davis JC. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. *J Pathol bacteriol*; 67(1): 237-240, 1954.

Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y. Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim Sci*, 80, 1317-1328, 2002.

Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R & Elias CF Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuro endocrinology* 93 9–18, 2011.

Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept*; 120: 23-32, 2004.

Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* ; 6: 361-367 , 2003.

Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, Boss O, Montani JP, Seydoux J : Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 515: 109-113, 2002.

Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* ; 138, 4485–4488 , 1997.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ and Burrell MA : The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy

metabolism regulation. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 280 E827–E847, 2001.

Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M : Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res* ; 20 (5): 790-798, 2005.

Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin K, Casanueva F, Nistal M, Paniagua M : Expression of ghrelin and its functional receptor; the type 1 a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(1): 400-409, 2004.

Gnanapvan S, Kola B, Bustin SA, Damian G. Morris, Marta Korbanits, Asleyh B : The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab*; 87: 2988- 2991, 2002.

Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Acton A, Considine RV, Peacock M : Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxy vitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase and sclerostin relationships in obesity. *J ClinEndocrinolMetab* 97(5):1655–1662, 2012.

Groschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Rascher W, Rauh M. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem*; 51: 997-1006 , 2005.

Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Senaris R, Casanueva FF, Dieguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* ; 140: 5149- 5153,1999.

Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS , Pour Schahin S , Wiest GH , Hahn EG , Lohmann T , Ficker JH : Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* ;22:251-7, 2003.

Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, Moriyama K, Shimatsu A, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* ; 86: 4552-4555, 2001.

Hathcock JN. Vitamin D. In: Hathcock JN. *Vitamin and Mineral Safety*. 2nd ed. Washington, DC: Council for Responsible Nutrition; 2004.

Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh J-C, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW: The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research* 13 325–349,1998.

Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA : Vitamin D3 distribution and status in the body. *J AmCollNutr* 28(3):252–256, 2009.

Holick MF ,The vitamin D epidemic and its health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 22, 2739-2747, 2005.

Holick MF, Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. In ‘Vitamin D’, EdsSpringer, 3-33 , 2010.

Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* ; 357 (3): 266-281, 2007.

Holick MF. Vitamin D the under appreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* ;9:87–98, 2002.

Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* , 88:296-307 , 2003.

Hollis BW. Circulating 25-hydroxy vitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*;135:317-322, 2005.

İyioğan Y : Ghrelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi ; 70 :82-92 , 2007.

Johnson LE, Vitamin D, Merck Manual, http://www.merck.com/mmpe/sec01/ch004/ch004k.html?qt=vitamin%20D&alt=sh#t_b004_6 . Erişim tarihi :14 Ağustos 2008

Kahraman D, Şahinduran Ş. Leptin hormonu. MAE Vet Fak Derg, 1 (1), 2016.

Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelinin birds: its sutructure, distribution and function. The Journal of Poultry Science ; 44 (1):18, 2007.

Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. Aug; 85 (8):752-7, 2010.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa. K. ghrelin is a growth hormone-relasing acylated peptide from stomach. Nature; 402: 656-659,1999.

Kong J, Chen Y, Zhu G, Zhao Q, Li YC: 1,25-Dihydroxy vitamin D3 upregulates leptin expression in Mouse adiposet issue. J Endocrinol 216(2):265–271, 2013.

Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. Front in Neuroend. ; 25: 27-68, 2004.

Kucukkurt I, Dundar Y. Effects of dietary Yucca schidigera supplementation on plasma leptin, insulin, iodated thyroid hormones and some biochemical parameters in rats. Revue de Medecine Veterinaire, 164(7): 362-367, 2013.

Labayen I, Ortega FB, Ruiz JR, Lasa A,Simon E,Margareto J. : Role of base line leptin and ghrelin levels on body weight and fatmass changes after an energy-restrict eddiet intervention in obese women: effects on energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab 96:E996–E1000, 2011.

Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M: Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*; 43(5): 977-982, 2004.

Lips P: Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* , Sep; 92(1):4-8, 2006.

Lu R, Wu S, Xia Y, Sun J: The vitamin D receptor, inflammatory bowel diseases, and colon cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*, 8, 57-65, 2012.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pretley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA & Friedman JM : Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 1, 1155-1161, 1995.

Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kangawa K, Kawarabayashi T. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* ; 39: 781-784, 2002.

Mantzoros CS The role of leptin in human obesity and disease: are view of current evidence. *Annals of Internal Medicine* 130 671–680, 1999.

McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C, Lang RE. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* : 137:1501-1504, 1996

McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, Smith RG: Hovard AD Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* ; 46: 426-434, 1997.

Menendez C, Lage M, Peino R, Baldelli R, Concheiro P, Dieguez C and Casanueva FF: Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit *in vitro* leptin secretion by human adipose tissue. *Journal of Endocrinology* 170 425–431, 2001.

Mithcell SE, Nogueiras R, Rance K, Williams ML, Sharon W: Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol.* ; 190(3): 571-579, 2006.

Moran O, Phillip M : Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects- a review. *Pediatr Diabetes*, 4, 101-109. 2003.

