

**T.C**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA GRELİN UYGULAMASININ**  
**BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan**  
**Naciye NARİN**

**Tezi Yöneten**  
**Yrd.Doç.Dr.Ebru ÇETİN**

**Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı**  
**Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2010**  
**KAYSERİ**

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA GRELİN UYGULAMASININ  
BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan  
Naciye NARİN**

**Tezi Yöneten  
Yrd.Doç.Dr.Ebru ÇETİN**

**Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2010  
KAYSERİ**

Yrd.Doç.Dr.Ebru ÇETİN Danışmanlığında Naciye NARİN tarafından hazırlanan “Sıçanlarda Grelin Uygulamasının Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

16 / 09 / 2010

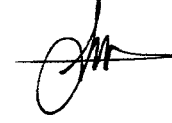
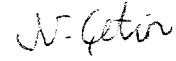
### JÜRİ

Başkan : Doç.Dr.Nazmi ÇETİN

Üye : Doç.Dr.Murat KANBUR

Üye : Yard.Doç.Dr.Ebru ÇETİN

İmza



### ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

**Prof.Dr.Saim ÖZDAMAR**  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmanın her aşamasında bilgi, tecrübe ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam ve tez yöneticim Sayın Yrd.Doç.Dr Ebru ÇETİN'e,

Anabilim Dalı olanaklarından faydalanmamı sağlayan ve tecrübeleri ile bana yol gösteren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr Nazmi ÇETİN'e,

Sabır ve destekleri için ailem ve eşim Veteriner Hekim Bahattin NARİN'e sonsuz teşekkür ederim.

## SIÇANLARDA GRELİN UYGULAMASININ BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

### ÖZET

Bu çalışma sıçanlarda grelin uygulamasının bazı hematolojik parametreler üzerine etkisini incelemek amacıyla yapıldı. Bu amaçla 40 erkek Sprague Dawley ırkı sıçan eşit şekilde 2 gruba ayrılarak kontrol grubuna deri altı yolla 5 gün süreyle %0.9 NaCl, deney grubuna ise deri altı yolla 5 gün süreyle günde 10 nmol/kg dozunda grelin uygulandı. Uygulamalardan 24 saat sonra gruplardan kan örnekleri alınarak total akyuvar ve alyuvar sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit değeri, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonları ile lökosit alt tipleri belirlendi.

Grelın uygulamasına bağlı olarak lenfosit oranında bir artma gözlenirken nötrofil oranında ise bir azalma tespit edildi. Diğer yandan total eritrosit ve lökosit sayısı ile hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit değeri, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ve diğer lökosit alt tipleri (monosit, eozinofil ve bazofil) grelin uygulamasından etkilenmedi.

Sonuç olarak, sıçanlara uygulanan grelinin lenfopoezisi uyarmak suretiyle lenfosit oranını artırabileceği belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Sıçan, grelin, hematolojik parametre

## **EFFECT OF GHRELIN ADMINISTRATION ON SOME HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN RATS**

### **ABSTRACT**

This study was carried out to determine the influence of ghrelin administration on some haematologic parameters in rats. Forty male Sprague Dawley rats were equally divided into two groups including control group (1 ml physiological saline s.c., for 5 days) and experimental group (ghrelin, s.c., 10 nmol/kg/day, for 5 days). From each animal, blood samples were taken 24 h after the end of treatment, and some hematological parameters were evaluated: total erythrocyte and leukocyte count, hemoglobin concentration, hematocrit value, mean corpuscular haemoglobin, mean corpuscular haemoglobin concentration and mean corpuscular volume, and leucocyte differential counts.

Lymphocyte percentage was increased, while neutrophil percentage was decreased due to ghrelin administration. On the other hand, total erythrocyte and leukocyte count, hemoglobin concentration, hematocrit value, mean corpuscular haemoglobin, mean corpuscular haemoglobin concentration, mean corpuscular volume, and other differential leucocyte counts (monocytes, eosinophils, and basophils) were not affected by ghrelin administration.

As a result, it was determined that ghrelin administration to rats can increase lymphocyte ratio by stimulating lymphopoiesis.

**Keywords:** Rat, ghrelin, hematologic parameter

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK.....	I
KABUL ONAY SAYFASI .....	II
TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.GRELİN .....	2
2.2.GRELİNİN KEŞFİ .....	4
2.3.GRELİNİN YAPISI .....	4
2.4.GRELİNİN DOKULARDAKİ DAĞILIMI.....	5
2.5.GRELİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ .....	6
2.5.1.İştah Üzerine Etkisi.....	7
2.5.2. Uyku Üzerine Etkisi .....	7
2.5.3.Büyüme Hormonu Salınımına Etkisi .....	7
2.5.4.Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	8
2.5.5.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi .....	8
2.5.6.Yağ Dokusuna Etkileri.....	9
2.5.7.Barsak Sistemine Etkisi .....	9
2.5.8.Pankreatik Fonksiyon Üzerine Etkisi.....	10
2.5.9.HDL Üzerine Etkisi .....	10
2.5.10.Isı Üzerine Etkisi .....	10
2.5.11.Kemik Ve Diş Dokusuna Etkisi.....	10
2.5.12.Leptin Üzerine Etkisi .....	10
2.5.13.Obestatin Üzerine Etkisi.....	11
2.5.14.Otonom Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	11
2.5.15.Vagus Sinirine Etkileri .....	12
2.5.16.Hücre Proliferasyonu Üzerine Etkileri .....	12
2.5.17.Diğer Endokrin Etkileri.....	12

	<u>Sayfa no</u>
2.6.KAN .....	14
2.6.1.Eritrositler .....	14
2.6.1.1.Hemoglobin .....	15
2.6.1.2. Hematokrit .....	16
2.6.1.3.Ortalama Alyuvar Hacmi.....	16
2.6.1.4. Ortalama Alyuvar Hemoglobini.....	16
2.6.1.5.Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu .....	16
2.6.2.Lökositler .....	16
2.6.2.1.Granülositler .....	18
2.6.2.1.1.Nötrofiller .....	18
2.6.2.1.2.Eozinofiller .....	18
2.6.2.1.3.Bazofiller .....	18
2.6.2.2.Agranülositler .....	19
2.6.2.2.1.Lenfositler.....	19
2.6.2.2.2.Monositler.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. GEREÇLER.....	21
3.1.1. Hayvan Materyali .....	22
3.2. YÖNTEM.....	23
3.2.1. Gruplar.....	23
3.2.2. Eritrosit Sayımı.....	23
3.2.3.Lökosit Sayımı .....	24
3.2.4.Hematokrit Değer .....	24
3.2.5.Akyuvar Formülü .....	24
3.2.6.Hemoglobin Düzeyi.....	24
3.2.7.Ortalama Eritrosit Hacmi .....	25
3.2.8.Ortalama Eritrosit Hemoglobini .....	25
3.2.9.Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu.....	25
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	28
6. KAYNAKLAR .....	32
ÖZGEÇMİŞ	
EKLER	

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve Grelin grubu sıçanların alyuvar sayıları, hemoglobin miktarları, hematokrit değerleri, ortalama eritrosit hacimleri, ortalama eritrosit hemoglobinleri ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonları .....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol ve Grelin grubu sıçanların akyuvar sayıları ve akyuvar formülleri .....	27
<b>Şekil.2.1.</b> Grelin reseptörü.....	3
<b>Şekil.2.2.</b> GHS ve grelinin hücre içi sinyal iletisi .....	4
<b>Şekil.2.3.</b> Açillenmiş ve desaçil grelinin aminoasit dizilimi .....	5
<b>Şekil.2.4.</b> Grelinin başlıca etkileri .....	6

**KISALTMALAR**

aGAH	: Açılmiş grelin
ACTH	: Adenokortikotropik hormon
AGRP	: Agouti-related peptid
ARC	: Nükleus arkuat
Ca <sup>+2</sup>	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik AMP
Cys 96	: Sistein 96
Cys 146	: Sistein 146
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
D	: Delta
dGAH	: Desaçile grelin
dk	: Dakika
EC	: Enterechromaffin
ECL	: Enterechromaffin benzer
FSH	: Folikül stimulan hormon
GAH	: Grelin Appetite Hormon
GH	: Büyüme hormonu
GHRP-6	: Büyüme faktörüsalcıpeptid-6
GHRH	: Büyüme hormonu serbestleyici hormon
GHRH-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GHS	: Büyüme hormonu salgılatıcı
GHS-R	: Grelin reseptörü
HDL	: Yüksek dansteli lipoprotein
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IgG	:İmmunglobulin G
LH	: Luteinleştirici hormon
mRNA	: Mesajcı RNA
NPY	: Nöropeptid Y
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAH	: Ortalama eritrosit hacmi
OAHb	: Ortalama eritrosit hemoglobini
OAHbK	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
PCOS	: Polikistik over sendromu
TSH	: Tiroid stimulan hormon

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Grelin, 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrek, kalp, pankreasın alfa hücreleri ve gonadlarda da sentezlenmektedir.

Açlık halinde grelin kanda yüksek miktarlarda bulunmakta olup, yemek yeme ile miktarı azalmaktadır. Grelin yemek yemeyi, besin kullanımını, enerji kullanımını ve iştahı düzenlemektedir. Eksojen grelin farelerde besin alımını artırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Grelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler.

Grelin iştah, pozitif enerji dengesi, hipotalamus ve üreme fonksiyonları, uyku, davranış, mide, pankreas ve kardiyovasküler sistem fonksiyonları üzerinde etkilidir. Bu etkilerinden dolayı grelinin, gastroenteroloji, immunoloji, onkoloji ve kardiyoloji gibi bilim dallarında kullanımıyla ilgili birçok araştırma yapılmaktadır.

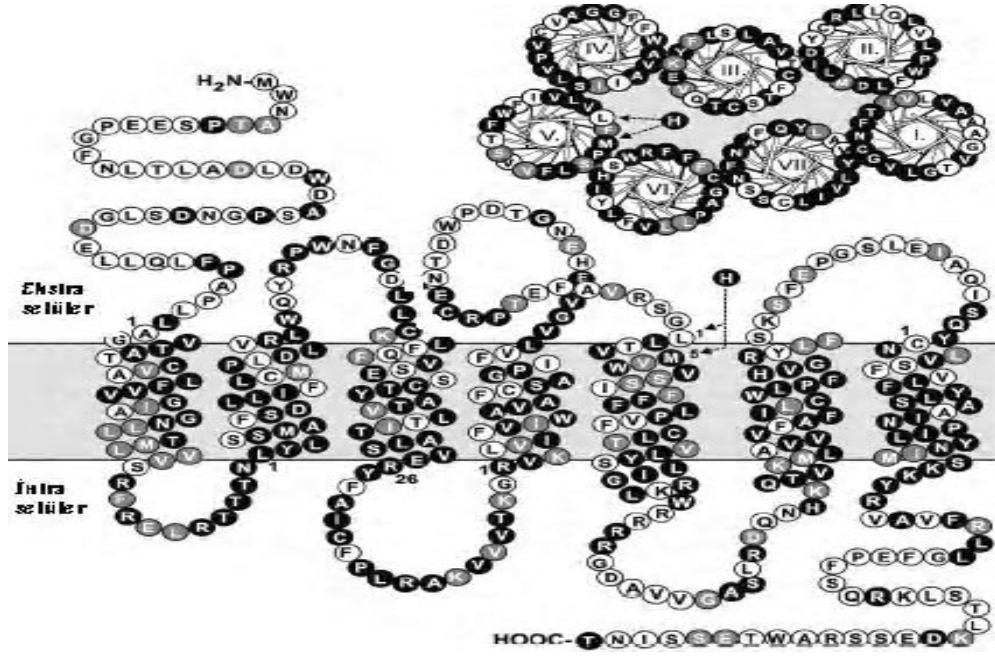
Bu çalışmada, sıçanlarda dışarıdan grelin uygulamasının bazı hematolojik parametreler üzerine olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.GRELİN**

Grelin 1999 yılında Japon bilim adamı kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (1). 28 aminoasitten oluşan bu hormon midenin fundus kısmı başta olmak üzere birçok dokudan sentezlenmektedir. Hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, ince barsak, tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme, ve dişlerde sentezlendiği bildirilmektedir. Keşfinden sonraki yıllarda büyüme hormonu salgılatıcı bir hormon olduğu düşünülmüştür. Ancak son zamanlarda iştah artırıcı etkileri ve vucut ağırlığı üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir (2-6).

Grelin keşedilmeden önce 1996 yılında reseptörü (GHS-R) keşfedilmiştir ve G protein ailesine ait olduğu belirlenmiştir. Bu reseptörün bulunmasından sonra endojen ligandı olan grelin bulunmuştur (7).



Şekil 2.1. Grelin reseptörü

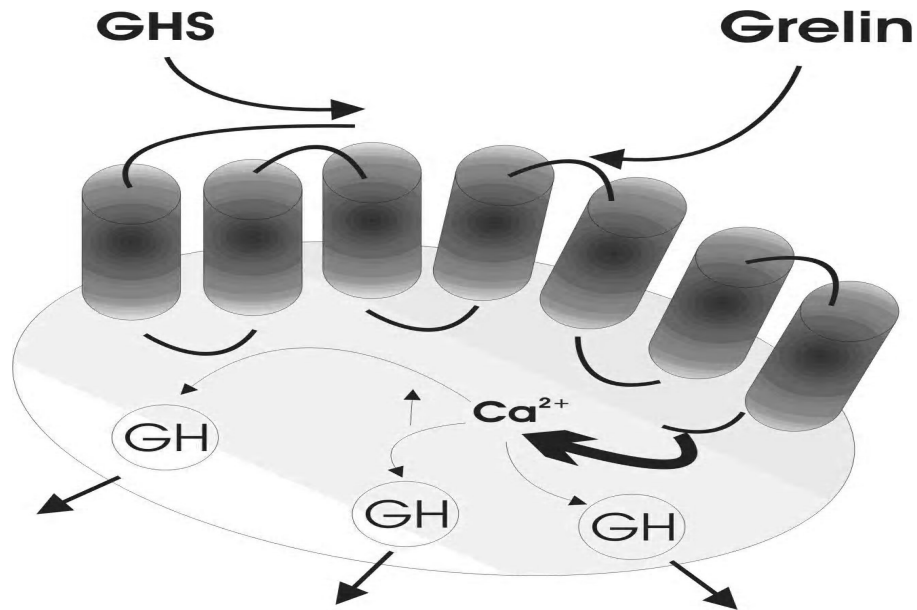
Grelinin yarılanma süresi 15-20 dakikadır. Grelin N-terminal ucundaki 3. aa bir yağ asidi bağlanarak aktif (açıllanmış grelin=aGAH ) hale gelir yağ asidi bağlanmamış grelin ise aktif değildir(desaçile grelin=dGAH). Kan dolaşımındaki grelinin %80-90'ı aktif değildir. Vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri grelinin açılmasında kullanılmaktadır (8). Grelin midenin oksintik mukozasındaki endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir (9,10). Çalışılan dokularda grelin mRNA düzeyi en fazla mide fundusunda olup bunu sırasıyla jejunum, duodenum, mide antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallop tüpleri, lenositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalp atriumu, tiroid, miyokardiyum ve deri izlemektedir. Grelin ismi Hint-Avrupa dillerinde büyüme anlamına gelen 'grow' ve salgılama anlamında kullanılan 'relın' kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Keşfinden bu yana Ghr, G-HH, Ghrl gibi bir çok kısaltma kullanılmıştır daha sonra bu kısaltma karışıklığı 'Grelın Appetite Hormone' kelimelerinin başharfleri olan GAH kısaltmasının kullanılmasına karar verilerek çözülmüştür (11).

## 2.2.GRELİNİN KEŞFİ

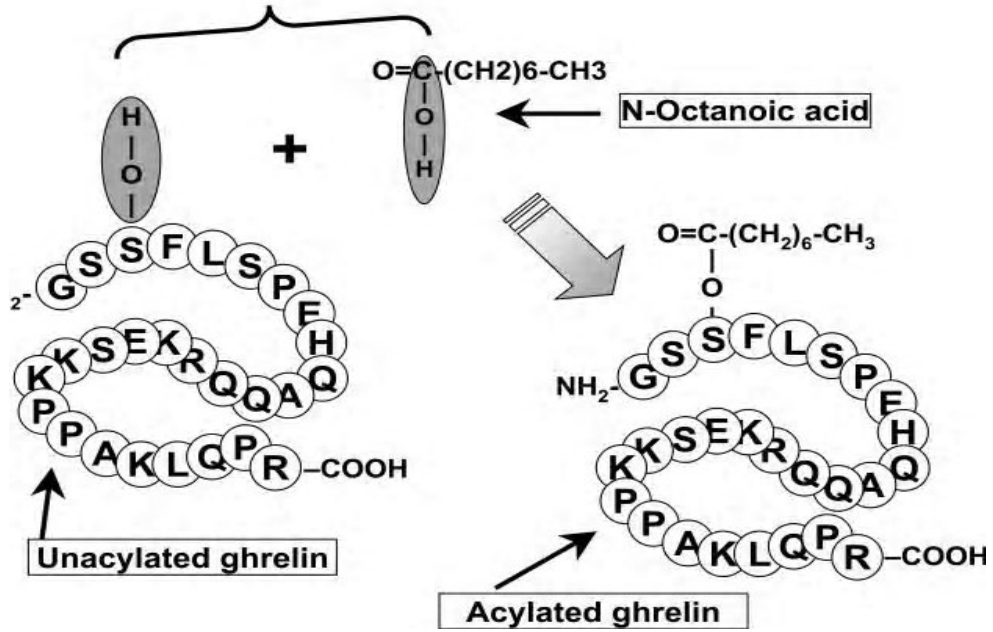
Grelın keşfedilmeden önce Davis tarafından midede X/A benzeri hücreler keşfedilmiştir. Bu hücrelerdeki granüllerin ne yaptığı belirlenememiştir (12). 1976 yılında Bowers ve arkadaşları tarafından met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptit analogu bulunmuştur (13). Bu madde büyüme hormonu salınımına neden olduğundan 'Growth Hormone Secretary' GHS diye adlandırılmıştır. Bu madde hipofizi direkt olarak etkilemektedir (2). Büyüme faktörü salıcı peptid-6 (GHRP-6) 1984'te bulunmuştur. GHRP-6'nın aktif olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (14). Bu ve diğer non-peptid maddelerin vucuda verildiğinde GH salınımını artırdıkları görülmüş ve etki mekanizmaları araştırılmış ve GHRH'nin hipofiz bezini uyararak GH salınımını artırdığı kanıtlanmıştır (10,15). Farelerin midesinde grelin 1999 yılında keşfedilmiştir ve böylece X/A benzeri hücrelerdeki granüllerin sırrı çözülmüştür (1).

## 2.3.GRELİNİN YAPISI

Grelın 28 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. Grelinin N-terminal ucundaki üçüncü aminoaside serine bağlı oktanil grubu denilen 8 karbonlu bir yağ asidi bağlanmasıyla aktif hale gelir. Grelın kendisine yağ asidi bağlanmasıyla reseptörüne bağlanarak açılasyonunu gerçekleştirir. Grelın kan-beyin bariyerini de geçebilmektedir. Açıllanmış grelinin nasıl desaçil grelin şekline dönüştüğü henüz bilinmemektedir (1).



Şekil 2.2.GHS ve grelinin hücre içi sinyal iletisi



Şekil 2.3. Açıllanmış ve desaçil grelinin aminoasit dizilimi

## 2.4. GRELİNİN DOKULARDAKİ DAĞILIMI

Grelın öncelikle midenin fundusunda oksintik bezde bulunmaktadır. Mide fundusunda grelin içeren hücreler pilordan daha fazladır. Grelın, mukozal epitelyumda ayrı bir endokrin hücre tarafından salgılanır (3). Dolaşımdaki grelinin %30 kadarı gastrointstinal kaynaklıdır. Barsaklarda ise duodenumdan kolona ilerledikçe grelin konsantrasyonu azalır (16).

Oksintik mukozada dört tip endokrin hücre birleşmiştir. Bunlar; enterechromaffin (EC), enterechromaffin benzeri (ECL), delta (D) ve X/A benzeri hücrelerdir. X/A benzeri hücrelerde grelin salgılanır (12,17).

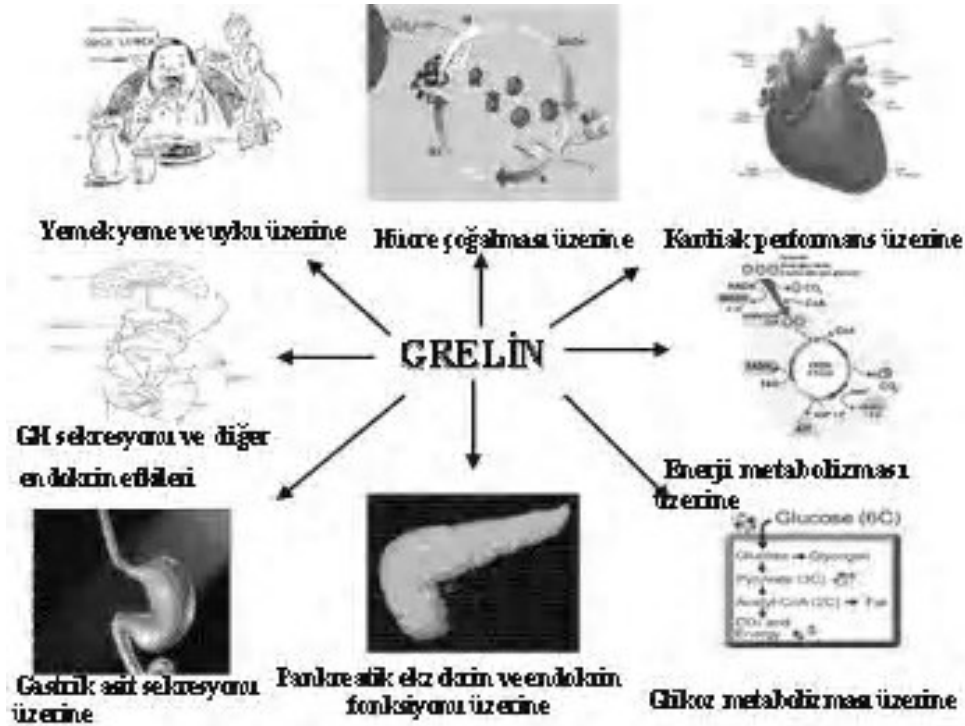
Santral sinir sisteminde grelin mRNA'sı ve immunoreaktif peptid seviyeleri düşüktür. Hipotalamusta grelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleusta grelin sentezlenir. Lateral hipotalamusta, ventro mediyal nükleusta, dorso mediyal nükleusta, paravetriküler nükleusta, üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta greline rastlanmıştır (18). Ayrıca stria terminaliste, amygdalada, talamus ve habenulanın nükleusunda da grelin bulunmuştur (19,20). Hipotalamusta grelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (1,21). Kalp ventrikülünde grelin reseptörü bulunmuştur. Değişik tümörlerde de grelin bulunduğu bildirilmektedir. Mide dışındaki dokularda ve tümörlerdeki grelin miktarları mideden daha azdır bu dokularda grelinin fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir (22-28).

Sıçan pankreasında açılmış ve açılmemiş grelinin bulunduğu saptanmıştır. Pankreasın alfa ve beta hücrelerinde de grelin saptanmıştır. Langerhans adacığında da epsilon hücrelerinde bulunmaktadır. Pankreasta grelinin bu hücrelerde veya henüz keşfedilmemiş hücrelerde üretiliyor olabileceği düşünülmektedir. Greltin kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (29).

Greltin mRNA'sı böbrekte özellikle glomerulusta bulunmuştur (30). Greltin intersitial leyding hücreleri ve sertoli hücrelerinde de görülmüştür (31). Kondrositlerde sentez ve sekresyonu gösterilmiştir (32). Ayrıca tükürük bezinde (33,34), dişte (6), memede ve anne sütünde bulunmaktadır (4,5).

## 2.5.GRELİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Greltin büyüme hormonu (GH), iştah, uyku, gastrik asit sekresyonu, adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin salınımı, gastrik motilite, hücre proliferasyonu, kalp ve damarlar üzerine, karbonhidrat metabolizması ve pankreas üzerine etkileri vardır. Bu etkiler şöyle sıralanabilir.



Şekil 2.4. Greltinin başlıca etkileri

### **2.5.1.İştah Üzerine Etkisi**

Yemek yemek fizyolojik bir ihtiyaç olduğundan iştahın beyin tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Grelinin iştah üzerine pozitif etkileri vardır (35). Grelinin iştah üzerindeki etkisi GH'den bağımsızdır. Grelini hipotalamusa 3 yolla etki eder; 1)-Midede sentezlenerek kan yoluyla arkuat nükleusa ulaşır ve kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek iştahı etkiler. 2)-Periferden salgılanan grelin vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal etkilerle nükleus tractusa ulaşarak hipotalamusu etkiler. 3)-Grelini hipotalamusta lokal olarak sentezlenerek arkuat nükleusta bulunan nöropeptid Y/A gouti-related peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarır (36).

Grelini üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölgeye leptinde etki eder. İntraserebroventriküler grelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA seviyelerini artırdığı ve periferel grelin uygulamasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alınımını stimule ettiği bildirilmiştir (37).

Grelini beden kitle indeksi ile zıt ilişkilidir (38,39). Örneğin anoreksiyalı hastalarda (40), kansere bağlı iştahsızlığı olanlarda (41-43), kardiyak problemi olanlarda (44), çölyak hastalığında grelin seviyeleri yükselir (45,46). Çölyak hastalığında gluten kısıtlaması yapıldığında grelin seviyeleri normale döner (47). Sıçanlarda 48 saatlik açlık sonrası grelin seviyeleri belirgin derecede yükselmiştir (48). Bu tip hastalarda grelin iştah açıcı olarak kullanılabilir (49). Ancak bu tip hastalarda grelin seviyelerinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

### **2.5.2. Uyku Üzerine Etkisi**

Uykuyu artırdığı düşünülmekle birlikte bu etkisi kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (50). Beden kitle indeksinden bağımsız olarak tıkayıcı uyku apnesi olan hastalarda grelin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (51). Başka bir grup araştırmacı ise grelin seviyesinin değişmediğini rapor etmiştir (52). Başka bir araştırmada ise insanlara grelin verilmesi gece uykusunu düzenlemiştir (3).

### **2.5.3.Büyüme Hormonu Salınımına Etkisi**

Grelini keşfinden sonraki yıllarda GH salgılatıcı bir hormon olduğu düşünülmüştür. GH iki yolla salınır. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine bu hormona ait reseptör aracılığıyla (GHRH-R) girerek intraselüler cAMP

seviyesini artırır ve GH salınımını uyarır. İkincisinde büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) ya da grelin hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) aracılığı ile hipofiz içine girer ve fosfolipaz C aktivastonu sonucu intraselüler  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonunu artırarak GH salınımını artırır.

Grelın büyüme hormonu salınımını in vitro ve in vivo şartlarda doz bağımlı olarak artırmıştır (1,53,54,55).

İnsan ve köpeklerde grelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salgılanmasını uyarır (2). Grelın, büyüme homonu salgılatıcı hormon salınımını artırır, somatostadin salınımını azaltır. Grelın diğeri canlılardaki GH salınımını da artırmaktadır (56).

Grelın ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salınımını artırmaktadır. Grelınin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi ile vagus siniri arasında da bir bağlantı vardır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde grelin verilse bile GH salınımı azalmaktadır (57).

GH eksikliği olan hastalara GH verilmesi geçici olarak grelin seviyelerini düşürür (58). Ancak uzun süreli GH uygulanması da grelin seviyesini düşürür (59) ya da etkisiz kalmaktadır (60). Bu sonucun total veya bölgesel yağlanma veya insülin direnci ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (2,61).

#### **2.5.4.Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Kalp ve aortta grelin mRNA'sı bulunmaktadır (11,62). İnsanlara grelin enjekte edilmesi arterial kan basıncını değıştirmeden kalp atım hızının düşmesine sebep olur (62). Grelın verilmesi sol ventrikül atım hacminde yükselmeye neden olmaktadır. Grelın, arterlerdeki endotelin-1'in vazokonstriksiyon etkisini ortadan kaldırır (63).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda grelin verilmesi vasküler direnci düşürmüş ve kardiak outputu artırmıştır. Sıçanlarda grelin verilmesi kalp yapısını ve fonksiyonunu iyileştirmiştir ve kardiyak kaşeksiyi engellemiştir. Grelın kalbi ve damarları koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (64).

#### **2.5.5.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi**

İnsanlarda grelin uygulaması insülin salınımını azaltır (65). Grelınin GH salınımını artırması sonucu insülin direnci ve glikogenezis artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyi artar (66). Grelınin adacık a hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilir.

Sitozolik serbest  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu artırarak insülin sekresyonunu stimule eder (67).

### **2.5.6.Yağ Dokusuna Etkileri**

Kronik grelin alımı kemirgenlerde vücut yağ düzeylerini artırır (68). Grelinin ve büyüme hormonu salgılatıcı faktörün dolaşımdaki leptin seviyesini ve mRNA ekspresyonunu artırdığı bildirilmektedir (69). İnsülin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro grelin uygulamasından sonra inhibe olur (70).

Grelin seviyeleri obez kişilerde düşüktür (71). Beslenmeye bağlı kilo kaybı grelin seviyelerini artırır (38). Grelinin vucut ağırlığına etkisinin total vücut yağına ya da bölgesel yağlanmaya değil insülin düzenlenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (72). Obez kişilerde GH ve grelin seviyeleri düşüktür ancak, bu iki parametre arasındaki belirleyici etki henüz bulunamamıştır (73). Grelinin intra venöz verilmesi açlık hissini uyarır. Grelinin bloke edilmesi obezite tedavisinde kullanılabilir. Grelin üretemeyen farelerin beslenme davranışlarında bir değişikliği gözlenmemiştir. Bu fareler için aşilar üretilmiştir ve başarıyla uygulanarak kiloları kontrol altına alınmıştır. Kilo kontrolünde ilerde bu aşilar kullanılabilir. Ancak iştah birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir (74).

### **2.5.7.Bağırsak Sistemine Etkisi**

Grelin ilk defa mide dokusunda bulunmuş ve daha sonra iştah üzerindeki etkileri ortaya çıkmıştır. İntravenöz grelin uygulanmasında doza bağımlı olarak gastrik asit salgısını ve gastrik hareketliliği artırdığı görülmüştür (75). Greline maksimum yanıt deri altı histamin (3mg/kg) uygulamasıyla elde edilir. Bu yanıt daha önce atropin veya bilateral servikal vagotomi ile engellenebilir. Ancak  $H_2$ -reseptör antagonisti bu yanıtı engellemez. Grelinin intraserebroventiküler uygulanması da gastrik asit salgısını artırır (76). Grelin gelecekte gastrik ileus tedavisinde kullanılabilir (77).

Bir grup araştırmacı *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında grelin seviyesinin artığını belirtmiştir (78). Başka bir grup araştırmacı ise azaldığını belirtmiştir (79). *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra bazı hastalarda grelin seviyesi artarken bazı hastalarda azalmıştır (80).

### **2.5.8.Pankreatik Fonksiyon Üzerine Etkisi**

Pankreasın yeni keşfedilen e hücrelerinde grelin sentezlenmektedir (67,81,82). Grelini fetal hayatta mideden çok pankreasta üretilir. Doğumdan sonra ise pankreatik grelin azalır. Grelini mRNA'sı ve grelin seviyesi doğumdan önce pankreasta daha fazladır (83).

### **2.5.9.HDL Üzerine Etkisi**

Dokularda ve dolaşımdaki grelin tiplerinden desaçil grelin açılmış grelin seviyesinden daha fazladır (8). Grelini kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlanır, grelinin aktivasyonu için üçüncü amino asidine bir yağ asidi bağlanması gerekmektedir (1,2,3,15). Muhtemelen paraoksanaz bu yağ asidinin açil bağlarını kırarak grelinin desaçil forma geçmesinde rol alır (8,84).

### **2.5.10.İsı Üzerine Etkisi**

Santral ya da periferal yolla grelin verilmesi doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Grelini intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olmakta ancak intraserebroventriküler verilirse ısı artışı 10-60 dakika arasında olmaktadır. Bu ısı artışının nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak grelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu düşünülmektedir (8).

### **2.5.11.Kemik ve Diş Dokusuna Etkisi**

Grelini ratlarda osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Canlılarda gastrektomi kemik kütlelerinde azalmaya neden olmaktadır (85,86). Bu durum gastrektomi ile mide fundusu çıkarılan canlılarda grelin saturasyonunda azalmaya neden olduğundan olabilir. Dişlerdeki grelinin diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin oluşum evresinde de oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir (6). Grelini kemik doku üzerine doğrudan etki ettiğinden ilerde osteoporozis tedavisinde kullanılabilir (86).

### **2.5.12.Leptin Üzerine Etkisi**

Leptin hematopoetik sitokinlerin yapısına benzemektedir, 4 alfa sarmal yapar ve Cys 96-Cys 146 arasında bir disülfid bağ içermektedir. Leptin beyaz ve kahverengi yağ dokusu hipotalamus, pituitör bez gibi birçok dokudan sentezlenmektedir.

Grelin ve leptin feedback mekanizması ile birbirlerini etkilemektedirler. Bu iki hormonun seviyeleri açlık-tokluk, glikoz, insülin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, cinsiyet, obezite, polikistik over sendromu ve enerji gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır (87).

İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında arteriyel basınç yükselmekte (87); ve grelin verildiğinde ise arteriyel basınç azalmaktadır (62,88).

### **2.5.13.Obestatin Üzerine Etkisi**

Obestatin yeni keşfedilen bir hormon olup henüz etkileri tam olarak bilinmemektedir. Grelin ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır (89). Etkilerinin şunlar olduğu düşünülmektedir (90,91):

- a) Obestatin greline zıt etki göstermektedir. Grelin beslenmeyi uyarırken obestatin beslenmeyi inhibe eder.
- b) Sıçanlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.
- c) Etkisini hücrelerdeki siklik adenozin monofosfat miktarını artırarak göstermektedir.

### **2.5.14.Otonom Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Grelin sempatik aktiviteyi önler ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürür. İntraserebroventriküler grelin enjeksiyonu nükleus solitarius ile otonom sinir sistemi ve kan basıncının düzenlenmesinde görevli olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. Üçüncü ventriküle intraserebroventriküler grelin verilmesi kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlenmesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (53).

Grelinin otonom sinir sistemindeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı belirlenmiştir (53,57).

### **2.5.15.Vagus Sinirine Etkileri**

Grelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarda sentezlendiği ve afferent nöronlara gönderildiği kanıtlanmıştır. Vagal afferent blokajı periferel grelinin neden olduğu açlık hissini ortadan kaldırır, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagotomi ile inhibe edilebilmektedir (92). Grelin, spontan vagal afferent etkisini azaltmakta ancak; bombesin, kolesistokinin, obestatin ve leptin vagal afferent etkiyi artırmaktadır. Ayrıca grelinin vagus ile beslenmedeki rolü zıttır. Vagus kesilirse iştah değişmektedir. Bu da konsantrasyonundan bağımsız olarak vagusun iştahı etkilediğini ortaya koyar (93).

### **2.5.16.Hücre Proliferasyonu Üzerine Etkileri**

Tümör dokularının çoğunda grelin ve grelin reseptörü bulunmaktadır. Grelinin bu dokularda neokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir (94,95).

### **2.5.17.Diğer Endokrin Etkileri**

Grelin uygulaması GH salınımını artırmakta, dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin ve kortizol seviyelerini de hafif miktarda artırmaktadır; fakat folikül stimulan hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinde bir değişiklik yapmaz (96). Ancak grelin hipertiroidide azalmış ve hipotiroidide artmıştır (97). Grelinin tiroid üzerine direkt inhibitör etkisi vardır. Grelinin büyüme hormonu salgılatıcı hormonla (GHRH) birlikte verilmesi sinerjik etki oluşturmaktadır (98).

Ayrıca tip 2 diabette veya insülin direnci olan kişilerde grelin seviyeleri düşüktür (99). Obez kişilerde grelin seviyeleri ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (100). Gene zayıf ancak tip 2 diabeti olanlarda grelin seviyeleri normaldir (101). Menapoz öncesinde olan ve diyabet olmayan kadınlarda yapılan bir çalışmada grelin ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (99). Tip 1 diabetli çocuklarda grelin seviyeleri normaldir (102). Streptozotosin ile tip 1 diabet oluşturulan ratlarda grelin seviyeleri yükselmiş bu ratlara insülin uygulanması ile grelin seviyeleri normale dönmüştür (103). Gene bu ratlara çinko verilmesi grelin üreten hücrelerin azalmasına neden olmuştur (104).

Gebe kadınlarda yapılan bir çalışma beden kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek tansiyonla birlikte düşük grelin seviyesi olduğunu göstermiştir (105,106). Ancak gebelik sırasında proteinüri ve yüksek tansiyonla karakterize olan preeklampsi durumunda grelin seviyesinin arttığı gözlenmiştir (107). Bu durumun preeklampside artan leptin seviyesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Gebelikte grelin verilmesi ile bu tansiyon yüksekliği kontrol altına alınabilir (108).

Polikistik over sendromu (PCOS) olan kişilerde düşük grelin seviyesi ve insülin direnci bulunmuştur (108).

Hepatoselüler karsinomu olan hastalarda grelin seviyesi artmıştır (109;110). Gastrik ve mukaepidermoid karsinomlarda ise grelin üreten hücrelerin yokluğu dikkat çekmektedir (111,112). Büyüme hormonu ve kanser arasında bir bağlantı olduğu ortaya konmuştur (113). Grelinde büyüme hormonu salgılatığına göre grelinle kanser arasında da bir ilişki olması muhtemeldir.

Alkol kullanımına bağlı olmayan yağlı karaciğerde insülin direnci ve düşük grelin seviyeleri gözlenmiştir (114). Sirozlu hastalarda ise grelin seviyeleri yükselmektedir (115).

Akromegalide grelin seviyeleri azalır (116) veya değişmez (117).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda grelin miktarı oldukça yükselmiştir. Bu artış fonksiyonunu yitiren böbreklerin grelini yıkıp atamamasına bağlıdır (118). Ancak diyaliz hastalarında da grelin seviyesi artmıştır (74).

Tedavi gören epileptik hastalarda kilo değişimi olmadan grelin seviyeleri düşmüştür (119), ancak başka bir araştırmaya göre yükselmiştir (120).

Turner sendromunda grelin seviyeleri azalır (121). AIDS'de de grelin seviyeleri azalır (122).

## **GRELİN SALINIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

<b>Grelın Salınımını Arttıranlar</b>	<b>Grelın Salınımını Azaltanlar</b>
Açlık, düşük BMI	Gıda alımı, yüksek BMI
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsulin (?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS, grelin
	PYY 3-36
	Urokortin-I

### **2.6.KAN**

Kan birçok görevi olan sıvı bir dokudur. Kanın %60'ı sıvı %40'ı şekilli elemanlardan oluşur. Kanın oksijen-karbondioksit taşıma, besin maddesi-atık maddesi taşıma, hormon taşıma, asit-baz dengesini sağlama (pH=7,35-7,45), sıvı-elektrolit dengesini ayarlama, savunma, biyolojik oksidasyonla oluşan ısıyı ayarlama ve pıhtılaşmayı sağlama gibi görevleri vardır (123).

#### **2.6.1.Eritrositler**

Eritrositler kanın şekilli elemanlarının büyük bölümünü oluşturur. Birleşimlerdeki hemoglobinle kanın kırmızı rengini verirler. Taze eritrositlerde tek tek görüldüklerinde yeşile benzer sarı renk alırlar. Giemsa gibi eosin ve orange boyalarla boyanırlarsa pembe kırmızı renk alırlar. Etkin hareketleri yoktur, kan dolaşımıyla pasif hareket ederler. Yumuşak ve esnek olduklarından sıkıştırılabilirler ve çaplarından çok daha dar yerlerden rahatlıkla geçebilirler (123,124).

Eritrositlerin görevleri öncelikle dokularda oluşan CO<sub>2</sub>'yi akciğerlere taşımak ve akciğerlerden O<sub>2</sub>'yi dokulara taşımaktır. Ayrıca kanın alkalik reaksiyonun değişmezliğini sağlamaktır. Bu görevlerini bünyelerinde bulunan hemoglobin ve fosfatlar yardımıyla gerçekleştirirler. Eritrositler yüzeylerinde bulunan antijenlerle kan gruplarının belirlenmesini de sağlarlar (125).

Alyuvarlar çekirdeksiz ve yuvarlak görünümündedirler ortalarından bastırılmış yapıları vardır. Bu bikonkav yapıları ve esnek zarlarının yardımıyla gaz taşınmasına çok elverişlidirler (123).

Eritrositler daha çok kırmızı kemik iliğinde yapılırlar. Ancak fetal hayatta ilk olarak karaciğerde, dalakta ve diğer lenfoit organlarda kan yapımı başlar; doğum yaklaştıkça bu görevi kırmızı kemik iliği alır. Tüm kan hücrelerinin asıl kökeni retiküler bağdokudaki başkalaşıma uğramamış ilkel retikulum hücreleridir. Memeli alyuvarlarının ömrü 100-135 gündür. Alyuvarlar 50 dereceye kadar ısıtıldıklarında ölürlere (126).

Dolaşımdaki eritrosit sayısı dalgalanma göstermez. Ancak kanama, anemi ya da dokulara giden oksijen azaldığında eritropoetik faktör çok miktarda kana salınarak karaciğerde eritropoetin yapılmasını sağlar ve alyuvar oluşumunu hızlandırır (125).

Ömürleri dolan eritrositler dalak ve karaciğerde yıkıma uğrarlar. İnsanlarda ortalama eritrosit sayısı bir milimetreküp kanda 4-6 milyondur. Sıçanlarda ise ortalama 5,5-10 milyondur (127).

### **2.6.1.1.Hemoglobin**

Eritrositin işlevini yerine getiren birimidir. Akciğerlerde  $O_2$  ile bileşik yaparak  $O_2$ 'yi dokulara taşır ve dokularda da  $CO_2$  ile bileşik yaparak akciğerlere taşır. Alyuvara kırmızı rengini veren hemoglobindir. Hemoglobin, demir içeren 4 molekül hem (%4) ve aminoasitlerden oluşan globin (%96) zincirlerinden meydana gelmiştir. Hemoglobine rengini veren hemdir. Globin protein yapısında olduğu için hayvan türlerine göre farklılık gösterir. Bu nedenle hemoglobinin molekül ağırlığı türlere göre farklıdır. Ancak yüksek yapılı canlıların tümünde hem'in yapısı aynıdır. Hem, pirol türevlerindedir ve bileşiminde dört pirol halkasıyla ortasında iki değerli demir atomu vardır. Pirol bitkilerde solunumla görevli klorofille benzer. Kan renkli maddesinin karaciğerde parçalanmasıyla safra renkli maddesi oluşur. Kanın renkli maddesi olan hemoglobin insan ve omurgalı hayvanlarda alyuvar içerisinde bulunur. Hemoglobin oluşumu proeritroblastlarda başlar ve retikülosit evresinde tamamlanır. İnsanlarda ortalama hemoglobin miktarı bir milimetreküp kanda 12-18 gram sıçanlarda ise 13,6-19 gramdır. Hemoglobinin alyuvarlardan dışarı çıkmasına hemoliz denir (123,125).

### **2.6.1.2. Hematokrit**

Kanın şekilli elemanlarının tüm kan hacmine oranıdır. Başka bir ifadeyle kan hücrelerinin yüzde olarak hacmini belirlemektir. Genellikle hematokrit değer 100 ml kanda bulunan alyuvarların ml olarak hacmini gösterir. Hematokrit değer %50'nin altındadır. Genellikle kan santrifüj edilerek çökmesi hızlandırılır (127).

Alyuvarların hacmi fizyolojik koşullarda bile belirli sınırlarda değişir. Anemi, polisitemi (poliglobüli, eritemi) durumlarını belirlemek için hematokrit değer hesaplanır. Hematokrit değer, plazma hacmine, alyuvar şekil ve büyüklüğüne bağlıdır. Kan sıvısının azaldığı durumlarda hematokrit değer artar, arttığı durumlarda azalır. Örneğin kusma, sürgün, yanık, şeker koması, addison krizi gibi durumlarda bedenden çok su kaybedilmesi sonucu kanın sıvı kesimi azaldığından hematokrit değer artar. Ancak gebelik ve anemilerde kan sıvısı arttığından genel olarak hematokrit değer azalır. Hematokrit değer alyuvar sayısının arttığı durumlarda artar. Örneğin anteraman yapan yarış atlarında, ahırda kalanlara göre alyuvar sayısı daha fazla olduğundan yüksek bir hematokrit değere sahiptirler. İnsanlarda ortalama hematokrit değer %40-54 arasındadır. Sıçanlarda ise %39-54 arasında yer alır (123).

### **2.6.1.3. Ortalama Alyuvar Hacmi**

Bir alyuvarın ortalama hacmidir. Çöktürülmüş alyuvarların hacmi ile bir milimetre küp kanda bulunan alyuvar sayısından yaklaşık olarak hesaplanır (123,127).

### **2.6.1.4. Ortalama Alyuvar Hemoglobini**

Her bir alyuvara düşen ortalama hemoglobin miktarını mikro gram olarak gösterir. Bu formül ile bir alyuvar içindeki hemoglobin miktarı gram olarak hesaplanır (123,127).

### **2.6.1.5. Ortalama Alyuvar Hemoglobin Konsantrasyonu**

Ortalama olarak her bir alyuvara düşen hemoglobin miktarıdır (123,127).

## **2.6.2. LÖKOSİTLER**

Lökositler vücudun savunma işlevini yürüten hareketli bir birimdir. Taze kan frotilerinde renksiz, parlak ve protoplazmaları düzensiz parçacıklar olarak görülürler. Sitoplazma ve çekirdekten oluşurlar, hücre zarları yoktur. Özgül ağırlıkları eritrositlerden daha düşüktür. Bu nedenle kan hücrelerinin çöktürülmesinde eritrositlerin üzerinde yer alırlar. Çekirdekli olduklarından oksijen kullanımları ve metabolizmaları

fazladır. Akyuvarlar kanın dışındaki vücut sıvılarında, lenfde ve bezsel dokularda da bulunurlar (124).

Akyuvarlar protoplazmik yapılarının esnek oluşu nedeniyle, incelip uzayarak en dar yerlerden geçebilirler. Kılcal damarlarda akyuvarlar kenarlarda bulunurlar, yabancı ayaklarıyla damarlar içinde aktif hareket edebilirler. Damar dışına da çıkarak hücreler arasında dolaşarak, yabancı mikroorganizmalarla karşılaşmazlarsa ya salgılar içerisine geçerek dışarı atılır ya da retiküloendotelial sistemde yıkıma uğrarlar (126).

Dokularda yerel bir zedelenme olduğunda bedene yabancı bir madde ya da mikroorganizma girdiğinde, bu bölgeye yakın kılcal damarlar içerisindeki akyuvarlar damar çeperine çarparak sınırdaki yığınak yaparlar. Buradan damar dışına çıkarak dokudaki bakterilerle mücadele ederler. Bu mücadele fagositoz yoluyla olabildiği gibi lizozomlarla hücreleri parçalayarak da gerçekleşir. Bakterileri sindirerek de mücadele ederler (123).

Akyuvarların, alyuvarlara oranla ömürleri çok kısadır. Ne kadar yaşadıklarına ilişkin kesin bir bilgi yoktur. Ortalama olarak 16 saat yaşadıkları kabul edilir. Çeşitli akyuvar tiplerinin yaşam süreleri birbirinden farklıdır. T lenfositlerin ömrü vücudun bu hücrelere gereksinimine göre birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişir. B lenfositler ise birkaç gün yaşarlar. Granülositlerin ortalama ömrü 23 dakikadır. Genellikle ömürleri birkaç dakika ile birkaç gün arasında değişir. Monositlerin ise 3 ay kadar yaşadıkları bildirilmektedir (124).

Oluşum ve parçalanma hızları değişiktir. Ölü akyuvarlar ve parçalarının ortadan kaldırılmasında dalak ve karaciğerin, retiküloendotelial hücrelerin görevli oldukları bildirilmiştir. Lenfositlerin lenf düğümlerinde parçalandıkları sanılmaktadır. Ayrıca akyuvarlar, salya, sidik ve genital organların salgılarında bulunurlar ve bu yolla dışarı atılırlar (125).

Granüllü akyuvarlar kırmızı kemik iliğinde; granülsüz akyuvarlar lenf folikülleri, lenf düğümleri, timus ve dalakta üretilirler. Kanda farklı lökosit tipleri bulunmaktadır. Bunlar granülositler; nötrofil, bazofil ve eozinofildir, ve agranülositler; lenfosit ve monositlerdir (126).

### **2.6.2.1.Granüositler**

Çekirdekleri tanecikli olduğundan ya da birden fazla parçalı olduğundan polimorf nükleer veya polinükleer lökosit diye adlandırılırlar. Boya alma özelliklerine göre isimlendirilirler (127).

#### **2.6.2.1.1.Nötrofiller**

Çekirdeklerinin çubuk yada parçalı oluşuna göre adlandırılırlar. Sayıları kandaki tüm lökositlerin %60 kadardır (123).

Çubuk çekirdekli nötrofiller; kanda bulunan tek çekirdekli genç nötrofillerdir. Çekirdekleri çubuk, bant, virgül, U, S yada V şeklindedir. May Grünwald-Giemsa boyamasıyla çekirdekler koyu mor renkte sitoplazma açık pembe renkte boyanır (125).

Parçalı çekirdekli nötrofiller; çekirdekleri iki yada daha fazla parçalıdır. Nötrofiller yaşlandıkça çekirdekleri parçalanır ancak tamamen ayrılmaz. Bu nötrofiller yalancı ayaklar çıkarıp aktif olarak hareket ederler. Güçlü fagositoz özellikleri vardır. Akut enfeksiyöz hastalıkların ilk döneminde, ateşli hastalıklarda, tümörlerde, akut kanamalarda, koroner trombozda, alyuvar hemolizinde ve operasyonlardan sonra nötrofil sayısı artış gösterir (124).

#### **2.6.2.1.2.Eozinofiller**

Asit boylarla boyanmaları nedeniyle asidofil diye de adlandırılır. May Grünwald-Giemsa ile hafif pembe boyanan protoplazma içinde, parlak kırmızı renkte bilye taneciklerine benzer biçimde iri granüller bulunur. Sitoplazmayı örten bu granüllerle hücre, çilek görünümündedir. Çekirdekleri az parçalıdır ve koyu maviye boyanırlar. Eozinofiller, nötrofiller gibi hareketlidirler ve fagositoz özellikleri vardır. Ancak nötrofillerden daha yavaş hareket ederler. Sayıları kandaki tüm lökositlerin %2'si kadardır. Kan dışında deri, solunum yolları ve barsak epitelinde bulunurlar. Paraziter hastalıklarda, alerji, anafilaksi ve enfeksiyöz hastalıklarda sayıları artar. Eozinofiller zehirlerin toksik kesimlerinin parçalanmasında görev alır (123,126).

#### **2.6.2.1.3.Bazofiller**

Yapıları genel olarak nötrofillere benzer, hareketleri yavaştır. Yaklaşık olarak bir alyuvar büyüklüğündedirler. Sitoplazma ve çekirdekleri kırmızıya benzer kirli mavi renkte irili ufaklı granüllerle örtülüdür. Tüm lökositler içinde sayıları yaklaşık olarak

%0.5-1.5 arasında değişir. Bünyelerinde heparin bulundururlar. Bunlarda lizozom enzimlerinden bir bölümü bulunur ve granüllerinde histamin de bulundururlar. Zarlarındaki IgE ile allerji oluşumunda da görev alır (127).

#### **2.6.2.2.Agranüositler**

Agranüositler lenfosit ve monositler olarak ikiye ayrılır. Bu hücelere tek çekirdekli anlamına gelen mononükleer lökosit de denir (123).

##### **2.6.2.2.1.Lenfositler**

Lenfositler küçük lenfositler ve büyük lenfositler olarak ikiye ayrılırlar. Dolaşımında bulunan lenfositlerin %85-90 kadarı küçük geri kalanında büyük tip lenfositlerdir. Çekirdek hücrenin büyük bir kısmını doldurur. Büyük lenfositlerin çekirdekleri daha küçüktür. Sitoplazma çekirdeğin etrafında ince mor bir halka şeklinde görülür. Salgı işlevleri azdır ve fagositoz yapmazlar. İçlerinde lipaz bulunur ve yağların sindirimi ile ilgilidirler. Hücrenel ve sıvısal bağışıklığı sağlarlar. Antikor oluşumunda ve organizmanın yabancı proteinlere karşı korunmasında rol alırlar. Doku ve organ naklinde ret olayında görev alırlar. Kronikleşen yangılarda ve akut enfeksiyonların iyileşme evrelerinde sayıları artar. Lenfositler fetal hayatta karaciğer ve dalakta, doğumdan sonra kemik iliğinde yapılırlar. Lenfositler B ve T olarak ikiye ayrılır (124).

T Lenfositler; doğumdan sonra kemik iliğinden dolaşıma geçen kök hücreler timusta başkalaşıma uğrayarak T lenfositleri (timus kaynaklı lenfosit) oluşturur. T lenfositler timusu geçtikten sonra hücrenel bağışıklık yeteneği kazanırlar (123,124).

T lenfositler yardımcı, eylemci, baskılayıcı, öldürücü ve bellek olarak beş alt kümeye ayrılırlar (126).

Yardımcı T Lenfositler; T lenfositlerin büyük bir bölümünü oluşturur. B lenfositlerin bazı antijenlere karşı antikor oluşturmalarına yardım ederler. Yardımcı T lenfositlerin hücrenel bağışıklıkla ilgili olana yardımcı T<sub>1</sub> ve hüneral bağışıklıkla ilgili olana yardımcı T<sub>2</sub> hücreleri denir (125).

Eylemci T Lenfositler; bunlar gecikmiş tipte aşırı duyarlılık tepkimelerini kontrol ederler. Hücrenel bağışıklıkta önemli rol oynarlar. B lenfositler immunoglobulin oluşumunu uyarır (124).

Baskılayıcı (süpresör) T Lenfositler; bu tip lenfositler diğer T lenfositlerin ve B lenfositlerin işlevlerini baskılar ve fazla antikor yapımını önler (123).

Öldürücü (sitotoksik) T Lenfositler; doğrudan hedef hücreye yapışarak etki gösterir. Zarlarındaki reseptörler ile hedef hücreye yapışırlar. Antikor yokluğunda virüsler ve tümör hücrelerini tanır ve yıkıma uğratırlar. Hedef hücreye bağlanan öldürücü T lenfositler sitoplazmalarındaki granülleri iki hücre arasına bırakırlar. Bu granüllerdeki perforin adı verilen protein molekülleri hedef hücrede porlar meydana getirirler. Bu porlardan hedef hücre içeriği dışarı akarken, T lenfositlerin granüllerindeki lenfotoksin ve proteazlar da hedef hücre içine girer ve hücrenin ölümüne neden olurlar (123).

Bellek T Lenfositler; kan dolaşımında aylarca hatta yıllarca yaşayan uzun ömürlü, belleği sağlam T lenfositlerdir. B lenfositlerden de bunun gibi hücreler (bellek B lenfositler) doğmaktadır (126).

B Lenfositler; B hücreleri yüzey reseptörleri olarak immunoglobulinleri taşırlar. Bu immunoglobulinler özel antijen reseptörleridirler. Antijenler reseptörlere lenfositlerde başkalaşım, çoğalma olur. Ancak yeterli uyarım için makrofajlara ve yardımcı T lenfositlere ihtiyacı vardır (127).

#### **2.6.2.2.2.Monositler**

Dolaşım kanındaki akyuvarların en büyükleridir. Kuvvetli amipsi hareketleri vardır. Boyanmış frotilerde çevreleri düzensiz görünür. Güçlü fagositoz özellikleri vardır. Makrofajların lizozomları çok miktarda lipaz taşırlar. Bu lipaz mikrobakterilerin kalın lipit zarlarını sindirir. Genç monositlerin çekirdeği parçasızdır yaşlandıkça parçalanırlar. Çekirdek mor bir yumak gibi görünür (126).

Monositler kemik iliğinden kana geçerler. Dolaşım dışında bağ dokuda, karaciğer ve akciğerdeki makrofajlarda monosit bulunmaktadır. Pirojenik etkileri vardır. Sayıları tüm kandaki lökositlerin %5'i kadardır (125).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. GEREÇLER**

1. Alyuvar pipeti
2. Hayem eriyiği
3. Işık mikroskobu (olympus)
4. Thoma lamı
5. Lamel (24x24)
6. Lamel (22x22)
7. Enjektör
8. Kurutma kağıdı
9. Alkol
10. Tentürdiyot
11. Saf su
12. Çeřme suyu
13. Eter
14. Petri kutusu kapađı

15. Küçük cam kapsül
16. Akyuvar pipeti
17. Türk eriyiği
18. Yüksek devirli hematokrit santrifüj
19. Heparinli kapiller tüp
20. Pamuk
21. Hava gazı beki
22. Okuma aracı
23. Lam
24. Toplu iğne
25. Lam sehpası
26. 20cc'lik ölçü silindiri
27. Damlalık
28. May Grünland boyası
29. Giemsa boyası,
30. Küvet
31. 4 adet küvet boyunda uçları lastikli cam çubuk
32. Çalar saat
33. Sedir yağı
34. Sahlinin hemoglobinometresi
35. Klorhidrik asit (1/10N)
36. Hemoglobin pipeti
37. Cam baget

### **3.1.1. Hayvan Materyali**

Bu çalışmada hayvan materyali olarak, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel Klinik Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen 40 adet, sağlıklı, ortalama 300 gram ağırlığında erkek Sprague-Dawley ırkı sıçan kullanıldı. Bu sıçanların 20 tanesi deneme grubunu, diğer 20 tanesi ise kontrol grubunu oluşturdu.

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Gruplar

Çalışmada 1 kontrol ve 1 deneme grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna 5 gün süreyle % 0.9'luk NaCl deri altı yolla, deneme grubuna 10 nmol/kg/gün grelin 5 gün süreyle deri altı yolla uygulanmıştır. Kontrol ve deneme gruplarından son enjeksiyondan 24 saat sonra kan örnekleri alınmıştır.

Alınan kan örneklerinde alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, akyuvar sayısı ile akyuvar formülü belirlenmiştir.

### 3.2.2. Eritrosit Sayımı

Alyuvar pipetinin 0.5 çizgisine kadar kan çekilir. Ucundaki kan pipete dokunmadan gazlı bez ya da kurutma kağıdı ile silinir. Pipet dik konuma getirilerek hayem eriyiğine batırılarak hemen 101 çizgisine kadar çekilerek kan 1/200 oranında sulandırılmış olur. Pipetin önce açık ucu sonra lastikli uç olmak üzere pipetin iki ucu sağ elin baş ve işaret parmakları arasında tespit edilir. Pipet sırasıyla büyük ve küçük eksenleri üzerinde içten dışa ve dıştan içe 3-5 dakika sallanır. Böylece homojen bir karışım elde edilir. Pipetin kapiller kısmındaki homojen olmayan sıvı birkaç damla akıtılır. Pipet 45 derece eğilerek, ucu lam ile lamelin birleştiği noktaya değdirilir. Kapillarity özelliği ile sayma kamarası kanla dolar. Boşaltılan kan ortadaki alanı ve oluklardan birini dolduracak kadar olmalıdır. Alyuvar çökmeleri için 3-5 dakika beklenir.

Sayım için ışık mikroskobu kullanılır. Orta büyütmede (10x20) sol üst köşeden başlayarak sayıma başlanır. Hacimleri 1/4000 milimetreküp olan küçük kare prizmalardan 80 tanesinin içindeki alyuvarlar sayılır. Bunun için dört köşeden ve bir de ortadan olmak üzere (içlerinde 16 küçük kare bulunan) orta büyüklükteki karelerden 5 adedi sayılır. Orta büyüklükteki kareler sayılırken sol üst köşeden başlanarak sağa doğru ilerlenir. Sağ başa gelince bir alt sıraya inilerek sağdan sola ilerlenir. Küçük kareler sayılırken içindikilerle birbirine komşu iki kenar üzerine rastlayanlar sayıma dahil edilir. Sayım tamamlanarak aşağıdaki formül ile 1 milimetreküpteki alyuvar sayısı hesaplanır:

Bulunan hücre sayısı x sulandırma oranı x 4000/sayılan küçük hücre adedi= Alyuvar sayısı

### 3.2.3.Lökosit Sayısı

Akyuvar pipetinin 1 çizgisine kadar kan çekilir. Gene ucundaki kan silinir. Pipete 11 çizgisine kadar Türk eriyiği çekilerek 1/10 oranında sulandırılmış olur. 5 dakika çalkalanır ucundaki kan iki damla damlatılır. Sayma kamarası doldurularak 3-5 dakika hücrelerin çökmesi için beklenir. Thoma lamında bir büyük kare ışık mikroskopunda sayılarak 100 ile çarpılır ve 1milimetreküp kandaki akyuvar sayısı bulunur.

### 3.2.4.Hematokrit Değer

Kapiller tüp  $\frac{3}{4}$ ' ü dolana kadar kapillarite özelliği ile kanla doldurulur. Tüpün kansız ucu hava gazı alevinde ısıtılarak kapatılır. Tüpler karşılıklı olarak santrifüje kapalı kısımları dışa gelecek şekilde konur. Santriüj 5 dk çalıştırılır. Daha sonra tüpler santrifüjden çıkartılarak tüplerdeki tüm kanla çökmüş kanın yüzdeleri hesaplanır.

### 3.2.5.Akyuvar Formülü

Öncelikle bir kan frotisi hazırlanır. Bunun için lamın üzerine bir mercimek büyüklüğünde kan damlatılır ve lamel ile sürülerek lamın üzerine yayılır. Frotiler küvetin üstünde, üst yüzü yukarı gelecek şekilde havada kurutulur. Frotiler üzerine 5 cc. May Grünwald boyası konarak 3-5 dk beklenir. Frotiler daha sonra bir ucundan saf su dökülerek yıkanır ve bu şekilde bir dakika beklenir. Saf su dökülerek yıkanmadan üzerine Giemsa boyası konur ve 20 dk beklenir. Boya dökülür saf su ile yıkanır. Tekrar havada kurutulur.

Yazmak için bir çizelge hazırlanır bunun için bir kağıda dolaşımda bulunan akyuvar çeşitleri yazılır. Mikroskopun küçük büyütmesi ile yayılma düzenli mi kontrol edilir. Düzenli ise immersiyon objektifi ile sayılmaya başlanır. Sayım yapılacak alana bir damla sedir yağı damlatılır. Soldan sağa doğru saymaya başlanır ve zigzaglı bir yol izlenerek sayım yapılır. Her mikroskop alanında görülen hücreler çizelgeye kaydedilir. Toplam 100 adet hücre sayılınca sayım tamamlanarak hücrelerin %'si hesaplanır.

### 3.2.6.Hemoglobin Düzeyi

Sahli hemoglobinometresinin hemoglobin tüpüne 2 çizgisine kadar 1/10 normal tuz asidi konur. Kan pipetinin 20 milimetreküp çizgisine kadar kan çekilir. Ucundaki kan temizlenir ve pipette kalan kan hemoglobin tüpüne boşaltılır. Karışım birkaç kez çekilip yavaşça üflenerek iyice karışması sağlanır. 1 dk beklenir. Özel damlalıkla her defasında 1 damla saf su konur ve bagetle karıştırılır. Hemoglobin tüpündeki karışım yandaki

kontrol çubuklarının renginde olana kadar saf su konmaya devam edilir. Renkler aynı olanca hemoglobinometre göz hizasına kaldırılır ve karışımın üst hizasındaki yüzde ve gr cinsinden hemoglobin miktarını gösteren değerler okunur.

### **3.2.7.Ortalama Eritrosit Hacmi**

Bir milimetreküp kanda bulunan alyuvar hacmini aynı miktarda bulunan alyuvar sayısına bölerek hesaplanır.

$$OAH = \text{Hematokrit } \% \text{'si} \times 10 / \text{alyuvar sayısı} (1000000/\text{mm}^3) = \text{mikron metre küp}$$

### **3.2.8.Ortalama Eritrosit Hemoglobini**

Kanda bulunan hemoglobin miktarını aynı kanda bulunan alyuvar sayısına bölerek hesaplanır.

$$OAHb = \text{hemoglobin}(\text{gr}/100\text{cc}) \times 10 / \text{alyuvar sayısı} (1000000/\text{mm}^3) = \text{mikro gram}$$

### **3.2.9.Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu**

Kanda bulunan hemoglobin miktarının aynı kandaki hemotokrit değere bölünmesi ile elde edilir.

$$OAHbK = \text{Hemoglobin}(\text{gr}/100\text{cc}) \times 100 / \text{alyuvar hacmi} (100\text{cc}) = \%$$

## **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler SPSS 12.0 for Windows paket programında gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile tespit edildikten sonra gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek amacıyla student t-testi kullanıldı.

Veriler aritmetik ortalama ve standart hata olarak verildi. Önemlilik düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Kontrol ve grelin verilen gruptan alınan kan örneklerinden elde edilen alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri ile ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonuna ait değerler Tablo 4.1’de gösterildi.

**Tablo 4.1.** Kontrol ve Grelın grubu sıçanların alyuvar sayıları, hemoglobin miktarları, hematokrit değerleri, ortalama eritrosit hacimleri, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonları

Parametreler	Kontrol	Grelın
Alyuvar ( $\times 10^6$ )	7,81 $\pm$ 1,83	7,36 $\pm$ 1,84
Hemoglobin (g /dl)	14,87 $\pm$ 0,58	15,52 $\pm$ 0,56
Hematokrit (%)	40,8 $\pm$ 1,4	43,5 $\pm$ 1,0
OAH ( $\mu\text{m}^3$ )	52,24 $\pm$ 1,75	59,1 $\pm$ 1,92
OAHb ( $\mu\text{g}$ )	18,97 $\pm$ 0,32	21,05 $\pm$ 0,43
OAHbK (%)	36,44 $\pm$ 0,92	35,67 $\pm$ 0,75

Veriler ortalama  $\pm$  SH olarak gösterildi.

Hb: Hemoglobin; Ht: Hematokrit; OAH: Ortalama eritrosit hacmi; OAHb: Ortalama eritrosit hemoglobini; OAHbK: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

Kontrol ve grelin grubu alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değer ile ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık ( $p > 0.05$ ) gözlenmedi.

Kontrol ve grelin verilen gruptan alınan kan örneklerinden elde edilen akyuvar sayısı ve akyuvar formülüne ait değerler Tablo 4.2 de gösterildi.

**Tablo 4.2.** Kontrol ve Grelın grubu sıçanların akyuvar sayıları ve akyuvar formülleri

Parametreler	Kontrol	Grelın
Akyuvar ( $\times 10^3$ )	7.86 $\pm$ 8,49	7,30 $\pm$ 5,32
Lenfosit (%)	71,28 $\pm$ 1,25 <sup>a</sup>	79,56 $\pm$ 1,72 <sup>b</sup>
Nötrofil (%)	23,11 $\pm$ 1,24 <sup>a</sup>	14,44 $\pm$ 1,78 <sup>b</sup>
Monosit (%)	5,06 $\pm$ 0,39	4,78 $\pm$ 0,61
Eozinofil (%)	0,75 $\pm$ 0,19	0,73 $\pm$ 0,21
Bazofil (%)	0,20 $\pm$ 0,1	0,10 $\pm$ 0,1

Veriler ortalama  $\pm$  SH olarak gösterildi.

a,b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık önemlidir ( $p < 0.05$ ).

Grelın uygulanan grupta lenfosit oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunurken, nötrofil oranının ise grelin grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede düşük ( $p < 0.05$ ) olduğu belirlendi. Öte yandan, kontrol ve grelin grubu arasında akyuvar sayısı ile monosit, eozinofil ve bazofil yüzde oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık ( $p > 0.05$ ) gözlenmedi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hekimlikte klinik bulguları tamamlayan ve güçlendiren incelemeler arasında hematolojik analizlerin ayrı bir önemi vardır. Bu analizler hastalığın teşhisi, patogenezi ve prognozu hakkında hekime önemli bilgiler verir. Hayvanlarda hematolojik parametreler ırk, yaş, bölge, cinsiyet ve beslenme gibi faktörler ile çeşitli hastalıklar ve ilaç uygulamalarından etkilenmektedir (132-135). Kan hücreleri yapımında birçok hormonun rol oynadığı bilinmektedir (136,137). Son yıllarda özellikle grelin hormonu tarafından salınımı uyarılan büyüme hormonu ve İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) hematolojik parametreler üzerine çeşitli etkilerini inceleyen çalışmaların hızla arttığı dikkat çekmektedir. Son zamanlarda keşfedilen grelin hormonunun birçok fonksiyonlara sahip olduğu, yapılan deneysel çalışmalardan anlaşılmış bulunmaktadır. Literatürde ekzojen grelin hormonu uygulamasının kan hücreleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar oldukça yetersiz olduğu için çalışmamızda sıçanlarda grelin hormonu uygulamasının bazı hematolojik parametreler üzerine olası etkileri incelendi.

Araştırmamızda grelin uygulamasından etkilenen en önemli hematolojik parametrelerin lenfosit ve nötrofiller olduğu tespit edildi. Çalışmada 5 gün süreyle deri altı yolla 10 nmol/kg dozda sıçanlara verilen grelinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lenfosit oranında istatistiksel olarak önemli derecede bir artma ( $p<0.05$ ) oluşturduğu saptandı.

Grelinin lenfosit sayısı üzerine doğrudan etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamakla birlikte lenfositler tarafından grelin ve büyüme hormonu salındığının tespit edilmesi (138) ve büyüme hormonunun lenfopoezisi uyardığı yönündeki bildirimler (139) bulgularımızı desteklemektedir. Benzer şekilde Dixit ve ark. grelinin farelerde timopoezisi uyardığını ve timüsün boyutunu artırdığını göstermişlerdir (140). Grelinin büyüme hormonu ve IGF-I salınımını uyarıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda kan hücreleri üzerine olası etkisini büyüme hormonu veya IGF-I aracılığı ile gerçekleştirebileceği düşünülebilir. Büyüme hormonu gibi çeşitli hormon uygulamalarının da kan hücreleri üzerine etki yaptıkları bildirilmektedir (141). Grelinin en önemli fonksiyonlarından biri hipofizden büyüme hormonu salınımını uyarmasıdır. Hattori grelinin kan hücreleri üzerine etkisini doğrudan ya da büyüme hormonu veya IGF aracılığı ile gösterebileceğini ileri sürmüştür (142). Aynı araştırmacı tarafından daha önce yapılan bazı çalışmalarda lenfosit ve nötrofillerin büyüme hormonu ve grelin hormonu reseptörü taşıdığı saptanmış ve bu reseptörlerin varlığının grelin ve büyüme hormonlarının lenfositler üzerine etkisini gösteren bir kanıt olabileceğini vurgulamıştır. Uzun süre eşeklere verilen büyüme hormonunun T lenfosit sayısını artırması bulgularımız ile paralellik göstermektedir (143). Eksojen büyüme hormonu uygulamasının B lenfositlerden IgG üretimini artırdığının saptanması da (144) grelinin lenfosit sayısını artırabileceğini akla getirmektedir. Bazı araştırmalarda büyüme hormonu ve grelinin hematopoietik kök hücrelerinin miyeloid hücrelere dönüşümünde rol oynadığı bildirilmiştir (145,146). İnsanlarda ülseratif kolit ve Crohn's hastalığı gibi bazı immünojik bozukluklarda, omuriliğin kronik yangısı ile karakterize ankiloz spondilitli hastalarda serum grelin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (147,148). Yangının akut evresinde nötrofillerin, kronik evresinde ise lenfositlerin arttığı bilinmektedir (123). Kronik evrede gözlenen lenfosit sayısındaki bu artmanın nedeni lenfositlerden salınan grelin hormonun pozitif geri-bildirim etkisinden kaynaklanabilir.

Çalışmada total akyuvar sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken nötrofil sayısında tespit edilen azalma, grelinin etkisiyle lenfositlerde gözlenen artışın nötrofillerde oluşturduğu göreceli bir azalmaya bağlanabilir. Literatürde grelinin nötrofil sayısı üzerine doğrudan etkisi ile ilgili herhangi bir veriye rastlanılmadı. Öte yandan, grelinin lökositlerin fagositik aktivitesi üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular bildirilmiştir. Yada ve ark. grelinin balıklarda fagositik aktiviteyi artırdığını (149) bildirirken Tümer ve ark. ise soğuk

stresine maruz bırakılan ratlarda peritonel makrofajların fagositik aktivitelerini azalttığını (150) kaydetmişlerdir. Anılan araştırmacılar grelinin fagositik aktivite üzerine lökositlerden salınan büyüme hormonu aracılığı ile etki yapabileceğini vurgulamışlardır. Bazı çalışmalarda büyüme hormonu tarafından granülositlerin fonksiyonu ve gelişmesininin uyarıldığı bildirilirken (151,152) bazı araştırmalarda ise büyüme hormonunun granülopoezi uyarmadığı ifade edilmektedir (153). Monosit, nötrofil ve monositlerde büyüme hormonu reseptörlerinin bulunması (154) nedeniyle büyüme hormonu verilmesinin hem granülosit-koloni uyarıcı faktör hemde nötrofil sayısı üzerine artırıcı etki göstermesi beklenebilir. Nitekim Somhiya ve ark büyüme hormonu yetersizliği olan hastalara eksojen verilen rekombinant büyüme hormonunun granülosit koloni uyarıcı faktör ve lökosit sayısını artırdığını saptamışlardır (155). Benzer şekilde, *in vitro* ortamda yapılan bazı çalışmalarda IGF-I gibi büyüme hormonunun da lökemik hücre çoğalmasını artırdığı tespit edilmiştir (141). Yukarıdaki bulgulardan farklı olarak çalışmamızda nötrofil oranında anlamlı bir artışın gözlenmemesi canlı türünün farklılığına, verilen doza veya uygulama süresine bağlı olabilir.

Çalışmada grelin grubu sıçanların alyuvar sayıları, hemoglobin miktarları, hematokrit değerleri, ortalama eritrosit hacimleri, ortalama eritrosit hemoglobinleri ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmadı. Literatürde grelinin alyuvar sayıları ve indeksi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmadığı için bu parametrelerle ilgili karşılaştırma yapılamadı. *In vitro* ortamda yapılan bazı çalışmalarda IGF-I gibi büyüme hormonunun alyuvar üretimini artırdığı tespit edilmiştir (141). Öte yandan Vicini ve ark gebe ineklere verilen büyüme hormonunun eritrosit sayısında ve hematokrit değerinde azalma oluşturduğunu bildirmişlerdir (156). Benzer şekilde demir eksikliği olan sığırlara uygulanan rekombinant büyüme hormonunun normale göre daha az olan alyuvar sayısını daha da azalttığı bildirilmiştir (157). Sağım yapılan ineklere eksojen büyüme hormonu verildiğinde, alyuvar ile ilgili birçok parametrelerde hafif bir azalma gözlemlendi fakat bu değişikliğin kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu ve bu değişikliğin klinik açıdan önemli olmadığı ifade edilmiştir (158). Anoreksiya nevroza bozukluğu olan kişilerde grelin düzeyinin yükseldiği buna karşılık total alyuvar sayılarının ise azaldığı bildirmiştir (159). Bulgularımızdan farklı olarak *in vitro* ortamda yapılan bazı çalışmalarda ise büyüme hormonu ve IGF-I'in alyuvar sayısını artırdığı tespit edilmiştir

(141). Benzer şekilde büyüme hormonunun nanogram miktarının eritropoezi uyardığı bildirilmiştir (153).

Sonuç olarak sıçanlara dışarıdan verilen grelinin hematolojik parametrelerden lenfosit oranında bir artma nötrofil oranında ise göreceli bir azalma oluştururken diğer parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı tespit edildi. Bulgularımıza göre 10 nmol/kg dozda 5 gün süreyle deri altı yolla uygulanan grelinin lenfopezi uyarmak suretiyle lenfosit oranını artırdığı söylenebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*.1999; 402: 656-659
2. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 2005; 85: 495-522
3. Aydin S, Ozkan Y, Çaylak E, ve ark. Ghrelin and its biochemical functions. *J Med.Sci*.2006; 26: 272-283.
4. Aydin S, Aydin, Ozkan Y, ve ark. Ghrelin is present in human colostrum, transitional mature milk. *Peptides*. 2006; 27: 878-882
5. Kierson JA, Dimatteo DM, Lucke RG, et al. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr*.2006; 95: 991-995
6. Aydin S, Ozercan İH, Dagli F, ve ark. Ghrelin is present human breast. *J Biochem Mol Biol*. 2007; 40(3): 368-372.
7. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426-434.
8. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in birds: its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 2007; 44(1):18.
9. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-1469

10. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-4261.
11. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2988-2991.
12. Davis JC. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. *J Pathol bacteriol.* 1954; 67(1): 237-240.
13. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, et al. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology.* 1980; 106(3): 663-667.
14. Smith RG, Cheng K, Schoen WR, et al. A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science.* 1993; 260(5114): 1640-1643.
15. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 2004; 25: 27-68
16. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
17. Solcia E, Capella C, Vassallo G, et al. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int. Rev Cytol.* 1975; 42: 223-286.
18. Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, et al. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol.* 2006; 190(3): 571-579.
19. Carlini VP, Varas MM, Cagnolini AB, et al. Differential role of the hippocampus, amygdala and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 313(3): 635-641.
20. Olszewski PK, Li D, Grace MK, et al. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. *Peptides.* 2003; 24(4): 597-602
21. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.

22. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 881-887.
23. Raffel A, Krausch M, Cupisti K, et al. Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res.* 2005; 37(10): 653-655.
24. Arnaldi G, Mancini T, Kola B, et al. Cyclical cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin growth hormone secretagogue receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5834-5840.
25. Morpurgo PS, Cappiello V, Verga U, et al. Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63(4): 437-441
26. Duxbury MS, Waseem T, Ito H, et al. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 309(2): 464-468
27. Ghe C, Cassoni P, Catapano F, et al. The antiproliferative effect of synthetic peptide GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology.* 2002; 143(2): 484-491
28. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(2): 774-778
29. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, et al. 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.* 2004; 52(3): 301-310.
30. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000; 486(3): 213-216.
31. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor; the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1): 400-409
32. Caminos JE, Guallilo O, Lago F, et al. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology.* 2005; 146(3): 1285-1292.
33. Aydin S, Halifeoğlu I, Ozercan IH, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides.* 2005; 26: 647-652

34. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 2005; 51: 997-1006
35. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6: 361-367
36. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord.* 2001; 25: 56-62
37. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res.* 2003; 991: 26-33
38. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1623–1630
39. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62 (1): 74-78.
40. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 669-673.
41. Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, et al. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology.* 2001; 142: 3292-3301.
42. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1): 240-244.
43. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1): 109-116.
44. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation.* 2001; 104: 2034-2038.
45. Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, et al. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 191-194
46. Peracchi M, Conte D, Terrani C, et al. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(11): 2474-2478.

47. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, et al. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40(4): 430-436
48. Kim MS, Yoon CY, Park KH, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuro Report* 2003; 14: 1317-1320.
49. Guney Y, Ozel Turkcü U, Hicsonmez A, ve ark. Ghrelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Med Hypotheses.* 2007; 68(3): 538- 540.
50. Wiekcl JC, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 284: 407-415
51. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003; 22(2): 251-257.
52. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, ve ark. Leptin and grelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2005; 72(4): 395-401.
53. Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Common.* 2000; 275(2): 477-480
54. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, et al. Preliminary evidence that ghrelin, natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23(8): 493-495
55. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Segade S, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur. J Endocrinol.* 2000; 143(6): 11-14
56. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in birds: its sutructure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science.* 2007; 44(1): 18.
57. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in grelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 2002; 123(4): 1120-1128
58. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone deficient patients. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 65-70
59. Eden-Engstrom B, Burman P, Holdstock C, et al. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5193-5198.

60. Janssen JA, Der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145: 711-716.
61. Aydin S, Geckil H, Zengin F, et al. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides*. 2006; 27: 1597-1602.
62. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280(5): R1483-R1487.
63. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept*. 2003; 114(2-3): 71-77
64. Chang L, Ren Y, Liu X, et al. Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43(2): 165-170.
65. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5083-5086.
66. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 590-593.
67. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*. 2002; 51: 124-129.
68. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2001; 407: 908-913
69. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*. 2003; 52: 947-952
70. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 640-645
71. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001; 50: 707-709.
72. Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, et al. 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*. 2003; 88: 5747-5752.

73. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, et al. Circulating ghrelin levels of visceral obese men are not modified by a short-term treatment with very low doses of GH replacement. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 244-249.
74. Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, ve ark. Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105 (4): C153-C158.
75. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept.* 2004; 120: 23-32.
76. Date Y, Nakazato M, Murakami N, et al. Ghrelin acts in the central nervous system stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 904-907.
77. Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, et al. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282(6): G948-G952.
78. Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1<sup>-/-</sup>) mice. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(27): 4148-4153.
79. Salles N, Menard A, Georges A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Ghrelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(11): 1144-1150.
80. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric grelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol.* 2006; 41(10): 954-961.
81. Volante M, Allia E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1300-1308.
82. Wierup N, Svensson H, Mulder H, et al. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002; 107: 63-69.
83. Chanoine JP, Wong AC. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting. *Endocrinology.* 2004; 145: 3813-3820.
84. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan T, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003; 278: 8877-8880.

85. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine*. 2001; 14(1): 133-135.
86. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res*. 2005; 20 (5): 790-798
87. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. 2001; 37: 936-942.
88. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43(5): 977-982.
89. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005; 310(5750): 996-999.
90. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(11): RC31-RC34.
91. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, et al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology*. 2007; 148(4): 1648-1653.
92. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4521-4524
93. Arnould M, Mura A, Langhans W, et al. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci*. 2006; 26(43): 11052-11060.
94. Muccioli G, Pons N, Ghe C, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol*. 2004; 498: 27-35
95. Papotti M, Ghe C, Volante M, et al. Ghrelin and tumors. In: *Ghrelin (More Than Simply a Natural GH Secretagogue and/or on Orexigenic Factor)* (ed E Ghigo), Kluwer Academic, Boston. 2004; 143-164
96. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1169-1174.

97. Riis AL, Hansen TK, Moller N, et al. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 853-857
98. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4552-4555.
99. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52: 2546-2553.
100. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.* 2002; 51: 3408-3411.
101. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 240-244
102. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, ve ark. Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18 (12): 1433-1439.
103. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett.* 2003; 541(1-3): 64-68
104. Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, ve ark. The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 2006; 286 (1-2): 77-85.
105. Makino Y, Hosoda H, Shibata K, et al. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension.* 2002; 39: 781-784.
106. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, et al. G protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci.* 2002; 103: 171-175.
107. Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, ve ark. Umbilical cord ghrelin concentrations in small-and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol.* 2004; 180(2): 267-271.

108. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, et al. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5625-5629.
109. Murata M, Okimura Y, Iida K, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 2002; 277(7): 5667-5674.
110. Tacke F, Brabant G, Kruck E, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2003; 38 (4): 447-454.
111. Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, ve ark. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotech Histochem.* 2005; 80(3-4): 163-168.
112. Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, et al. Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2006; 60(4): 405-9.
113. Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, et al. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2006; 16(5-6): 277-289.
114. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5674-5679.
115. Ataseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, ve ark. The levels of ghrelin, leptin, TNF alpha, and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV Infection. *Mediators Inflamm.* 2006; (4): 783-80.
116. Cappiello V, Ronchi C, Morpurgo PS, et al. Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 189-194.
117. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, ve ark. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J.* 2006; 53(4): 479-484.
118. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(11): 2748-2752.
119. Greco R, Latini G, Chiarelli F, et al. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology.* 2005; 65(11): 1808-1809.
120. Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, ve ark. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure.* 2006; 15(2): 106-111.

121. Darendeliler F, Ayca Z, Cetinkaya E, ve ark. Effects of growth hormone on growth, insulin resistance and related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in Turner Syndrome. *Horm Res.* 2007; 68(1): 1-7.
122. Koutkia P, Meininger G, Canavan B, et al. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and grelin in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(2): E296-303.
123. Yılmaz B. *Fizyoloji. 2. Baskı.* Feryal Matbaacılık, Ankara. 2000.
124. Noyan A. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji.* 10. baskı. Ankara 1998.
125. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology.* Çeviri; Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Nobel matbaacılık. İstanbul. 2007.
126. Reece WO. *Dukes Veteriner Fizyoloji.* 12. baskı. New york. 2004.
127. Konuk T. *Pratik Fizyoloji. 2. baskı.* Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınlar, Ankara. 1981.
128. Aart J, Van der L, Tschop M, et al. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrin Rev.* 2005; 25(3): 426-457.
129. Torsello A, Bresciani E, Rossoni G et al. Ghrelin plays a minor role in the physiological control of cardiac function in the rat. *Endocrinology.* 2003; 144(5): 1787-1792.
130. Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54(4): 561-573
131. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit.* 2003; 9: 217-224.
132. Schalm OW, Jain NC, Carrol EJ. *Veterinary hematology (3 rd ed),* Lea and Febiger, Philadelphia, 1975: 220- 228.
133. Amono H, Takesemia YM. Relationship of hematocrit values with age, lactation stage, nutrient levels of dairy cows and temperature. *J Jpn Med Assoc.* 1992; 45: 476- 470.
134. Kumar R, Jindal R. Hematological investigation in buffaloes from birth to sexual maturity. *In Vet J.* 1990; 67: 311- 314.
135. Shaffer L, Roussel J D, Koonce K. Effects of age, temperature-season and breed on blood characteristics of dairy cattle. *J Dairy Sci.* 1981; 64: 62- 70.
136. Ford HC, Carter JM. Haemostasis in hypothyroidism. *Postgrad Med J.* 1990; 66: 280-284.

137. Dixon RM, Cert VR, Reid S. W. J. et al. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *The Veterinary Record*. 1999; 145: 481-487.
138. Poppi VD, Dixit M, Baratta A, et al. Growth hormone secretagogue (GHS) analogue, hexarelin stimulates GH from peripheral lymphocytes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 2002; 110: 343-347.
139. Astaldi Jr A, Yaicin B, Meardi G, et al. Effect of growth hormone on lymphocyte transformation in cell culture. *Blut*. 1973; 26: 74-81.
140. Dixit VD, Yang H, Sun Y, et al. Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2778-2790.
141. Rapaport R and Moghaddas R. Growth hormone therapy and immune function. *Neuroimmune Biology*. 2001; 1: 403-408.
142. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Hormone & IGF Research*. 2009; 19: 187-197.
143. LeRoith D, Yanowski J, Kaldjian EP, et al. The effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on the immune system of aged female monkeys. *Endocrinology*. 1996; 137: 1071-1079.
144. Yoshida A, Ishioka C, Kimata H, et al. Recombinant human growth hormone stimulates B cell immunoglobulin synthesis and proliferation in serum-free medium. *Acta Endocrinologica*. 1992; 126: 524-529.
145. Sumita K, Hattori N, Inagaki C. Effects of growth hormone on the differentiation of mouse B lymphoid precursors. *J Pharmacol Sci*. 2005; 97: 408-416.
146. Xu G, Li Y, An W, et al. Ghrelin and cell differentiation. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2008; 841-847.
147. Maruna P, Gurlich R, Frasko R, et al. Ghrelin and leptin elevation in postoperative intra-abdominal sepsis. *Eur. Surg. Res*. 2005; 37: 354-359.
148. Toussiroit E, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism*. 2007; 56: 1383-1389.
149. Yada T, Kaiya H, Mutoh K, et al. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J. Endocrinol*. 2006; 189: 57-65.
150. Tumer C, Bilgin HM, Obay BD, ve ark. Effect of ghrelin administration on phagocytic activity in acute cold-restraint stress exposed rats. *Regulat. Pept*. 2007; 138: 113-117.

151. Kooijman R, Berus D, Malur A, et al. Human neutrophils express GH-N gene transcripts and the pituitary transcription factor Pit-1b. *Endocrinology*. 1997; 138: 4481-4484.
152. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z. Enhancement of human granulopoiesis in vitro by biosynthetic insulin-like growth factor I/somatomedin C and human growth hormone. *J Clin Invest*. 1988; 88: 791-797.
153. Golde DW, Bersch N, Li CH. Growth hormone: species-specific stimulation of erythropoiesis in vitro. *Science*. 1977; 196: 1112-1123.
154. Rapaport R, Sills IN, Green L, et al. Detection of human growth hormone receptors on IM-9 cells and peripheral blood mononuclear cell subsets by flow cytometry: correlation with growth hormone-binding protein levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995; 80: 2612-2619
155. Sohmiya M, Kanazawa I and Kato Y. Effect of recombinant human GH on circulating granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils in patients with adult GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152: 211-215.
156. Vicini, J. L., S . Hudson, W. J. Cole, M. A. et al. Effect of acute challenge with an extreme dose of somatotropin in a prolonged release formulation on milk production and health of dairy cows. *J. Dairy Sci*. 1990; 73: 2093-2097.
157. Ceppi A and Blum JW. Effects of growth hormone on growth performance, haematology, metabolites and hormones in iron-deficient veal calves. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 1994; 41: 443-458.
158. Eppard PJ, White TC, Sorbet RH, et al. Effect of exogenous somatotropin on hematological variables of lactating cows and their offspring. *J Dairy Sci*. 1997; 80: 1582-91.
159. Baumann A, Heitmann S, Bubendorff V, et al. Laboratory changes in anorexia nervosa. *Praxis*. 2010; 99: 661-667

## ÖZGEÇMİŞ

**Naciye NARİN.** 11. 03. 1983 Konya doğumlu. İlk, orta ve lise eğitimini Konya'da tamamladı. 2002 yılında Kafkas Üniversitesi Hemşirelik Bölümüne başladı ve 2006 yılında bu bölümden mezun oldu. 2007 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladı. 2006 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hemşire olarak göreve başladı, halen burada görev yapmaktadır ve evlidir.