Morton GJ, Schwartz MW: The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* ; 25: 56-62 , 2001.

Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, van der Lely AJ: Blockade on the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH- relasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* ; 86: 590-593, 2001.

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K : Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* ; 280(5): R1483-R1487, 2001.

Nagpal S, Na S , Rathnachalam R : Noncalcemic actions of vitamin D receptorligands. *Endocrine Reviews* 26 662–687, 2005.

Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K : Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol*; 41(10): 954-961, 2006.

Ozkaya O, Buyan N, Bideci A: Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract*; 105 (4): C153-C158, 200 7.

Peracci M, Ronchi CL, Gebbia C, Cappiello V, Arosio M : Stimulatory Effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels, 88(2):701-4, 2003.

Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O: Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*; 52: 2546-2553, 2003.

Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE, Newby PD, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS: Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 5747-5752, 2003.

Ren MQ, Wegner J, Bellmann O, Brockmann GA, Schneider F, Teuscher F, Ender K. Comparing mRNA levels of genes encoding leptin, leptin receptor, and lipoprotein lipase between dairy and beef cattle. *Dom. Anim. Endocrinol* : 23: 371-381, 2002.

Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO : Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* ; 88: 853-857, 2003.

Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Wang L, Klap BF, Mönnikes H, Wiedenmann B, Avsar Y : Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* ; 991: 26-33, 2003.

Salles N, Menard A, Georges A, , Salzman M, de Ledinghen V, de Mascarel A, Emeriau JP, Lamouliatte H, Mégraud F: Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Ghrelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* ; 61(11): 1144-1150 , 2006.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ and Baskin DG : Central nervous system control of food intake. *Nature* 404 661–671, 2000.

Scragg R, Sowers M, Bell C : Serum 25-hydroxy vitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27:2813–2818, 2004.

Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Kojima M, Kohno N, Imazu M, Okumura H: Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* ; 9(2): 774-778 , 2003.

Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, Quier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW: Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem.*; 271: 5301-5304, 1996.

Stokic E, Kupusinac A, Tomic-Nagic, Zavisic BK, Mitrovic M, Smilijenic D , Soskic S, Isenovic E : Obesity and vitamin D deficiency: Trends to promote a more proatherogenic cardio metabolic risk profile. *Angiology* ; 66 (3), 237-243, 2015.

Stumpf WE : Vitamin D and the digestive system. *Eur J Drug Metab Pharma cokinetic* 33:85–100, suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 640-645, 2008.

Tilg H , Moschen AR : Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews. Immunology* 6 772–783, 2006.

Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P : Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* ; 282(6): G948-G952, 2002.

Tschop M, Flora DB, Mayer JP , Heiman ML : Hypophysectomy prevents ghrelin induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats. *Obes Res* 10, 991–999, 2002.

Tschop M, Smiley DL , Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407,908–913, 2000.

Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A & Horiuchi N : Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α , 25-dihydroxy vitamin D3 synthesis in leptin deficient mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 25 1711–1723, 2010.

Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* ; 72 (4): 395-401,2005.

Vieth R. D vitamin supplementation, 25 hydroxy D vitamin concentration and safety. *Am J Clin Nutr* ; 69:842-56 ,1999.

Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. Chapter 61. In: Feldman D, Glorieux F : *Vitamin D*. 2nd ed. Boston, MA: Elsevier Academic Press ; 2005

Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, Muccioli G, Ghigo E, Papotti M : Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 1300-1308, 2002.

Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschöp MH : Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 705–712, 2007.

Wierup N, Svensson H, Mulder H, The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept*; 107: 63-69, 2002.

Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F, ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1(832/13) cells. *J Histochem Cytochem* ; 52(3): 301-310, 2004.

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z & Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 72 690–693, 2000.

Wren AM , Seal LJ ,Cohen MA , Bryness AE , Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Dec*; 86 (12): 5992, 2001.

Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macro autophagy in inflammation and infection. *Discovery Med*, 11, 325, 2011.

Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. ;186(1), 2009.

Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* ; 48: 196-201 , 2005.

Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13: 2748–2752, 2002.

Yüce N, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran 20-40 yaşları arasındaki bireylerde vitamin D düzeylerinin araştırılması ve düşük vitamin D düzeylerinin osteomalazi ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu, 2009.

Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ: Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes grelin's effects on food intake. *Science*; 310(5750): 996-999, 2005.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432,1994.

Zittermann A. vitamin D in preventetive medicine: are we ignoring the evidence. *Br J Nutr* ;89 (5);552-72, 2003.

6.ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler:**

Adı Cafer
Soyadı Öztürk
Doğum Tarihi 1985
Doğum Yeri Kars

İletişim Bilgileri:

Adres:Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya AD.Paşaçayır/KARS

E-Posta:caferiozturk@gmail.com

Eğitim Bilgileri:

İlkokul Ziya Gökalp İlköğretim Okulu
Orta Okul Atatürk İlk Öğretim Okulu
Lise Cumhuriyet Lisesi(Y.D.A.)
Üniversite Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü