

“

SUCUL CANLILARIN SAĞLIK VE REFAHI ÜZERİNE YENİLİKÇİ GELİŞME VE ARAŞTIRMALAR

Aralık 2024

EDİTÖR

PROF. DR. AYSEL ŞAHAN

”

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2024

ISBN • 978-625-5955-44-9

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SUCUL CANLILARIN SAĞLIK
VE REFAHI ÜZERİNE YENİLİKÇİ
GELİŞME VE ARAŞTIRMALAR

ARALIK 2024

EDİTÖR

PROF. DR. AYSEL ŞAHAN

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

VİTAMİN A'NIN YAPISI VE BALIKLARDAKİ ETKİLERİ

<i>Özden BARIM ÖZ</i>	1
<i>Sibel DOĞAN</i>	1

BÖLÜM 2

BALIKLARDA GELİŞİM BOZUKLUKLARI

<i>Mustafa DÖRÜCÜ</i>	21
<i>Sibel DOĞAN</i>	21

BÖLÜM 3

KURKUMİNİN BALIKLARDAKİ KULLANIMI VE ETKİLERİ

<i>Serpil MİŞE YONAR</i>	39
<i>M. Enis YONAR</i>	39

BÖLÜM 4

SUCUL EKOSİSTEMDE MİKROPLASTİKLER VE BALIK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

<i>Aysel ŞAHAN</i>	55
<i>Sevkan ÖZÜTOK</i>	55

BÖLÜM 5

DENİZ KAYNAKLI NUTRASÖTİKLER

<i>Özlem EMİR ÇOBAN</i> ,	73
<i>Mehmet Zülfü ÇOBAN</i>	73

BÖLÜM 6

PESTİSİTLERİN EKOSİSTEME VE SUCUL ORGANİZMA MİKROBİOTASINA ETKİLERİ

<i>Sevkan Özütok</i>	89
<i>Aysel Şahan</i>	89

BÖLÜM 1

VİTAMİN A'NIN YAPISI VE BALIKLARDAKİ ETKİLERİ

Özden BARIM ÖZ¹

Sibel DOĞAN²

1 Prof. Dr. Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği ABD, Elazığ/
Türkiye, ORCID:0000-0002-4202-8402/ obarimoz@firat.edu.tr

2 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Balık Hastalıkları ABD, Elazığ/
Türkiye, ORCID: 0000-0003-4569-5435/ sibeldogan@firat.edu.tr

1. Giriş

Vitamin A (VA) veya retinol, yağda çözünebilen ADEK vitamin grubunun ilkidir. Bu vitamin suda çözünemeyen organik çözücülerde ve yağda eriyen bir maddedir. All-trans-retinolün kalitatif biyolojik aktivitesine sahiptir. Sikloheksenil halka içeren bir poliizoprenoid bileşiğidir. Vitamin A aktif bileşikleri retinoidler ve provitamin A (karotenoidler) olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Vücutta VA aktif retinoidleri retinal ve retinil esterleridir. All-trans retinolün oksidize edilen formu olan retinoik asit, hücre farklılaşmasının kontrolünde rol oynayan bir diğer önemli retinoiddir. Ancak retinoik asit metabolik olarak bütün trans retinollere dönüştürülemediğinden, bu trans retinollerin işlevlerini yerine getiremez. Bu nedenle retinoik asit vitamin A olarak kabul edilemez (Yıldırımkaya, 2003; Aksoy, 2000; Gürdöl ve Ademoğlu, 2010; Hernandez ve Hardy, 2020)

Karotenoidler oksidatif reaksiyonlarla retinae dönüştürülebilen sarı ile kırmızı pigmentlerdir. Doğal olarak meydana gelen 500 adet karotenoidin yaklaşık olarak 60 adedi farklı derecelerde VA aktivitesine sahiptir. Yapılan araştırmada, bu bileşiklerin VA aktivitesi genellikle uluslararası birimler (IU) olarak bildirilir (Hernandez ve Hardy, 2020).

1 IU= 0,3 µg all-trans retinoller

1 IU= 0,55 µg all-trans retinil palmitat

1 IU= 0,6 µg all-trans β-karoten

A vitamininin biyolojik aktivitesi, VA bileşenlerinin retinol eşdeğerlerine dönüştürülmesiyle aşağıdaki şekilde ölçülür (Hernandez ve Hardy, 2020; Chen vd., 2023).

1 Retinol eşdeğeri = 1 µg all-trans retinoller

1 Retinol eşdeğeri = 3,33 IU all-trans retinol aktivitesi gösterenler

1 Retinol eşdeğeri = 6 µg all-trans β-karotenler

Vitamin A ve aktif metabolitleri, tüm canlıların yaşam evreleri boyunca görme, büyüme, üreme, embriyonik gelişme, mukus salgıları ve farklılaşmış epitellein devamının sağlanması gibi çeşitli roller üstlenmektedir. Görme 11-cis-retinal tarafından desteklenirken, retinoik asit VA ile ilişkili diğer ana fonksiyonları destekler (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010; Hernandez ve Hardy, 2020; Deering vd., 2023)

Vitamin A ile ilgili bu bilgi birikiminin oluşumunun amacı; öncelikle bu vitaminin genel yapısının tanımlanmasından sonra, su ürünleri yetiştiriciliği ve doğal ortamlardaki su canlılarının sürdürülebilir şekilde sağlıklı popülasyon yapılarının devamını sağlamak için, bu canlılardaki VA gereksinimlerinin beslenme ve yaşam evrelerine göre nasıl değiştiğine dair yeni araştırmaların

incelenmesidir. Böylece bu vitaminin karmaşık rollerine ilişkin bakış açıları geliştirilecektir. Ayrıca yemlerdeki VA kaynaklarının belirlenerek doğru yem formülasyonları oluşturmada yapılan araştırmaların dikkate alınıp, VA takviyelerinin etkinlik düzeylerinin mekanizmaları karşılaştırılacaktır.

2. Vitamin A'nın Genel Yapısı

A Vitamini eksikliğinden kaynaklanan bazı semptomlar, ondokuzuncu asrın ortalarında dengeli beslenme olmadığı zamanlarda ortaya çıkmıştır. Bu vitaminin ilk tarifi 1865 yılında kötü beslenen esirlerin gözlerinde, göz iltihabı şeklinde ortaya çıkan *Ophthalmia Brasiliona* hastalığı ile ifade edilmeye çalışılmıştır. Yapılan bir çok araştırmanın sonuçlarıyla olgunlaştırılan A vitamini kimyasal yapısı 1919 yılında Steenbock tarafından oluşturulurken, 1929 yılında Euler ve arkadaşları ile Moore tarafından karotenin (Provitamin A) A vitamini için çok kuvvetli bir kaynak olduğunu ispat etmişlerdir. Bu vitaminin temel formülü 1931 yılında Karrer ve arkadaşları tarafından formüle edilmiş, 1946 yılında da sentez edilmiştir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

Fizyolojik olarak alkol "retinol", ester "retinil", aldehit "retinal" ve asit "retinoik" yapılarında bulunan A vitamini sikloheksenil halka içeren polii-zoprenoid bileşigidir (Yıldırımkaya, 2003). Kompleks primer bir alkol olan A vitamini $C_{20}H_{29}OH$ olarak formüle edilir. Retinol yapısında olan A_1 vitamini morina balığı karaciğerinde ve tuzlu su balıklarında bulunurken 3-Dehidroretinol yapısında olan A_2 vitamini tatlı su balıklarında bulunmaktadır (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

A vitamini besin maddesi ile vücuda alındığında bağırsaklarda; retinol, retinil ester ve provitamin olan karotenler, özellikle de β -karoten yapısında olduğu tespit edilmiştir. Retinol yapısında olan A vitamini, enterositlere girerek, hücresel retinol bağlayıcı proteinle bağlanır. Bu reaksiyonda retinil esterleri emilmeden önce retinil ester hidrolaz vasıtasıyla serbest hale gelir. Şilomikronlar aracılığıyla taşınan retinil esterleri, lenf yoluyla hepatosit olarak adlandırılan karaciğer hücresinde tutulur. Plazma membranında "retinil ester hidrolaz" enzimiyle hidrolize olan retinil esterleri parankimal hücrelerden stelatte hücrelere taşınarak esterleşir. Bu vitamin, karaciğerde retinil ester yapısında %90 oranında depolanırken, %1'i serumda, %9'u akciğer, adrenal doku, böbrek ve retina gibi diğer dokularda toplanır. Metabolik aktivite esnasında vitamin A'ya ihtiyaç duyulduğunda karaciğerden retinol yapısında salınarak, bu organın parankimal hücrelerinde sentezlenen " α -globülin" veya "retinol bağlayıcı protein" ile konjüge olur. Retinolün "retinol bağlayıcı protein" ile bağlanması çözünürlüğünü arttırarak, oksidatif tahriplere karşı molekülü korur. Plazmadaki retinolün %95,5'i "transtiretin- retinol bağlayıcı protein-retinol", %4,4'ü "retinol bağlayıcı protein-retinol" ve %0,1'i de serbest retinol olarak bulunur (Yıldırımkaya, 2003; Aksoy, 2014)

Dolaşım sisteminde “retinol bağlayıcı protein” ve “transtiretin” ile birlikte hareket eden retinol, diğer dokuların özgün hücre membran reseptörleri tarafından tanınarak hücreye alınır. Hedef hücreye giren retinol hücre stoplazmasındaki görevli proteinlere bağlanır (hücresel retinol bağlayıcı protein, hücresel retinoik asit bağlayıcı protein ve hücresel retinal aldehit bağlayıcı protein). Hücresel retinoik asit bağlayıcı protein karaciğer dışında akciğer, dalak, böbrek ve kaslarda, hücresel retinal aldehit bağlayıcı protein ise gözün retina tabakasında bulunur. Bunun yanısıra “İnter-fotoreseptör retinal bağlayıcı protein” fotoreseptör hücreler ile retinol pigmentli hücreler arasında yer alır. Bu proteinler hücre içine alınan vitamini bağlayarak retinoidleri hücre nükleusuna taşır. Böylece hücrelerin farklılaşması ve büyümesinde etkin bir rol oynar (Tablo 1). Yapılan çalışmalarda “retinoid x reseptörleri (PXR α , β , γ)” tanımlanarak, bunların gen düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Aksoy, 2014; Chen vd., 2023).

Tablo 1. Dokularda bulunan özgün vitamin A taşıyıcı proteinler (Aksoy, 2014).

Protein adı	Endojen ligand	Bulunduğu yer
Retinol bağlayıcı protein	All-trans retinol	Kanda
Hücresel retinol bağlayıcı protein	All-trans retinol	A vitaminine hassas dokularda
Hücresel retinoik asit bağlayıcı protein	All-trans retinoik asit	A vitaminine hassas dokularda
Hücresel retinal bağlayıcı protein	11-cis retinal	Retina (gözde)
İnter-fotoreseptör retinol bağlayıcı protein	All-trans retinol 11-cis retinol	Retinanın, ekstrasellularinde
Hücresel retinol bağlayıcı protein	All-trans retinol	İnce bağırsakların absorpsiyon yapan hücrelerinde

Vücuttaki vitamin A dengesi; hem besinlerle alınan protein, lipid ve çinko gibi maddelerin miktarına hem de canlının yaş, stres, hastalık, farmakolojik madde kullanıp kullanmadığı gibi birçok faktöre bağlıdır. Serumdaki VA düzeyi ise besinlerle günlük almaya, taşıyıcı proteinlere ve depolardaki miktarlara göre belirli bir süre değişmeden kalabilir. Vücutta protein yetersizliğinde karaciğerde “retinol bağlayıcı protein” sentezi bozulurken, protein alımıyla vitamin A alım miktarının arttığı tespit edilmiştir. Yaş ve stres vücuttaki retinol düzeyini etkilemektedir. Protein sentezinde önemli etkisi olan minerallerden biri de çinkodur. Bu mineral maddenin yetersizliğinde VA metabolizmasında rol oynayan “retinil ester hidrolaz” ve “alkol dehidrojenaz” gibi enzimlerin sentez reaksiyonları etkilenmektedir. Vücuttaki yetersizliğinde “hepatik alkoldehidrojenaz” aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Aksoy, 2014; Hernandez ve Hardy, 2020; Chen vd., 2023).

Retinol, retinal ve retinoik asitten oluşan A vitamini, reaktif oksijen türlerini doğrudan temizleyerek, antioksidan enzim aktivitesini artırarak ve antioksidan savunma mekanizmalarını teşvik ederek antioksidan özellik gösterir.

Çok sayıda çalışma, diyetlerinde yeterli miktarda A vitamini olan hayvanların, A vitamini eksikliği olanlara kıyasla daha az oksidatif stres yaşadığını göstermiştir. Buna ilave olarak, A vitamini takviyesi, ısı stresi gibi stresli koşullara maruz kalan hayvanlarda oksidatif stresi azaltabilir. Diyet müdahaleleri ve iyileştirilmiş hayvan yönetimi uygulamaları yoluyla hayvanlarda yeterli A vitamini düzeyinin oluşturulması, hayvan sağlığı ve refahına önemli ölçüde fayda sağlayabilir (Shastak vd., 2023).

3. Balıklar Üzerinde A Vitamininin Metabolik Fonksiyonları

Eski dönemlerden beri atların ve iş hayvanlarının havuç gibi besinlerle beslenmediklerinde gece körlüğü olduğu biliniyordu. Yapılan çalışmalar sonucunda artık bu bileşenlerin provitamin A kaynağı olduğu anlaşılmıştır. Ancak, balıklarla ilgili benzer gözlemler 20. yüzyıldan sonra yapılmaya başlanmıştır. Hernandez ve Hardy, (2020) tarafından oluşturulan derlemede; yapılan araştırmada, yavru dönemine kadar taze kıyılmış sıçan karaciğeri ve yumurta sarısı takviyesiyle beslenen kahverengi alabalık yavrularının, muhtemelen takviye bileşenlerindeki VA içeriğinden dolayı, herhangi bir takviye olmadan beslenenlere göre daha yüksek büyüme gösterdiği anlatılmıştır. Yapılan çalışmada, sazan diyetlerinde VA kaynağı olarak tereyağı kullanmanın, hayatta kalmayı iyileştirdiği ifade edilmiştir. Daha sonra VA'nın japon yılan balığında (*Anguilla japonica*) büyümeyi teşvik edici bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Hernandez ve Hardy, 2020).

3.1. Görme

VA'nın en iyi anlaşılan etki mekanizması görmedir ve balıklardaki süreç memelilerdekine benzer görünmektedir. Metabolik yapı içinde göz retinasına yerleşmiş fotoreseptörler “kon” ve “rod” olarak gruplandırılır. Her iki pigment de vitamin A yapısı olan “11-cis-retinal” vardır. All-trans retinol bir çok reaksiyonun sonunda 11-cis-retinol isomerine dönüşür. Retinolün 11-cis izomeri; “retinol dehidrojenaz” ve NAD hareketiyle karşılığı olan retinol izomerine oksitlenir. Süregelen reaksiyonlarla karanlıkta 11-cis-retinal opsinle birleşerek tekrar rodopsini yapar. Normal metabolik aktivitesi esnasında retinal pigmentleri, dolaşımında mevcut olan all-trans-retinolü emerler. Herhangi bir şartta vitamin A yetersizliğinde bu işlem gerçekleşmeyeceğinden dolayı ışık değişimi esnasında görme işleminde bozulmalar meydana gelecektir. Buna “gece körlüğü” denilir (Aksoy 2014; Deering vd., 2023).

Rodopsin ve iyodopsinlerin görsel işlevleri yalnızca işlevsel opsinlerin farklı amino asit dizilimiyle kazanılan ışık emilimi özellikleri açısından farklılık gösterir (Temple vd., 2006). Bu moleküllerde, 11-cis-Ral fotoreseptör sırasında ışıkla all-trans formuna izomerize edilir. Ortaya çıkan molekül oldukça dengesiz bir konformasyona sahiptir ve opsin kompleksinden hızla ayrılır. Bu süreç ağartma olarak bilinir ve pigmentin farklı konformasyonlara sahip bir dizi dengesiz ara maddelerden geçerek, tüm-trans-retinal ve opsine ayrılan

N-retiniliden opsine ilerlemesini içerir (Enright vd., 2015). Beyazlatmadan sonra, tüm-trans-retinal hızla tüm-trans-retinole indirgenir. Bu reaksiyonda çubuk dış segmentinde 11-cis formuna izomerize edilir. Daha sonra retinal pigment epitel hücrelerine transfer edilir, burada çoğunlukla palmitik asitle esterleştirilir ve bu hücrelerin toplam lipidinde depolanır. Karanlığa adapte olmuş gözde meydana gelen rodopsinin rejenerasyonu, retinil esterlerinin hidrolizini ve tüm-trans-retinollerin elde edilmesini içerir; bu da çubuk dış segmentine aktarılır, 11-cis-retinale oksitlenir ve opsin lizis kalıntısıyla reaksiyona girerek tekrar kullanılır (Hernandez ve Hardy, 2020).

Balıkların, opsin proteini ve tüm-trans-retinalin bir izomeri olan 11-cis 3,4-didehidroretinal ile oluşturulan bir molekül olan porfiropsin adında başka bir fotopigment türü vardır. Morshedian vd., (2017) göre, porfiropsin, rhodopsinlerden (mavi-yeşil dalga boylarına duyarlıdır) daha uzun dalga boylarına (sarı-kırmızı) karşı daha yüksek duyarlılık gösterir. Porfiropsin'in varlığı, *Scaphirynchus platorhynchus*, kürek balığı *Polyodon spathula* (Sillman vd., 1999), coho somonu *Oncorhynchus kisutch* (Temple vd., 2006) ve deniz alabalığı *Petromyzon marinus* (Morshedian vd., 2017) gibi birkaç anadrom balık türünde saptanmıştır. Ayrıca gökkuşağı alabalığı *Oncorhynchus mykiss* ve zebra balığı *Danio rerio* dahil olmak üzere bazı tatlı su türlerinde de bildirilmiştir. 11-cis-retinalin 11-cis 3,4-didehidroretinal'e dönüşümü, sitokrom P459 ailesinin bir üyesi olan CYP27C1 enzimi tarafından aracılık edilir (Hernandez ve Hardy, 2020). 'Rodopsin-porfiropsin' geçişi, görsel sistemin, özellikle okyanustan (kısa dalga boylu ışığın baskın olduğu) iç sulara (sarıdan kırmızıya dalga boyunun baskın olduğu) göç sırasında, çevrenin değişen spektral koşullarına verdiği adaptif bir tepkidir (Morshedian vd., 2017).

Yapılan araştırmalarda normalde şeffaf olan göz merceğinin opaklaşması veya bulanıklaşması olarak tanımlanan katarakta balıklarda da rastlanılmıştır. Kataraktın; *Cyclopterus lumpus*, *Oncorhynchus mykiss* (gökkuşağı alabalığı), *Salmo salar* (somon), *Hippoglossus* (halibut) ve *Gadus morhua* (morina) dahil olmak üzere çeşitli balık türlerinde yaygın olduğu rapor edilmiştir (Bjerkås vd., 2006; Hargis, 1991; Neves ve Brown, 2015; Treasurer vd., 2007, Deering vd., 2023). Deering vd., (2023) *Cyclopterus lumpus* türü balıklarda gelişen kataraktın VA ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu balıklara 18 ay boyunca yeme farklı oranlarda VA ilave ederek (5000, 15.000 ve 120.000 IU/kg) yaptıkları besleme sonunda; balık ağırlığı, katarakt sıklığı ve şiddetini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda; en düşük VA seviyelerinin yetişkin balıklarda katarakt sıklığını önemli ölçüde azalttığını ve erkeklerde daha az şiddetli katarakt ve artan kilo ile sonuçlandığını, daha yüksek A vitamini alımının ise oksidatif stres yoluyla katarakt gelişimine katkıda bulunduğunu ve hem oksidatif stresin hem de apoptozisin gözde kataraktın ileri evrelerinde rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir.

3.2. Sistemsel Fonksiyonlar

Tüm-trans-retinoik asit ve 9-cis- retinoik asit, reseptör bağlantılı olan gen düzenlenmesiyle sistemik işlevleri kontrol eder. Retinoik asit, nükleer hormon reseptörleri ailesinin iki üyesine, retinoik asit reseptörlerine ve retinoid X reseptörlerine bağlanır ve bunların her biri α , β ve γ olmak üzere üç üye içerir. Tüm-trans-retinoik asit yalnızca retinoik asit reseptörleri ve üç farklı alt tipiyle bağlanırken, 9-cis-retinoik asit hem retinoik asit reseptörlerine hem de retinoid X reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır (Ghyselinck ve Duester, 2019; Napoli, 1999). Bu reseptörlerin gen transkripsiyonunun aktivatörleri olarak hareket ettiğine ve hedef genlerinin yanıt elemanlarında bulunan spesifik nükleotid dizilerine dimerler olarak bağlandığına inanılmaktadır. Dimerler, yalnızca retinoid X reseptörleri tarafından oluşturulan homodimerler ve retinoid X reseptörleri ve , retinoik asit reseptörleri tarafından oluşturulan heterodimerler olarak ortaya çıkabilir. Retinoid X reseptörleri-retinoik asit reseptörleri ile oluşan dimerler homodimerlerden daha karardır ve DNA'nın desteklenen bölgesi için daha fazla afiniteye sahiptir (Ross vd., 2000).

Dimerlerin transkripsiyonu düzenlemek için retinoik asitin varlığına ihtiyaçları vardır. Underhill ve Weston'a (1998) göre, retinoid X reseptörleri - retinoid X reseptörleri retinoid X reseptörleri - retinoik asit reseptörleri retinoid tepkili genlerde bulunan nükleotidlerin spesifik dizilerini tanıır. AGGTCA dizilerinin üç veya daha fazla tekrarından oluşan bu elementler retinoik asit tepki elementleri ve homodimer tepki elementi olarak bilinir.

Retinoidler, nükleer reseptörlere bağlandıktan sonra bir proteinin sentezini başlatarak doğrudan veya hedef genleri aktive eden transkripsiyon faktörleri üreterek dolaylı bir şekilde etki edebilir. Gen aktivasyonunun uyarılması (transaktivasyon olarak bilinir) büyüme hormonu ve oksitosin genlerinde, bazı hücre büyüme faktörlerinde, enzimlerde (fosfoenolpiruvat ve alkol dehidrogenaz), CRBPI ve CRABPII proteinleri için genlerde ve özellikle kolajenazlar ve laminin B olmak üzere bazı ekstraselüler matris proteinlerinde tanımlanmıştır (Silveira ve Moreno, 1998). Transkripsiyonun retinoidler tarafından engellendiği genlere örnek olarak insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve dönüştürücü büyüme faktörü- α (TGF- α) ve ekstraselüler matrisin Gal proteini geni verilebilir. Retinoik asitin ayrıca transkripsiyon sonrası seviyede de etki ederek haberci RNA'nın stabilitesini veya yarı ömrünü artılabileceği ve transkripsiyonel öncüllerin işlenmesini düzenleyebileceği öne sürülmüştür (Napoli, 1999)

3.3. Üreme

VA, karasal omurgalılarda cinsel olgunlaşma ve üreme için gereklidir ve balıklarda yapılan araştırmalar da benzer bir rol aldığı belirlenmiştir Alsop vd., (2008) yetişkin zebaların gonad hücrelerindeki retinoik asit sinyalizasyonunda yer alan enzimlere ve reseptörlere sahip olduğunu tespit etmiştir. Son zamanlarda, Ruivo vd., (2018), retinoik asit gradyanlarının, mayozun ilerle-

mesiyle ilişkili çeşitli proteinlerin yapısını düzenlediğini bildirmiştir. Bu yönü göz önünde bulundurarak, VA eksikliğinin üremeyi etkilediği açıktır. Örneğin, 2,000 IU kg⁻¹ VA'dan daha az VA içeren bir diyetle beslenen Japon pisi balığı *Paralichthys olivaceus*, 50.000 IU kg⁻¹ VA'dan daha fazla VA içeren bir diyetle beslenen balıklara kıyasla kısıtlı bir yumurtlama dönemi sergiledi. Aynı eğilim sazan *Aristichthys nobiles* için de tespit edilmiştir. Vücut depolarında retinal, all-trans-retinoller veya retinoik asit tükendiğinde üremenin etkilendiğini ifade etmiştir (Hernandez ve Hardy, 2020). Fontagné-Dicharry vd., (2010), gökkuşağı alabalığı anaçlarının üreme performansını sürdürmek için yemlere yüksek oranda VA (60.000 ile 200.000 IU kg⁻¹) ilave edilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Vitamin A normal üremeyi devam ettirmek için gerekli olduğu kadar vücutta depolanan retinoidler, hastalıklara karşı korunmayı, büyümeyi ve gonadların gelişimini de desteklemektedir (Hernandez ve Hardy, 2020; Kılınç ve Köprücü, 2022a; Kılınç ve Köprücü, 2022b). Lubenz vd., (2003) deniz balıklarının yumurtalarının %70 ile %100 retinal ve geri kalanının tüm-trans-retinoller ve esterleri içerdiğini saptamışlardır. Tatlı su türlerinde yumurtalardaki retinoik asit içeriği azalır (%44 ila %69 arasında) ve all-trans-retinoller ve esterleri %56'ya kadar artar. İlginç bir şekilde Samar vd., (2005) olgunlaşma sırasında vitellogeninin gökkuşağı alabalığı dişilerinin oositlerine retinoik asitin ana taşıyıcısı olduğunu öne sürmüştür. Retinoidlerin yumurtalara taşınmasının kesin mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Santiago ve Gonzal (2000) anaç sazan stoklarının diyetine VA eklenmesinin yumurtadan çıkma oranını ve yavruların hayatta kalma oranını iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. Furuita vd., (2003), Japon pisi balığının anaç stoklarına 50.000 IU kg⁻¹ VA verildiğinde daha yüksek oranda normal larva çıkışının sağlandığını bildirmiştir. Furuita vd., (2001;2009) japon yılan balığının diyetine VA eklenmesinin yumurtadan çıkma oranını ve larval hayatta kalma oranını iyileştirdiğini saptamıştır. Garner vd., (2010) dişi chinook somonunu (*Oncorhynchus tshawytscha*) karotenoid oranı düşük bir diyetle (8.000 IU/kg VA eklenmesi) beslendiğinde, retinoidlerin yumurtalara aktarıldığını, bunun ise retinoid seviyelerinin embriyoların gelişimi içinne kadar önemli olduğunu gösterdiğini belirtmiştir.

Fontagné-Dicharry vd., (2010), gökkuşağı alabalığı anaç stoklarının diyetindeki yüksek VA seviyelerinin (700.000 IU/kg) embriyonik aşamalarda yüksek ölüm oranlarına neden olduğunu saptamıştır. Haga vd., (2008), 1-4 hücreli zebra balığı embriyolarına farklı seviyelerde retinoidler enjekte ettiklerinde, retinoik asit, retinal ve all-trans retinol enjekte edilenlerle benzer türde anomaliler bulunduğunu kaydetmiştir. Bu durumun ise, yumurta sarısındaki her iki retinoidden birinin aşırı olmasının normal gelişimi bozduğunu ve embriyo ölüm oranını artırdığını gösterdiğini ifade etmiştir. A vitamininin üreme, yumurta üretimi, yumurtadan çıkma ve erken larvaların hayatta kalması ve ge-

lişimindeki önemine rağmen, VA için diyet gereksinimi hiçbir balık türünün anaç stokları için belirlenmemiştir. Genç balıklar için bildirilen gereksinimlerin olgunlaşan balıklardan farklı olup olmadığı bilinmemektedir (Hernandez ve Hardy, 2020).

Deering vd., (2023) A vitamininin büyüme üzerindeki etkisini araştırırken, erkeklerde dişilere kıyasla daha büyük bir etki gözlemlenmiştir. Yetişkinlikte ~550'den 615 dph'ye kadar, standart A vitamini diyetiyle karşılaştırıldığında, daha düşük A vitamini seviyeleri erkeklerde kiloda önemli bir artışa neden olurken dişilerde tam tersi bir durum saptanmıştır. A vitamini alımının azaltılmasıyla erkek ve dişi kiloları karşılaştırıldığında, nispeten aynı oldukları, ancak standart A vitamini alımında dişilerin daha ağır olduklarını belirlemiştir. Gözdeki kataraktında araştırıldığı bu çalışmada; katarakt şiddeti ve kilosuyla ilişkili olarak gözlemlenen bu farklılıkları anlamaya çalışırken dikkate alınması gereken çeşitli cinsiyet farklılıklarının olduğunu, ilk olarak, dişi balıklarının cinsel dimorfizm nedeniyle erkeklerden daha büyük olduğunun bilinmesi gerektiğini (Goulet vd., 1986), dişilerin daha yüksek kilosu nedeniyle, A vitamininin daha hafif erkeklerde olduğu kadar kiloları üzerinde bir etkisi olmamış olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca dişilerin yumurta taşıdığını ve A vitamininin balık üremesi ve yumurta kalitesi üzerinde bir etkisi olduğunu da dikkate almak gerektiğini belirtmişlerdir (Palace ve Werner, 2006; Volkoff ve London, 2018). Çalışmada dişiler tarafından tüketilen A vitamininin önemli bir miktarının yumurtalara iletilmesi ve dolayısıyla dişileri ve erkekleri farklı şekilde etkilemesinin mümkün olduğu, erkek balıkların doku ve kasları dişilerden daha fazla yağ içeriğine sahip olması (Davenport ve Kjorsvik, 1986) nedeniyle erkeklerin dişilerden daha fazla A vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminleri depolayabildiğini düşündürdüğünü ifade etmişlerdir. Bu çalışmada Hernandez ve Hardy (2020) tarafından yapılan çalışmanın aksine VA eksikliği büyümede azalmaya sebep olmamıştır.

3.4. Larval Gelişme

Balıkların VA düzeyleri ile ilgili en çok çalışılan evrelerinden biri, özellikle yüksek retinoid konsantrasyonlarının omurga gelişimi üzerindeki etkileri açısından larva evresidir. Larvalar yumurta kesesindeki VA rezervlerini kullandıktan sonra, VA'yı dış kaynaklardan sağlamak zorundadır. Bu evrede aşırı VA alımı normal gelişimi bozabilir (Fernández ve Gisbert, 2011). VA bileşiklerinin neden olduğu omurga deformitelerinin ilk tanımı, albinizmi tedavi etmek için yüksek VA seviyeleriyle beslenen japon pisi balığı larvalarında deformiteler bulan araştırmacılar tarafından bildirilmiştir Hernandez ve Hardy (2020). Takeuchi vd., (1995), japon pisi balığı larvalarının 40 mg'dan fazla VA palmitat ile zenginleştirilmiş Artemia ile beslendiklerinde %100 oranında kemik deformitesi gösterdiğini tespit etmişlerdir. Başlıca deformitelerin, sıkıştırılmış olan omurlarda olduğunu bulmuşlardır. Takeuchi vd., (1995) birkaç karotenoidle (β karoten, astaksantin ve kantaksantin) zenginleştirilmiş Artemia ile beslenen

japon pisi balığı larvalarının, 100 mg VA palmitat ile zenginleştirilmiş *Artemia* ile beslenen larvalara kıyasla daha düşük oranda omur deformitesi gösterdiğini belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalarda notokord segmentasyonu periyodu sırasında 100 mg VA palmitat ve 10 L^{-1} zenginleştirme ortamıyla zenginleştirilmiş *Artemia* ile beslenen Japon pisi balığı larvalarının yüksek oranda vertebral deformitelere neden olduğunu ve VA'ya uzun süre maruz kalmanın da yüksek oranda deformiteye neden olduğu bildirmiştir Hernandez ve Hardy (2020). Takeuchi vd., (1998), retinol, VA palmitat, VA asetat ve retinalin Japon pisi balığı larvalarında yüksek oranda omurga deformitelere neden olduğunu saptamışlardır. Farklı bir çalışmada araştırmacılar, japon pisi balığı larvalarına çeşitli konsantrasyonlarda RA ile zenginleştirilmiş *Artemia* vermiş ve RA'nın doza bağlı bir şekilde omurga deformitelere neden olduğunu bulmuşlardır (Hernandez ve Hardy, 2020). Buna karşılık, Ørnsrud vd., (2004) Atlantik somonu *Salmo salar* yavrularının yumurtaları daha fazla Rol ($3,4 \mu\text{g/g}$ kuru kütle) içerdiğinde ve normalden daha yüksek sıcaklıkta ($14 \text{ }^\circ\text{C}$) kuluçkaya yatırıldığında, daha düşük Rol içeriğine ($2,2 \mu\text{g/g}$ kuru kütle) sahip olanlara ve daha düşük sıcaklıkta ($8 \text{ }^\circ\text{C}$) kuluçkaya yatırılanlara göre karaciğerin yanlış konumlandırılma sıklığının biraz daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Hernandez vd. (2006) kırmızı çipura larvalarının (*Pagrus major*) VA palmitat ile beslendiklerinde RA ile beslenen larvalara göre daha düşük omurga deformitesi insidansına sahip olduğunu belirlediklerini RA ile beslenen larvaların ayrıca daha düşük büyüme ve hayatta kalma yüzdesi gösterdiğini ifade etmişlerdir. Fernández vd., (2008) çipura larvalarının (*Sparus aurata*) omurga merkezlerinin intramembranöz kemikleşmesinde bir hızlanma sergilediğini, bunun da $109,2 \text{ ng'den}$ fazla VA/mg kuru ağırlıkla zenginleştirilmiş rotiferlerle beslendiklerinde supranümerer omurlara ve kaynaşmış ve sıkıştırılmış omurların yüksek insidansına yol açtığını bildirmişlerdir. Benzer deformite örüntüleri Senegal dil balığı larvalarında (*Solea senegalensis*) kuru ağırlık başına $2,1 \text{ mg'dan}$ fazla VA ile zenginleştirilmiş *Artemia nauplii* ile beslendiğinde gözlemlenmiştir (Fernández vd., 2009). Fernández vd., (2011) diyetteki VA fazlasının RA reseptörü α 'nın (RARA) aşırı ekspresyonuna neden olduğunu ve iskelet oluşumunun normal örüntülerini bozduğunu saptamışlardır,

Retinoidlerin balık larvalarının gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin yeni bilgilere rağmen, bu aşama için VA gereksinimleri belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Canlı yem kullanımı (örneğin rotiferler veya *Artemia nauplii*) ve farklı zenginleştirme teknikleri, larvalara iletilen vitaminin sabit konsantrasyonlarını elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, *Artemia* ve rotiferler VA bileşiklerini metabolize edebilir ve retinoik asit içeriğini artırabilir. Dışsal beslenmenin ilk günlerinde mikrodiet kullanılması, larvalar bunları sindiremediğinden problemin devam etmesine sebep olabilmektedir. (Hernandez ve Hardy, 2020).

3.5. Balıklarda Diyet Vitamin A İhtiyacı

Balıklarda diyet VA eksikliğinin ve fazlalığının klinik belirtileri Tablo 2' de özetlenmiştir. Özellikle somon balıklarında (gökkuşağı alabalığı *Oncorhynchus mykiss*) ve Pasifik somonu (*Oncorhynchus sp.*) gibi balıklarda tespit edilen eksiklik belirtileri arasında; büyüme gerilemesi, ekzoftalmi, vücut depigmentasyonu, kornea epitelinin bulanıklaşması ve kalınlaşması ve retinada dejenerasyon oluşumu dikkat çekmektedir. Diğer tatlı su türlerinde de benzer belirtiler gözlemlenmiştir. Örneğin VA azlığında; sazan balığı *Cyprinus carpio*'da iştahsızlık, kanal yayın balığında (*Ictaluras punctatis*) böbrek atrofisi ve artan ölüm oranı saptanmıştır. VA eksikliğiyle ilişkili olarak lepistes *Poecilia reticulata*'da da düşük yem verimliliği ve yüksek ölüm oranı bildirilmiştir. Sarı kuyruk *Seriola quinqueradiata*'daki eksiklik belirtileri ise renkde koyulaşma, iştahsızlık, yüzgeçlerde, gözlerde ve karaciğerde kanama, anemi ve operculanın zayıf büyümesidir (Hernandez ve Hardy, 2020).

Birkaç balık türü için hipervitaminoz belirtileri araştırılmıştır. 2.704.000 IU kg⁻¹'dan fazla VA içeren diyetlerle beslenen gökkuşağı alabalıklarında büyümede düşüş, artan ölüm oranları, anormal ve nekrotik anal, kuyruk, pektoral ve pelvik yüzgeçler ve soluk ve kırılğan karaciğerler, 8.104.000 IU kg⁻¹ VA içeren diyetlerle beslenen alabalıklarda ise skolyoz ve lordoz saptanmıştır (Hernandez ve Hardy, 2020). Tilapia *Oreochromis niloticus*'ta büyümede azalma, deride kanamalar, kuyruk yüzgecinde nekroz, karaciğer ve dalağın büyümesi ve özellikle omurgada iskelet oluşumunda bozulma görülmüştür (Saleh vd., 1995). Japon pisi balığı larvaları, 20 mg 10 L⁻¹'den fazla zenginleştirilmiş *Artemia* ile beslendiklerinde omurga deformitelerinin görülme sıklığında artış olmuştur (Dedi vd., 1995). Furuita vd., (2001) japon pisi balığının yaklaşık 8 ay boyunca 3.370.000 IU kg⁻¹ diyetle beslendiğinde daha koyu renklenme ve bazı deri lezyonları sergilediğini bildirmiştir.

Tablo 2. Balıklarda vitamin A azlığı ve fazlalığının yaygın klinik belirtileri (Hernandez ve Hardy, 2020).

Azlığı	Fazlalığı
Büyümede azalma	Büyümede azalma
Artan ölüm oranı	Artan ölüm oranı
Anemi	Anemi
Anoreksiya	Vücudun renginde koyulaşma
Kanamalı gözler	Anormal ve nekrotik yüzgeçler
Ekzoftalmi	Kuyruk yüzgecinin nekrozu
Korneanın bulanıklaşması ve kalınlaşması	Skolyoz
Retina dejenerasyonu	Lordoz
Vücut depigmentasyonu	İskelet oluşumunda bozukluk
Operkulumun zayıf büyümesi	Omurga deformiteleri
Böbreklerin atrofisi	Soluk, kırılğan ve büyümüş karaciğerler Dalak büyümesi

Balıklar diyetle yeterli düzeyde VA alamadıklarında vücut immünolojik tepkimeler verebilmektedir. Çünkü VA balıkların immünolojik tepkilerinde önemli bir rol oynar ve eksikliği sıklıkla immünoşüpresiftir (Tablo 3). Atlantik somonunun diyetine 6.500 ve 50.000 IU kg⁻¹ VA eklenmesinin, düşük VA diyetiyle (1.233 IU kg⁻¹) beslenen balıklara kıyasla fagosit solunum patlamasını, bakterisidal aktiviteyi, lenfosit fonksiyonlarını, serum lizozim aktivitesini ve tamamlayıcı aktiviteyi iyileştirdiği tespit edilmiştir. Farklı bir çalışmada, VA takviyesinin (60.000 IU kg⁻¹) gökkuşuğu alabalığında bir immünoştimülan olarak sınırlı bir potansiyele sahip olduğu saptanmıştır (Hernandez ve Hardy, 2020).

Tablo 3. Vitamin A ile beslenen balıkların immünolojik cevapları (Hernandez ve Hardy, 2020).

Tür	Vitamin A Seviyesi IU kg ⁻¹	Balıkta Oluşan Tepkiler
Atlantik somonu (<i>Salmo salar</i>)	6,500 ve 50,000	↑Fagosit solunum patlaması ↑Lizozim aktivitesi ↑Tamamlayıcı aktivite ↑Lenfosit fonksiyonları
Gökkuşuğu alabalığı (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	60,000	→Lizozim aktivitesi →Fagosit solunum patlaması →Serum immünoglobulin
Yıldızlı çipura (<i>Sparus aurata</i>)	50, 150 ve 300 mg/ kg	↑Fagosit solunum patlaması ↑Lökosit MPO →Lizozim aktivitesi
Japon pisi balığı (<i>Paralichthys olivaceus</i>)	10,000 ve 25,000	↑Antibakteriyel aktivite
Nil tilapisi (<i>Oreochromis niloticus</i>)	5,000, 10,000 ve 20,000	↑Lizozim aktivitesi ↑Spontan tamamlayıcı ↑Süperoksit anyon üretimi ↑Toplam immünoglobulin →Streptococcus iniae'ye karşı direnç
Nil tilapisi (<i>Oreochromis niloticus</i>)	4,000	↑Hematoloji parametreleri →Aeromonas hydrophila'ya karşı direnç
Çipura (<i>Megalobrama amblycephala</i>)	3,885, 7,924 ve 15,935	↑Aeromonas hydrophila ile meydan okuma testinden sonra hayatta kalma

Ot sazanı (<i>Ctenopharyngodon idella</i>)	2,213–2406	↑Enterite karşı direnç ↑Lizozim aktivitesi ↑3 ve 4 aktivitesini tamamlar
---	------------	--

Not: Semboller, düşük VA ilavesi olan veya hiç VA ilavesi olmayan kontrol grubuna göre belirtilen yanıtlar üzerinde (↑) bir artışı veya (⇒) hiçbir etki olmadığını temsil eder.

Ticari su kültürü açısından önemli balık türleri için bildirilen VA gereksinimleri Tablo 4'de listelenmiştir. İhtiyaç düzeylerinin çoğu yavru aşamasında belirlenmiştir ve değerler 1.000 - 20.000 IU kg⁻¹ arasında değişmektedir. Tatlı su balıklarının kg başına 5.000 -10.000 IU VA'ya ihtiyaç duyduğu görülürken, deniz türlerinin daha yüksek diyet gereksinimleri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Bugüne kadar bu belirgin fark için fizyolojik veya metabolik bir açıklama yoktur. VA diyet gereksinimlerini değerlendirmek için kullanılan en yaygın yanıt değişkeni, genellikle ağırlık kazanma olarak ifade edilen büyüme performansdır. Ancak bazı durumlarda, eksiklik veya aşırı alımın klinik belirtileri, maksimum karaciğer depolama seviyeleri de kullanılmıştır. Yaygın olarak gözlemlendiği gibi, gereksinim tahminleri, kullanılan yanıt değişkenine bağlı olarak aynı türde farklılık gösterebilmektedir (Hernandez ve Hardy, 2020).

Tablo 4. Balıkların diyet Vitamin A ihtiyaçları (Hernandez ve Hardy, 2020)

Tür	Başlangıç Ağırlığı (g)	IU ^a kg ⁻¹ (A vitamini kaynağı)	İncelenen Parametre
Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	0,17	2,500–3,500 (Retinil asetat)	WG
Common carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	2,2	4,000–20,000 (Tanımlanmamış, retinol olabilir)	LS, ADS
Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>)	NA	2,000–4,000 (Tanımlanmamış)	WG
Tilapia (<i>Oreochromis niloticus</i>)	11,4 13,6 5,2	5,000 (Retinil asetat) 5,400 (Retinil palmitat) 3,545 (Retinil asetat)	ADS LS, WG ADS
Tilapia (<i>O. niloticus</i> x <i>O. aureus</i>)	1,60	5,870–6,970 (Retinil asetat)	LS, WG
Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>)	NA	1,000–2,000 (Tanımlanmamış)	WG, LS
Yellowtail (<i>Seriola quinqueradiata</i>)	NA	10,500–12,500 (Tanımlanmamış)	WG, LS
Greasy grouper (<i>Ephinephelus tauvina</i>)	5,8	3,101 (Retinil asetat)	WG
Atlantic halibut (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	0,4	8,333 (Retinil asetat)	LS, ASD
Sunshine bass (<i>Morone chrysops</i> x <i>M. saxatilis</i>)	7,6	1,700–135,000 (Retinil asetat)	WG
Red sea bream (<i>Pagrus major</i>)	1,1	5,000–20,000 (Retinil palmitat)	WG, LS

Japanese flounder (<i>Paralichthys olivaceus</i>)	1.5	9,000 (Retinil palmitat)	WG
European sea bass (<i>Dicentrarchus labrax</i>)	0.08	121,000 (Retinil asetat)	WG
Amur sturgeon (<i>Acipenser schrenckii</i>)	12.09	923 (Retinil asetat)	WG, LS
Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>)	135 (postmolting)	12,300 ^b (Retinil asetat)	ND
Goldfish (<i>Carassius auratus</i>)	6.6	2,624 (Retinyl acetate)	GP
Wuchang bream (<i>Megalobrama amblycephala</i>)	2.4	3,914 (Retinyl acetate)	SGR
Gibel carp (<i>Carassius auratus gibelio</i> var. CAS III)	69.3	2,698 (Retinyl acetate)	VAP
Grass carp (<i>Ctenopharygodon idella</i>)	5.0 262.02	4,769 (Retinyl acetate) 2,213 (Retinyl acetate)	SGR WG
Silver catfish (<i>Rhamdia quelen</i>)	23	2,610 (Retinyl acetate)	G, FQ
Orange spotted grouper (<i>Epinephelus coioides</i>)	7.4	4,000 (Retinyl acetate)	WG
Dourado (<i>Salminus brasiliensis</i>)	18	8,500 (Retinyl acetate)	WG
Silver (<i>Sillago sihama</i>)	2.05	2,516–4,434 (Retinyl acetate)	WG, LS

Kısaltmalar: ADS; Eksiklik belirtilerinin yokluğu, FQ; Fileto kalitesi, G; Büyüme, LS; Maksimum karaciğer depolaması, ND; Kemik deformitesi yok, SGR; Spesifik büyüme oranı, VAP; Plazmadaki Vitamin A içeriği, WG; Ağırlık kazancı. ^a1 IU=0,3 µg tüm-trans-ROL., ^bBu tabloda, mevcut değerler IU kg⁻¹ vücut ağırlığı gün⁻¹

3.6. Balık Beslemede Vitamin A Kaynakları

Retinol molekülü çevresel koşullara karşı çok hassastır. Havaya, ışığa ve yüksek sıcaklığa maruz kalınca aktivite kaybı oluşmaktadır. Yem takviyelerinde retinol yerine, VA palmitat ve VA asetat gibi daha kararlı VA formları yaygın olarak kullanılmaktadır (Gabaudan ve Hardy, 2000). Buna rağmen, VA aktivitesi vitamin/mineral premikslerinde azalabilir. İz mineraller oksidasyonun katalizörü olarak görev yaparken, kolin klor ön karışımların içindeki nemi artırarak ön karışım depolaması sırasında VA aktivitesini azaltır. Gabaudan ve Hardy (2000) 6 aylık depolamadan sonra iz mineraller ve kolin klorür içeren bir ön karışımda %42 VA kaybı belirlemiştir. İşleme, depolama ve yıkamadan sonra diyetlerdeki VA bütünlüğüne ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Pişirme-ekstrüzyon, su yemleri üretmek için kullanılan birincil işleme teknolojisidir ve nem, ısı, basınç ve mekanik stresi içerir; bunların hepsi VA stabilitesini etkileyebilir (Anderson ve Sunderland, 2002). VA palmitat ve VA asetat, pişirme-ekstrüzyon peletleme sırasında nispeten stabildir ve alabalık ve yayın balığı yemlerinde %87 VA tutulumu vardır (Gadiant ve Fenster, 1994). Ancak, ekstrüde peletlerdeki VA tutulumu peletleme koşullarına göre değişir. Riaz vd., (2009), 70°C'de peletlemenin %10 VA kaybına neden olduğunu ancak peletleme sıcaklığı 90°C'ye çıktığında %40'a kadar VA aktivitesinin kaybolduğunu, 80°C'de ekstrüzyonun ise %30 VA aktivitesi kaybına neden olduğunu bildirmiştir. VA kaplamanın yeni teknolojilerinin kullanımı (Morozova vd., (2020)) veya ekstrüzyondan sonra sıvı vitaminlerin püskürtülmesi veya vakum altında peletlenmesi, pişirme-ekstrüzyon işlemi

sırasında tutmayı iyileştirebilir. Mikro diyetler üretmek için bileşenlerin çok küçük parçacık boyutlarına öğütülmesinin ve pişirme-ekstrüzyon sırasında artan şartlandırma süresinin etkileri, VA stabilitesini ve dolayısıyla aktiviteyi etkileyebilir (Hernandez ve Hardy, 2020). Balık yemlerinden vitaminlerin suya daldırma sırasında sızması, özellikle peletler balıklar tarafından tüketilmeden önce uzun süre suda kalırsa, vitamin seviyelerini düşürebilir. Ancak, balık yemlerinden VA sızması şu ana kadar bildirilmemiştir. Yem depolaması sırasında VA kaybıyla ilgili olarak, Gabaudan ve Hardy (2000), VA'nın 3 aylık depolamadan sonra buhar peletlerinde %95-%95 ve ekstrüde peletlerde %70-%90 arasında stabiliteye sahip olduğunu bildirmiştir. Riaz vd., (2009), depolanan evcil hayvan mamasının VA boncukları kullanıldığında ayda ortalama %8 ve VA asetat yağı kullanıldığında ayda %35 kayıp gösterdiğini saptamıştır.

Depolama sırasında yüksek sıcaklıklar VA'yı açıkça etkilemektedir; De Souza vd., (2011) diyetleri 40°C'de depolandığında VA asetatında %67'ye kadar kayıp olduğunu belirtmiştir. Bitkisel kökenli yağların diyetlere dahil edilmesi, organik maddenin eksik yanmasının sonucu olan poliaromatik hidrokarbonların (PAH) seviyelerinin artmasına neden olabilir. Yağlardaki PAH içeriği, ürünlere havadan birikmenin veya yağ tohumlarının kavrulması ve kurutulması gibi termal işlemlerden sonra oluşmasının sonucudur. PAH'lar, kanserojen veya mutajenik/genotoksik özellikleri nedeniyle tümör oluşumundaki rolleriyle bilinirler, ancak toksisiteleri kanserojen bir etkiyle sınırlı değildir. Çünkü vitamin metabolizmasının bozulmasıyla da bağlantılıdır. Zebra balıklarında, diyet benzo-[a]-piren (bir PAH türü) tüm vücutta retinil esterleri ve retinal içeriğinin tükenmesine neden olduğu, ancak muhtemelen diyet VA'nın varlığı nedeniyle üremeyi etkilemediği tespit edilmiştir. Atlantik somonunda, diyet PAH'ları karaciğerdeki toplam retinolün içeriğini azalttığı veya tüketti ve büyüme performansını etkilediği saptanmıştır (Hernandez ve Hardy, 2020). Berntssen vd., (2015)'ne göre PAH'lar VA metabolik ve sinyal yollarını, muhtemelen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artıran sitokrom P450'nin aktivasyonu yoluyla düzenleyebilmekte ve ve retinoid seviyelerini etkileyebilmektedir. Ancak PAH'ların retinoid metabolizması üzerindeki etki şekli belirsizdir ve bunu ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

4. Sonuçlar

Vitamin A balıkların normal büyümesi, gelişimi ve üremesi için temel bir besin maddesi olarak açıkça belirlenmiştir. VA'nın sucul organizmalar için işlevleri ve gereksinimleri hakkındaki bilgi son yıllarda artmıştır. Ancak çiftlik balıkları için yemlerdeki VA takviyesi seviyelerinin optimize edilmesi için temel bilgiler henüz tam olarak oturmamıştır. VA'nın sucul organizmaların tüm yaşam evrelerindeki farklı işlevlerinin daha eksiksiz bir şekilde anlaşılması, verimli ve sürdürülebilir yoğun su ürünleri yetiştiriciliğinin daha da geliştirilmesi için araştırmaların artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Aksoy, M. (2014). Beslenme Biyokimyası. *Hatiboğlu Yayınları*:126, IV. Basım, ISBN 978-975-8322-07-7, 339-365.
- Alsop, D., Matsumoto, J., Brown, S., and Van Der Krak, G. (2008). Retinoid requirements in the reproduction of zebrafish. *General and Comparative Endocrinology*, 156, 51–62.
- Anderson, J. S. and Sunderland, R. (2002). Effect of extruder moisture and dryer processing temperature on vitamin C and E and astaxanthin stability. *Aquaculture*, 207, 137–149.
- Berntssen, M. H. G., Ørnsrud, R., Hamre, K. and Lie, K. K. (2015). Polyaromatic hydrocarbons in aquafeeds, sources, effects and potential implications for vitamin status of farmed fish species: A review. *Aquaculture Nutrition*, 21, 257–273.
- Bjerkås, E., Breck, O. and Waagbø, R. (2006). The role of nutrition in cataract formation in farmed fish. *Cabi Reviews*, 2006, 1–16.
- Chen, G., Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2023). Vitamin A: too good to be bad. *Frontiers in Pharmacology*, University of Naples Federico II, Italy, 1-13.
- Davenport, J. and Kjorsvik, E. (1986). Buoyancy in the Lump sucker *Cyclopterus lumpus*. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 66(1), 159–174.
- De Souza, P. J. P., Oliveira, C. J. M., Gomes, S. F. V., Queiroga, V. N., Singh, B. P. and Cavalheiro, B. T. (2011). Thermal stability of vitamins A and E in rations and vitamin premixes for shrimp. *Ciência Rural*, 41, 544–549.
- Dedi, J., Takeuchi, T., Seikai, T. and Watanabe, T. (1995). Hypervitaminosis and safe levels of vitamin A for larval flounder (*Paralichthys olivaceus*) fed *Artemia nauplii*. *Aquaculture*, 133, 135–146.
- Deering, M.J., Paradis, H., Ahmad, R. and Al-Mehiawi, A.S. (2023). The role of dietary vitamin A in mechanisms of cataract development in the teleost lumpfish. *Journal of Fish Diseases*, 47, 1-15.
- Enright, J. M., Toomey, M. B., Sato, S., Temple, S. E., Allen, J. R., Fujiwara, R. and Corbo, J. C. (2015). Cyp27c1 red-shifts the spectral sensitivity of photoreceptors by converting vitamin A1 to A2. *Current Biology*, 25, 3048–3057.
- Fernández, I., and Gisbert, E. (2011). The effect of vitamin A on flatfish development and skeletogenesis: A review. *Aquaculture*, 315, 34–48.
- Fernández, I., Darias, M., Andree, K. B., Mazurais, D., Zambonino-Infante, J. L. And Gisbert, E. (2011). Coordinated gene expression during gilt head sea bream skeletogenesis and its disruption by nutritional hypervitaminosis A. *BMC Developmental Biology*, 11, 7–27. 7

- Fernández, I., Hontoria, F., Ortiz-Delgado, J. B., Kotzamnis, Y., Estévez, A., Zambonino-Infante, J. L. and Gisbert, E. (2008). Larval performance and skeletal deformities in farmed gilthead sea bream (*Sparus aurata*) fed with graded levels of vitamin A enriched rotifers (*Brachionus plicatilis*). *Aquaculture*, 283, 102–115.
- Fernández, I., Pimentel, M. S., Ortiz-Delgado, J. B., Hontoria, F., Saraquete, C., Estévez, A. and Gisbert, E. (2009). Effect of dietary vitamin A on Senegalese sole (*Solea senegalensis*) skeletogenesis and larval quality. *Aquaculture*, 295, 250–265.
- Fontagné-Dicharry, S., Lataillade, E., Surget, A., Brèque, J., Zambonino Infante, J. L., and Kaushik, S. J., (2010). Effects of dietary vitamin A on broodstock performance, egg quality, early growth and retinoid nuclear receptor expression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, 303, 40–49.
- Furuita, H., Tanaka, H., Yamamoto, T., Shiraishi, M. and Takeuchi, T. (2001). Effects of high dose of vitamin A on reproduction and egg quality of Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *Fisheries Science*, 67, 606–613.
- Furuita, H., Tanaka, H., Yamamoto, T., Suzuki, N., and Takeuchi, T. (2003). Supplemental effect of vitamin A in diet on the reproductive performance and egg quality of the Japanese flounder *Paralichthys olivaceus* (T & S). *Aquaculture Research*, 34, 461–467.
- Furuita, H., Unuma, T., Nomura, K., Tanaka, H., Sugita, T. and Yamamoto, T. (2009). Vitamin contents of eggs that produce larvae showing a high survival rate in the Japanese eel *Anguilla japonica*. *Aquaculture Research*, 40, 1270–1278.
- Gabaudan, J. ve Hardy, R. W. (2000). Vitamins sources for fish feeds. In R. R. Stickney (Ed.), *Encyclopedia of Aquaculture* (pp. 961–965). New York, NY: John Wiley and Sons.
- Gadient, M. and Fenster, R. (1994). Stability of ascorbic acid and other vitamins in extruded fish feeds. *Aquaculture*, 124, 207–211.
- Garner, R., Neff, B. D. and Bernards, M. A. (2010). Dietary carotenoid levels affect carotenoid and retinol allocation in female Chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha*. *Journal of Fish Biology*, 76, 1471–1490.
- Ghyselinck, N. B. and Duester, G. (2019). Retinoic acid signaling pathways. *Development*, 146, dev167502.
- Goulet, D., Green, J. M. and Shears, T. H. (1986). Courtship, spawning, and parental care behavior of the lumpfish, *Cyclopterus lumpus* L., in Newfoundland. *Canadian Journal of Zoology*, 64(6), 1320–1325.
- Gürdöl, F. ve Ademoğlu, E. (2010). Biyokimya. *Nobel Tıp Kitabevi*, ISBN 97975-420-725-5, 825-835.

- Haga, S., Uji, S, and Suzuki, T. (2008). Evaluation of the effects of retinoids and carotenoids on egg quality using a microinjection system. *Aquaculture*, 282, 111–116.
- Hargis, W. J. (1991). Disorders of the eye in finfish. *Annual Review of Fish Diseases*, 1, 95–117.
- Hernandez, H. L. H., Teshima, S.-I., Koshio, S., Ishikawa, M., Gallardo Cigarroa, F. J., Alam, M. S. and Uyan, O. (2006). Effects of vitamin A, β -carotene and retinoic acid on the growth and incidence of deformities in larvae of red sea bream *Chrysophrys major*. *Ciencias Marinas*, 32, 195–204.
- Hernandez, L.H. and Hardy, R.W. (2020). Vitamin A functions and requirements fish. *Aquaculture Research*, 51:3061-3071.
- Kılınc, N.Ö. ve Köprücü, S. (2022a). İnsan sağlığı ve su ürünleri. *Eğitim Yayınevi*, Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar XII, Aralık, 211-231.
- Kılınc, N.Ö. ve Köprücü, S. (2022b). Su ürünlerinden insanlara bulaşan hastalıklar ve korunma yolları. *Eğitim Yayınevi*, Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar XII, Aralık, 351-375.
- Lubenz, E., Lissauer, L., Levavi-Sivan, B., Avarre, J.-C., and Sammar, M., 2003. Carotenoid and retinoid transport to fish oocytes and eggs: What is the role of retinol binding protein. *Molecular Aspects of Medicine*, 24, 441–451.
- Morozova, K., Bulbarello, A., Schaefer, C., Funda, E., Porta, F. and Scampicchio, M. (2020). Novel isothermal calorimetry approach to monitor micronutrients stability in powder forms. *LWT – Food Science and Technology*, 117, 108594.
- Morshedian, A., Toomey, M. B., Pollock, G. E., Frederiksen, R., Enright, J. M., McCormick, C. M. C., and Corbo, J. C. (2017). Cambrian origin of the CYP27C1-mediated vitamin A1-toA2 switch, a key mechanism of vertebrate sensory plasticity. *Royal Society Open Science*, 4, 170362.
- Napoli, J. L., (1999). Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1440, 139–162.
- Neves, K. J., and Brown, N. P. (2015). Effects of dissolved carbon dioxide on cataract formation and progression in juvenile Atlantic cod, *Gadus morhua* L.: Carbon dioxide and development of cataracts in cod. *Journal of the World Aquaculture Society*, 46(1), 33–44.
- Ørnsrud, R., Gil, L. and Waagbø, R. (2004). Tetratogenicity of elevated egg incubation temperature and egg vitamin A status in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Journal of Fish Disease*, 27, 213–223.
- Palace, V. P. And Werner, J. (2006). Vitamins A and E in the maternal diet influence egg quality and early life stage development in fish: A review. *Scientia Marina*, 70(S2), 41–57.

- Riaz, M. N., Asif, M. and Ali, R. (2009). Stability of vitamins during extrusion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49, 361–368.
- Riaz, M. N., Asif, M. and Ali, R. (2009). Stability of vitamins during extrusion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49, 361–368.
- Ross, S. A., McCaffery, P. J., Drager, U. C., and De Luca, L. M. (2000). Retinoids in embryonal development. *Physiological Reviews*, 80, 1021–1054.
- Ruivo, R., Captao, A., Castro, L. F. C., and Santos, M. M. (2018). The cyclo-oxygenase: Retinoic-acid synthesis and degradation patterns during adult zebrafish *Danio rerio* oogenesis. *Journal of Fish Biology*, 92, 1051–1064.
- Saleh, G., Eleraky, W. and Gropp, J. M. (1995). A short note on the effects of vitamin A hypervitaminosis and hypovitaminosis on health and growth of *Tilapia nilotica* (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Applied Ichthyology*, 11, 382–385
- Samar, M., Levi, L., Hurvitz, A., and Lubzens, E. (2005). Studies on retinol-binding protein during vitellogenesis in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *General and Comparative Endocrinology*, 141, 141–151.
- Santiago, C. B., and Gonzal, A. C. (2000). Effects of prepared diet and vitamins A, E and C supplementation of the reproductive performance of cage-reared big-head carp *Aristichthys nobilis* (Richardson). *Journal of Applied Ichthyology*, 16, 8–13.
- Shastak Y., Gordillo, A. and Pelletier, W. (2023). The relationship between vitamin A status and oxidative stress in animal production. *Journal of Applied Animal Research*, 51:1, 546-553.
- Sillman, A. J., O'Leary, C. J., Tarantino, C. D., and Loew, E. R. (1999). The photoreceptors and visual pigments of two species of Acipenseriforms, the shovel-nose sturgeon (*Scaphirhynchus platyrhynchus*) and the paddlefish (*Polyodon spathula*). *Journal of Comparative Physiology A*, 184, 37–47.
- Silveira, E. R., and Moreno, F. S. (1998). Natural retinoids and β -carotene: From food to their actions on gene expression. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 9, 446–456.
- Takeuchi, T., Dedi, J., Ebisawa, C., Watanabe, T., Seikai, T., Hosoya, K. and Nakazoe, J. (1995). The effect of β -carotene and vitamin A enriched *Artemia nauplii* on the malformation and pigment abnormality of larval Japanese flounder. *Fisheries Science*, 61, 141–148.
- Takeuchi, T., Dedi, J., Haga, Y., Seikai, T. and Watanabe, T. (1998). Effect of vitamin A on bone deformity in larval Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Aquaculture*, 169, 155–165.
- Temple, S. E., Plate, E. M., Ramsden, S., Haimberger, T. J., Roth, W.-M., and Hawryshyn, C. W. (2006). Seasonal cycle in vitamin A1/A2-based visual pigment com-

position during the life history of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Journal of Comparative Physiology A*, 192, 301-313.

Treasurer, J. W., Cox, D. I., and Wall, T. (2007). Epidemiology of blindness and cataracts in cage reared ongrown Atlantic halibut *Hippoglossus hippoglossus*. *Aquaculture*, 271(1-4), 77-84.

Underhill, T. M. and Weston, A. D. (1998). Retinoids and their receptors in skeletal development. *Microscopy Research and Technique*, 43, 137-155.

Volkoff, H. and London, S. (2018). Nutrition and reproduction in fish. In M. A. Skinner (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction* (pp. 743-748).

Yıldırımkaaya, M. (2003). Özet Biyokimya TUS ve Diğer Sınavlar için. *Nobel Tıp Kitabevi*, ISBN 975-567-024-6, 275-280.

BÖLÜM 2

BALIKLARDA GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Mustafa DÖRÜCÜ¹

Sibel DOĞAN²

1 Prof. Dr. Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Balık Hastalıkları ABD, Elazığ/Türkiye, ORCID: 0000-0002-1330-4965/ mdorucu@firat.edu.tr

2 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Balık Hastalıkları ABD, Elazığ/Türkiye, ORCID: 0000-0003-4569-5435/ sibeldogan@firat.edu.tr

1. GİRİŞ

Balıklarda fiziksel deformiteler arasında iskelet, solungaç ve yüzgeç bozuklukları en yaygın olanlardır ve bu bozukluklar hafif dereceden öldürücü seviyelere kadar değişkenlik gösterebilir. Balık yetiştiricileri arasında, deformiteleri ortadan kaldırma motivasyonu oldukça güçlüdür; zira en hafif haliyle bile bu deformiteler su ürünleri yetiştiriciliğinde ürünlerin piyasa değerini düşürmekte, en kötü durumda ise tüm popülasyonun kaybına yol açabilmektedir.

Balıklardaki deformitelerin çok çeşitli nedenleri vardır. Bazı genetik yapıların, fiziksel ve gelişimsel bozukluklara karşı duyarlılığı artırabileceği gözlenmiştir. Ancak morfolojik olarak benzer deformitelerin bazı durumlarda kalıtsal olmadığı da açıkça görülmektedir. Ortam koşullarında meydana gelen sapmalar, örneğin sıcaklık, su akış hızı veya beslenme düzeni, bir grup balıkta yüksek deformite oranlarını tetikleyebilir. Zaman zaman, stresin deformitelerin artan görülme sıklığıyla ilişkili olduğu ve stresin genetik olarak belirlenmiş bir gelişim planını bozabileceği ileri sürülmektedir. Mevcut kanıtlar, bazı balık türlerinin çevresel nedenlere bağlı gelişim bozukluklarına diğer türlerden daha yatkın olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, bazı türler, kültür ortamında yetiştirilme koşullarına daha iyi uyum sağlamak ve kültüre alınmaya daha uygun olmaktadır. Gelişmekte olan balıklardaki temel deformitelerin ayırt edilmesi günümüzde dahi yüzeysel düzeyde anlaşılmaktadır; bu durum, konunun hâlâ nispeten az çalışılmış bir alan olmasından kaynaklanmaktadır.

Balıklardaki fiziksel deformitelerin ontogenezi konusundaki bilgilerin yavaş ilerlemesinin nedeni, bu sorunun esas olarak kültür balıklarıyla sınırlı olduğunun anlaşılmasıdır. Doğal ve kültür balık popülasyonları üzerine yapılan karşılaştırmalı veriler giderek artan bir şekilde, yüksek deformite oranlarının su ürünleri yetiştiriciliğinin dayattığı koşullara verilen semptomatik tepkiler olduğunu göstermektedir. Bozulmamış bir doğal yaşam ortamında deformiteler nadiren ya da neredeyse hiç görülmemektedir. Ciddi fiziksel deformiteler sıklıkla artan ölüm oranlarıyla ilişkilidir, bu da doğal ve kültür popülasyonları arasındaki deformite oranlarını karşılaştırmayı pratik olmaktan çıkarmaktadır. Örneğin, skolyoz oranlarının genetik olarak belirlenmiş olduğu ve bu nedenle doğal ve kültür balıklarında aynı olduğu, ancak bu iki ortamda farklı seçim baskılarının bu benzerliği o kadar etkili bir şekilde maskeleyeceği öne sürülebilir ki, bu durumun kanıtı görülemez hale gelmektedir. Omurga deformitesi olan doğal balıkların büyük bir kısmı iz bırakmadan besin zincirine karışabilir. Ancak, bu durum nadiren gerçekleşmektedir.

Doğal ortamdaki balıkların, kültüre alınmış aynı türlere göre çok daha düşük oranda gelişimsel deformiteler sergilediği muhtemeldir. Meristik parçaların değişkenliği de bu düşüncüyü destekler niteliktedir ve doğal çipura (*Sparus auratus*) balıklarında omur ve yüzgeç ışınlarının meristik sayıları dikkat çekici bir şekilde sabittir (Whitehead vd., 1986; Brown vd., 2010), oysa kültür

ortamındaki çipuralarda bu sayılar çok daha değişkendir (Boglione vd., 2001); benzer gözlemler kırmızı çipura (*Pagrus majör*) (Matsuoka, 1987) ve levrek (*Dicentrarchus labrax*) Marino vd., 1993 türlerinde de yapılmıştır. Pelvik yüzgeç deformitesi olan kaya balıkları (*Sebastes inermis*), yakalama ve salıverme çalışmalarında normal yüzgeçli balıklar kadar iyi performans göstermiştir, ancak bu durum neredeyse tamamen kuluçkahane üretimi ile ilişkilidir (Murakami vd., 2004).

Kuveyt Körfezi'nden yapılan bir çalışmada, döllenen yumurtalar ve embriyo ile larva aşamalarındaki balıklardan yapılan sık örneklemelerde, örnekler arasında neredeyse hiç deforme olmuş larva görülmemiştir (Brown vd., 2010). Ayrıca, doğal ortamdaki balıkların değişken ve genellikle yüksek deforme oranlarına sahip olduğu ve bunun büyük olasılıkla genetik, çevresel ve beslenme kaynaklı bir dizi problemten kaynaklandığı ortaya kanısına varılmıştır (Kılınç ve Köprücü, 2022). Yetiştiricilikte balıklarının morfolojik bozukluklarının tanımlandığı ve kültür ortamındaki olumsuz koşullarla ilişkilendirilen sorunlar ve koşullara atfedildiği çok sayıda referans bulunmaktadır (Fraser ve de Nys, 2005). Yıllar önce Japonya'da kültüre alınan deniz balıklarının büyük bir kısmının çeşitli gelişimsel deformatelerden muzdarip olduğu ileri sürülmüş (Fukuhara vd., 1980), ve larvaların yetiştirilme standartları iyileştirildiğinde deformateler azalmış olsa da, bu problemler hâlâ kültür ortamındaki balıklarda mevcuttur.

Sağlıklı yavru balık üretimi, iyi su ürünleri potansiyeline sahip ancak teknik olarak zor olan birçok balık türünün yetiştirilmesinde ciddi bir engel teşkil etmektedir (National Research Council, 1992). Yetiştiricilik koşulları genellikle larva gelişiminin erken aşamalarında düzensizliklere yol açar ve bu düzensizlikler, hayatta kalanlarda metamorfoz aşamasına kadar tam olarak kendini gösterir (Koumoundouros vd., 1997a). Büyük miktarda yavru üretimi, su ürünleri yetiştiriciliğinin neredeyse evrensel bir hedefidir ve bunun başarılmasına çalışılması, deforme seviyelerini dramatik şekilde artırabilir.

Kültür ortamındaki balıklarda deforme oranlarının yükselmesinin bir nedeni de yapay koşullarda yapılan seçimlerdir ki bu da bazı dezavantajlar yaratabilir. Kültürle alınan süs balıkları, örneğin altınbalıkları, bu ilkeyi örneklemektedir; çünkü doğada problem yaratacak özellikler, 'gerçek ıslah' homozigot hatlarında kasıtlı olarak yoğunlaştırılmaktadır. Gerçekten de, bazı aşırı deforme olmuş genetik hatlar oldukça belirgin hale gelir. Çift veya eksik yüzgeçler, albinizm, pul, pigment ve diğer anormallikler, süs balığı ticaretinin temel kalıtsal özelliklerinden biridir. Omurga sıkışmaları, 'aslan kafalılığı', 'peçe yüzgeçleri' ve diğer görsel değişiklikler, hareketliliği engelleyebilecek karakterler ortaya çıkar (Brown vd., 2010).

Belirli kalıtsal kusurlara neden olan veya bu kusurlara karşı direnç sağlayan genler, istenmeyen özelliklerin seleksiyon ve yetiştirme programlarıyla

yoğunlaştırılması ve güçlendirilmesi sonucunda artabilir; bazı kohortlar buna bağlı olarak çok yüksek deformite oranları sergileyebilir (Campbell, 1995; Gjerde vd., 2005).

Normalde, doğal popülasyonlarda birkaç nesil içinde nadirleşmesi beklenen genetik kökenli deformiteler, insan müdahalesi ve yapay seçim sonucu sürdürülebilir ve tolere edilebilir düzeye indirilme olasılıkları artırılabilir. Bu, genellikle kültür ortamında hayatta kalma, hızlı büyüme ve üremeyi destekler ve bu da uyumluluğu artıran genetik çeşitliliği bazı ölçülerde feda edebilir, bu da hastalıklara karşı direnç ve/veya gelişimsel deformitelere karşı dirençte azalmaya yol açar. Ayrıca, deformite oranlarına ilişkin gözlemlenen veya yayımlanan tahminlerin yanlış olabileceği, çünkü deforme olmuş balıkların sağlam balıklardan çok daha kolay yakalanabileceği de ima edilmiştir (Poynton, 1987).

2. GELİŞİM BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN FAKTÖRLER

2.1. Genetik

Stok geliştirme, kültür balıkçılığı ile doğal stok yönetiminin bir birleşimidir; bu süreçte kültüre alınmış balıklar yabani popülasyonlarla çaprazlanır. Ancak bu uygulama, popülasyon genetiğinin yapay olarak değiştirilmesi ve karışık kültür ile doğal popülasyonlarda genetik çeşitlilik kalıplarının azalmasına veya farklı bir şekilde değişmesine yol açabilir. Salmon balıkları ile ilgili geniş çaplı kuluçkahane çalışmalarında dikkatli genetik yönetim planlarına ihtiyaç vardır (Shacklee vd., 1993). Ayrıca, diğer doğal balık popülasyonlarının genetik yapısı da stok geliştirme çabaları sonucunda istenmeyen şekillerde değiştirilebilir. Doğal genomlar ayrıca, su ürünleri yetiştiricilik tesislerinden kaçan balıklar sayesinde kültüre alınmış genomlarla karışır. Sonraki nesiller, potansiyel olarak bozulmuş heterozigotluğa sahip karışık genomlara sahiptir ve bu da balıkların deformitelerin gelişimine olan duyarlılığını artırabilir.

Bazı fiziksel deformiteler tartışmasız kalıtsaldır ve akraba popülasyonlar bu sorunları yüksek oranda yaşayabilir. Atlantik somonunda (*Salmo salar*), omurga defektlerine yatkınlık genetik olarak belirlenebilir ve en azından bazı koşullar altında kalıtsal olarak kabul edilir (McKay ve Gjerde, 1986). Omurga ve operküler malformasyonlar da dahil olmak üzere bazı omurga deformitelerinin en azından bir çipura türünde benzer şekilde kalıtsal olduğu kabul edilir (Afonso vd., 2000), ancak diğer bir dizi çalışma epigenetik faktörlerin daha önemli olabileceğini öne sürmektedir (Andrades vd., 1996; Divanach vd., 1996). Buna karşılık, Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'daki kötü veya eksik oluşmuş solungaç operkulumları çevresel faktörlere atfedilir ve kalıtsal olarak kabul edilmez (Tave ve Handwerker, 1994). Yoğun genetik manipülasyonlar omurga ve diğer deformitelerin oranını büyük ölçüde artırabilir. Triploid balıkların çeşitli türlerinde yüksek oranda iskelet ve solungaç malformasyonu vardır (Madsen vd, 2000; Sadler vd, 2001). Türler arası melezler de deformitelere karşı çok hassas olabilir (Iwamatsu vd., 1986).

2.2. Çevresel bozulmalar

Önceleri, termal şoklar, besin yetersizlikleri veya diğer yetersiz kültür koşulları gibi larva kültürü için uygun olmayan koşulların omurga eğriliklerine neden olabileceği bildirilmişti (Brown ve Núñez, 1998), ancak bu koşulların bu tür deformitelerle neden ve sonuç ilişkileri hiç de basit değildir. Doğuştan olmayan omurga deformiteleri, kanal kedi balığı (*Ictalurus punctatus*)'nda yetersiz çevre koşullarına yanıt olarak meydana geldiği bildirilmiştir (Dunham vd, 1991). Son yıllarda, yüzme kesesini şişirmeme gibi gelişimsel anomalilere neden olabilecek daha fazla koşula dair bilgiler vardır (Chatain, 1994). Deformiteler yüksek stoklama yoğunlukları (Mohseni vd., 2000), yüksek akıntı hızları (Backiel Divanach vd., 1997), belirli patojenlerin varlığı (Madsen ve Dalsgaard, 1999; Oh vd., 2002) veya yetiştirme tankında uygunsuz çözünmüş oksijen konsantrasyonlarına maruz kalma (Hattori vd., 2004) ile tetiklenebilir. Tuzluluktaki küçük farklılıklar bile euryhaline levrekte (Johnson ve Katavic, 1984), tatlı su yayın balıklarında (*Clarius sp.*, (Borode vd., 2002) ve katadrom Atlantik somonu (*Salmo salar*)'nda (Bolla ve Ottesen, 1998) deformitelerin sıklığını değiştirebilir.

Stok yoğunluğu da gelişimsel bozukluğa neden olabilir. Örneğin; yüksek stok yoğunlukları beslenme yetersizliklerine, su kimyası dengesizliklerine ve çeşitli diğer fizyolojik değişikliklere katkıda bulunabilir. Ayrıca, balıkların yüksek stok yoğunlukları sosyal veya kalabalık stresine neden olabilir ve bu kısmen endokrin hipofiz bezi-böbrekler arası doku eksenini aracılığıyla gerçekleşir. Çoğu deformitenin ortaya çıkmasının belirli bir kültür sistemi yetersizliğinin teşhisinde ve düzeltilmesinde çok az faydası olduğu ortaya çıkmıştır, çünkü çeşitli farklı potansiyel nedensel faktörlerin benzer şekilde sorunlu gelişimsel sonuçlara yol açması çok sık görülen bir durumdur. Bir veya daha fazla belirli gelişimsel anomalinin kabul edilemez derecede yüksek sıklığıyla karşılaşılan çoğu yetiştirici, sadece genetik, çevresel veya beslenme değişkenlerinin sorumlu olduğu sonucunu çıkarmamalı, ancak kültür sistemindeki bir veya daha fazla öğenin muhtemelen yetersiz olduğunu ve daha fazla araştırma ve iyileştirmenin gerekli olduğunu farkında olmalıdır (Dores vd, 2006).

2.3. Beslenme eksiklikleri

Kültür balıklarındaki diyet eksiklikleri düzensiz gelişime ve bu da anormalliklerin sıklığının artmasına neden olmaktadır (Mills vd, 1993; Cahu vd, 2003). Hatta bazen kalıtım sorunlarıyla ilişkilendirilen bazı özel anormalliklerin bile bir besin, mikro besin veya vitaminin yetersiz miktarda mevcut olduğu durumlarda tetiklendiği bilinmektedir. Genetik programa göre gelişim, yeterli miktarda mikro besin, vitamin veya yapısal olarak önemli ham madde olmadığında başarısız olabilen hormonal ve muhtemelen sinirsel sinyaller yoluyla düzenlenen bir dizi farklılaşma gerçekleşebilir. Örneğin, düşük K vitamini konsantrasyonları *Fundulus heteroclitus*'da kemik eksikliğine (Udagawa, 2001) ve C vitamini eksikliği bozulmuş kollajen oluşumu yoluyla da iskelet

gelişiminde deformitelere neden olur (Santamaria vd., 1994; Gapasin vd, 1998; Cahu vd, 2003).

2.4. Hormonlar

Farklılaşmanın düzenlenmesinde rol oynayan kontrol mekanizmaları da gelişim bozukluklarına neden olabilmektedir. Zebra balığında (*Danio rerio*), tiroid hormonları gibi gelişimi teşvik eden hormonlar, çenedeki normal kırık-dak gelişimi için önemlidir (Liu ve Chan, 2002), ancak aşırı miktarda ekzojen hormon, teleost balıklarında omurga ve diğer gelişimsel kusurlara neden olabilir (Brown ve Bern, 1989). Gelişimsel sinyallerin zamanlaması da kritik derecede önemli olabilir. Örneğin; benekli pisi balığında (*Verasper variegates*), doğru zamanda uygulanan tiroid hormonları larval metamorfoza neden olur. Ancak erken veya geç endokrin sinyalleri morfolojik veya deri pigment anomalilerine neden olabilir (Tagawa ve Aritaki, 2005).

2.5. Stres

Yaygın morfolojik bozuklukların oluşum nedenleri kesin olarak tespit edilemeyebilir; ancak stresin yüzgeç deformitelerinin başlamasından sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Martinez, 1996). Yüzme kesesinin zayıf şişmesi ve buna bağlı iskelet malformasyonları, sürekli yüzmenin gerekli olduğu hızlı akan suda yetiştirilen çipuralarda (*S. auratus*) yüksek aktivite seviyelerine bağlanmıştır (Chatain, 1994). Yüzme kesesi şişmesiyle ilgili sorunlara ilişkin açıklamalar arasında, hava yutmanın şişmeye yardımcı olması veya şişme için gerekli olması olasılığı vardır ve yoğun yüzme aktivitesi larva veya genç balıkların bu işlemi gerçekleştirmek için suyun yüzeyinde yeterince uzun süre kalma yeteneğini etkileyebilir (Chatain, 1994). Yüzme kesesi şişirme başarısızlığı hemal lordozla ilişkilidir. Levrekte yapılan son biyomekanik analizler, lordotik omurların artan yüzme aktivitesine bir adaptasyon olabileceğini öne sürmektedir (Kranenbarg vd., 2005). Ancak, lordozun gelişimi sırasında olayların dizisinin aşırı yüzmenin bir dizi morfolojik soruna neden olup olmadığı, kültür koşullarının fizyolojik olarak stresli oldukları için mi tehlikeye girdiği veya her ikisinin de etkili olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, gelişimsel kusurların artan sıklığı ile stresle başa çıkma arasında doğrudan bir ilişki kurmuşlardır. Örneğin; süt balığı (*Chanos chanos*) (Hilomen-Garcia, 1997) ve razorback vantuz (*Xyrauchen texanus*) (Martinez, 1996). Aslında stres; böbrekler arası glukokortikoid hormonlarının sentezinde, salınımında ve etkilerinde ortaya çıktığı gibi, gelişmekte olan balıklardaki fiziksel deformitelerin farklılaşmasının ayrılmaz bir bileşeniye de, araştırmacıların bilgisine göre böyle bir etkileşimin endokrin mekanizması henüz tanımlanmamıştır. Deformitelerin ortadan kaldırılmasının sadece kabul edilebilir çevresel ve beslenme koşullarının sağlanmasına değil, aynı zamanda stresin ortadan kaldırılmasına veya azaltılmasına da bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Birçok suçlu tür için kültür stresini ortadan kaldırmak çok zordur; bazı stresler kaçınılmaz ola-

rak kabul edilir ve bazı türler kültür ortamında yetiştirmeye zayıf bir şekilde adapte olmuştur ve kolayca strese girerler (Brown vd., 2010).

2.6. Toksik maddelere maruz kalma

Toksik maddelere maruz kalmanın bir kısmı, diğer bulaşıcı olmayan koşullarda görülenlere benzer fiziksel deformasyonlara yol açabilir. Genellikle toksik maddelere verilen tepkiler, morfolojik değişikliklerden ziyade fizyolojik ve nörolojik bozukluklarla sınırlıdır. Ancak istisnalar da vardır. Yassı kafalı golyan balıkların (*Pimephales promelas*) yoğun organik kimyasallara maruz kalması, ilk olarak davranışsal düzensizliklerde ve daha sonra skolyozu da içeren fiziksel problemlerde kendini gösteren bir dizi davranışsal ve metabolik işlev bozukluğuna neden olur (Drummond ve Russom 1990). Ağır metallerle uzun süreli maruz kalma, dört boynuzlu sculpin'de (*Myoxocephalus quadricornis*) vertebral anormalliklere yol açacak şekilde fizyolojiyi etkileyebilir (Bengtsson ve Larsson, 1986).

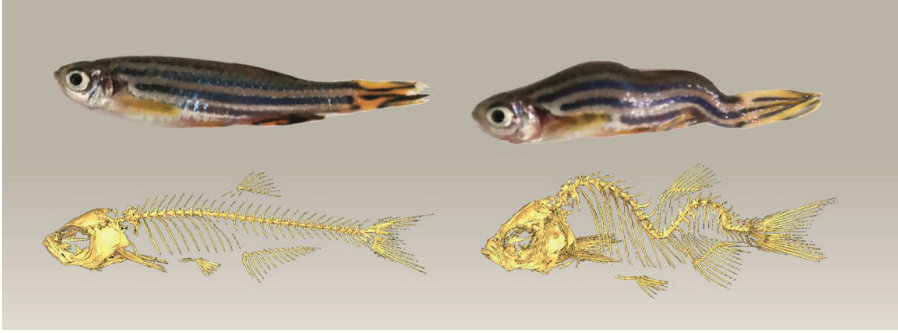
3. YAYGIN GÖRÜLEN DEFORMİTELER

3.1. İskelet bozuklukları

Omurga deformiteleri ve diğer iskelet sorunları kültür balıklarında zayıf veya deforme kemikler şeklinde kendini gösterir. Tipik olarak, üç tip omurga eğriliği tespit edilir; lordoz, kifoz ve skolyoz, sırasıyla ventral, dorsal ve lateral eğriliklere karşılık gelir. Bu sorunlar nispeten larvalarda yaygın olabilir ve özellikle deniz larval balıklarını yetiştirmeye yönelik ön veya deneysel girişimlerde yüksek seviyelere ulaşabilir. Henüz iskelet kemikleşmesini tamamlamamış balıklar özellikle bozucu etkilere karşı hassas olabilir. Omurga eğriliklerine neden olan faktörleri belirli bir nedene bağlamak zor olabilir, çünkü çok çeşitli potansiyel nedensel faktörler tanımlanmıştır. Üstelik bu sorun, balık iskeletinin gelişimi ve düzenlenmesiyle ilgili çalışmaların nispeten az olmasıyla daha da derinleşebilir.

Omurga eğrilikleri (skolyoz) vertebral kolonun mezodermal dokudan farklılaşması sırasında meydana gelebilir (Şekil 1). Mezodermal doku, mezodermal hücrelerin somatomerlerine veya eşmerkezli topluluklarına farklılaşır. Somatomerler, notokordu ve omuriliği çevreleyen ve daha sonra sklerotomlar olarak adlandırılan sırtta yer alan, segmentli somitlere dönüşür. Sırt somit duvarı segmentli kas dokusuna (miyotomlar) ve dermise yol açar ve arterler ve diğer dokular segmentler arasında çoğalır. Birincil notokor kılıfının yüzeyindeki sklerotomal hücrelerin yoğunlaşması gelecekteki vertebra merkezlerini oluşturur ve tüm dermal kemiklerin karakteristiği olduğu gibi kalsiyum doğrudan bu dokuya birikir ve kırıkdağı ara form oluşmaz. Vertebral cisimler bitişik sklerotomların birleşme noktasında oluşur ve miyotomlar, sütunu hareket ettirmek ve sabitlemek için eksenel kas ve bağ dokusu oluşturur. Teleostlarda

vertebral cisimlerin kalsifikasyonunu düzenleyen faktörler hala yetersiz bir şekilde karakterize edilmiştir. Endokrin faktörler, örneğin paratiroid hormonu ve paratiroid hormonuyla ilişkili proteinler, balıklarda yakın zamanda tanımlanmış (Canario vd., 2006) ve osteonektin, osteokalsin ve salgısal kalsiyum bağlayıcı fosfoprotein (Kawasaki vd., 2004; Estêvão vd., 2005; Redruello vd., 2005; Roberto vd., 2006) gibi çeşitli hücre dışı matris proteinleri arasındaki karmaşık etkileşimin, vertebra gövdelerinin ve teleost iskeletinin diğer dermal ve endokondral kemiklerinin mineralizasyonunda önemli olması muhtemeldir.



Şekil 1. Zebra balığında oluşan skoloyoz (URL 1)

İskelet farklılaşma süreci, omurların oluşumu ve kemikleşmesi sırasında birkaç noktada başarısızlıklara maruz kalır. Diğer anomaliler arasında omurların omurilik etrafında tam olmayan dorsal füzyonu ve bir dizi kaynaşmış omurla sonuçlanabilen segmentasyon hataları bulunur. Omurganın eğrilikleri ve sıkışmaları ayrıca yanlış oluşturulmuş omurlardan veya omur kaslarından veya çeşitli kırıklardan kaynaklanabilir. Zayıf ve aşırı gözenekli omurlar bu tür kırıklara eğilimlidir. Bazı kalıtsal omurga deformiteleri tanımlanmıştır. Ayrıca; sıcaklık, ışık ve bazı toksik ve enfeksiyöz ajanlara maruz kalma gibi çeşitli çevresel sorunların omurga deformitelerine neden olduğu bilinmektedir. Omurların doğru farklılaşması beslenme durumuna da duyarlıdır. Kontrollü deneyler, vitamin eksikliklerinin omurga eğriliklerine neden olabileceğini göstermiştir (Udagawa, 2001). C ve K vitaminleri ile triptofanın her birinin düzensiz iskelet gelişimiyle ilişkili olduğu veya bazı durumlarda bu tür deformiteleri önlemeye muktedir olduğu gösterilmiştir (Akiyama vd., 1986a,b; Kanazawa vd., 1992; Udagawa, 2001; Cahu vd., 2003). Eksik diyetlerle beslenen balıklarda iskelet deformitelerinin gözlemlenmesi (Mills vd., 1993), balık türlerinde görülen diğer iskelet eksikliklerinin beslenmeye dayalı olduğu anlamına gelmez, çünkü bu tür birçok deformitenin çevresel nedenleri de vardır. Isıl şok ve besin alımıyla doğrudan ilişkili olmayan diğer çevresel koşulların omurga eğriliğine neden olduğu ve bu sorunun etiolojisinin ilgili sistemlerin, örneğin kas ve kemiklerin duyarlılığıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Koumoundouros vd., 2001; Johnston ve Temple, 2002; Campinho vd., 2004;

Sfakianakis vd, 2004, 2005).

3.2. Baş ve çene malformasyonları

Baş ve çenenin farklılaşmasıyla ilgili sorunlar bazen çok yüksek bir görülme sıklığıyla ve değişen şiddette bildirilir. Sorunlar muhtemelen embriyolarında ve erken larvalarda, bu bölgenin kıkırdak şablonu geliştiğinde ortaya çıkar (Kimmel vd., 1995). Dahası, bu tür anormallikler hayatta kalmayı tehlikeye atmadıklarında kalıcıdır. En sık görülen sorunlardan bazıları, alt çene kemiklerinin lateral kaymasından kaynaklanan asimetric ısıriklar veya 'çapraz ısırik' gibi büyük bozulmalardır (Şekil 2). 'Pugheadness' (kafanın anormal şekilde kısa, geniş ve yassı bir görünüme sahip olduğu bir deformasyonu) gibi baş anormallikleri, frontal kafatasının ve üst çene kemiğinin küçülmesi ve üst veya alt çenenin uzunluğunda azalma (emici ağızlı) şeklinde olabilir. Operküler kompleks anormallikleri, su ürünleri yetiştirilen balıklarda yüksek oranda görülebilir ve ayrıca kirli sulardaki yabancı balıklarda da bulunmuştur (Lindesjoo ve diğerleri, 1994).

Bu anormallikler biyolojik performansı etkiler (Andrades vd., 1996; Sumagaysay vd., 1999) ve genellikle operkulumun katlanması ve bükülmesi ve boyut küçülmesi ile karakterize edilir ve genellikle tek taraflıdır (Tave ve Handwerker, 1994; Koumoundouros vd., 1997a). Diğer iskelet anormalliklerinin çoğunda olduğu gibi, kültür balıklarında ortaya çıkmalarında çeşitli faktörler rol oynar ve besin eksiklikleri bu sorunla açıkça bağlantılıdır (Gapasin ve Duray, 2001; Cahu ve ark., 2003) ancak olumsuz abiyotik parametreler ve kirlilik de rol oynar. Bazı baş ve çene sorunları çevresel olarak tetiklenir; sıcaklık ve aydınlatmadaki değişiklikler Atlantik pisi balığı, (*Hippoglossus hippoglossus*)'nda ağız deformitelerinin görülme sıklığının artmasına yol açmıştır (Bolla ve Holmefjord, 1988). Pisi balığı ayrıca baş ve gözde, larva-genç metamorfosisinin benzersiz örüntüleriyle ilişkili başka deformitelere de maruz kalır; bir örnek, gözlerin sırt pozisyonuna göç edememesidir (Şekil 2). Kültüre alınmış bir barramundi (*Lates calcifer*) popülasyonunda, üst ve/veya alt çenelerin kısalması sonucu uygunsuz çene morfolojisi oranı %35,7 olarak bildirilmiştir (Fraser ve de Nys, 2005).



Şekil 2. Pudhead oluşumu (URL 2)

3.3. Yüzgeç bozuklukları

Yüzgeç deformiteleri arasında şekilsiz yüzgeçler, eksik veya küçülmüş yüzgeçler bulunur ve bu defektler genellikle iskelet bozukluklarıyla birlikte görülür. Yüzgeç deformiteleriyle ilişkili karakteristik iskelet deformiteleri arasında yüzgeçleri oluşturan elemanların kaynaşması, deformasyonu ve yer değiştirmesi bulunur. Yüzgeç deformitelerinin çoğu kültür ortamında yetiştirilen balıklarda görülür (Şekil 3); ancak daha az sıklıkla, bu tür sorunların bazılarının doğal ortamdan yakalanmış balıklarda da görüldüğü bildirilmiştir (Matsuoka, 1987; Daoulas vd., 1991; Marino vd., 1993; Koumoundouros vd., 1997b; Boglione vd., 2001). Genetik faktörler, Japon pirinç balığı (*Oryzias latipes*) ve tilapia (*O. niloticus*) 'da tespit edilen bazı yüzgeç deformiteleriyle ilişkilendirilmiştir (Ishikawa, 1990; Mair, 1992). Termal şoklar ayrıca yüzgeç gelişiminin bozulmasına neden olabilir ve iskelet kusurlarına yol açabilir (Brown ve Núñez, 1998). Çok yüksek frekanslarda, yüzgeç deformasyonlarıyla ilişkili diğer çevresel rahatsızlıklar arasında yetiştirme tankındaki gaz hipersatürasyonu da bulunur (Ortiz-Delgado ve Sarasquete, 2006).



Şekil 3. Yüzgeç bozukluğu (URL 3).

3.4. Deri bozuklukları

Yassı balıklar dorsoventral olarak asimetrik bir pigmentasyon deseni gösterir. Larvadan juvenile metamorfoz sırasında, dorsal taraf pigmentlenir ve ventral taraf pigmentasyonunun çoğunu kaybeder. Bu, bazen düzensiz pigment dağılımı desenleri gösteren yassı balık yetiştiricileri için sorunlu olmuştur (Şekil 4)

. Benekli pisi balığındaki pigmentasyon deseni, diğer metamorfik olaylarla ilişkili olarak, zamanlamaya bağlı bir şekilde tiroid hormonlarının salgılanmasıyla bir dereceye kadar belirlenmektedir (Tagawa ve Aritaki, 2005). Kültür ortamında yetiştirilen diğer yassı balıklar, bazen düzensiz pigmentasyon desenleri gösterir. Bunun beslenme ve/veya nöroendokrin bir temeli olabilir. Hipermelanoz, Kültür ortamında D vitaminiyle takviye edilmiş diyetlerle yetiştirilen Japon pisi balığında (*Paralichthys olivaceus*) gözlemlenmiştir (Haga vd., 2004). Bazı balıklarda, pul parçalarının yanlış bir yönelime döndürüldüğü, pul yönelim bozukluğu olarak bilinen bir durum tanımlanmıştır. Vahşi bir pinfi balığı popülasyonunda (*Lagodon rhomboides*), derinin yüzey alanının %34'üne kadar pul yönelim bozukluğu belirlenmiştir. Kirli ortamlardan toplanan Logan balıklarında (*Logodon romboides*) yüksek sıklıkta hizasız pullar bulunduğundan, araştırmacılar cilt bozukluğunu habitat bozulmasına bağlamışlardır (Corrales vd., 2000).



Şekil 4. Turucu renk pigmentasyonu (URL 4).

KAYNAKLAR

- Afonso, J.M., Montero, D., Robaina, L., Astorga, N., Izquierdo, M.S. and Gines, R. (2000) Association of alordosis–scoliosis–kyphosis deformity in gilthead seabream (*Sparus aurata*) with family structure. *Fish Physiology and Biochemistry* 22,159–163.
- Akiyama, T., Murai, T. and Nose, T. (1986a) Oral administration of serotonin against spinal deformity of chum salmon fry induced by tryptophan defi ciency. *Bulletin of the Japanese Society of Scientifi c Fisheries* 52, 1249–1254.
- Akiyama, T., Mural, T. and Mori, K. (1986b) Role of tryptophan metabolites in inhibition of spinal deformity of chum salmon fry caused by tryptophan defi ciency. *Bulletin of the Japanese Society of Scientifi c Fisheries* 52, 1255–1259.
- Andrades, J.A., Becerra, J. and Fernandez-Llebrez, P. (1996) Skeletal deformities in larval, juvenile and adult stages of cultured sea bream (*Sparus aurata* L). *Aquaculture* 141, 1–11.
- Bengtsson, B.-E. and Larsson, A. (1986) Vertebral deformities and physiological effects in fourhorn sculpin (*Myoxocephalus quadricornis*) after long-term exposure to a simulated heavy metal-containing effluent. *Aquatic Toxicology* 9, 215–229.
- Boglione, C., Gagliardi, F., Scardi, M. and Cataudella S. (2001) Skeletal descriptors and quality assessment in larvae and post-larvae of wild-caught and hatchery-reared gilthead sea bream (*Sparus aurata* L. 1758). *Aquaculture* 192, 1–22. 178
- Bolla, S. and Holmefjord, I. (1988) Effects of temperature and light on development of Atlantic halibut larvae. *Aquaculture* 74, 355–358.
- Bolla, S. and Ottesen, O.H. (1998) The influence of salinity on the morphological development of yolk sac larvae of Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* (L). *Aquaculture Research* 29, 203–209.
- Borode, A.O., Balogun, A.M. and Omoyeni, B.A. (2002) Effect of salinity on embryonic development, hatchability, and growth of African catfish, *Clarias gariepinus*, eggs and larvae. *Journal of Applied Aquaculture* 12, 89–93.
- Brown, C.L. and Bern, H.A. (1989) Hormones in early development, with special reference to teleost fishes. In: Schreibman, M.P. and Scanes, C.G. (eds) *Hormones in Development, Maturation, and Senescence of Neuroendocrine Systems. A Comparative Approach*. Academic Press, New York, pp. 289–306.
- Brown, C.L. and Nunez, J.M. (1998) Disorders of development. In: Leatherland, J.F. and Woo, P.T.K. (eds) *Fish Diseases and Disorders, Volume 5: Non-infectious Disorders*. CAB International, Wallingford, UK, pp. 166–181.
- Brown, C.L. Power, D.M. and Nunez, J. M. 2010. Disorders and development in fish. In: Leatherland, J.F. and Woo, P.T.K. (eds) *Fish Diseases and Disorders, Volume 2: Non-infectious Disorders*. CAB International, Wallingford, UK, pp. 1–17.
- Cahu, C.L., Zambonino Infante, J.L. and Takeuchi, T. (2003) Nutritional components affecting skeletal development in fish larvae. *Aquaculture* 227, 245–258.

- Campbell, W.B. (1995) Genetic variation of vertebral fusion patterns in coho salmon. *Journal of Fish Biology* 46, 717–720.
- Campinho, M.A., Moutou, K.A. and Power, D.M. (2004) Temperature sensitivity of skeletal ontogeny in *Oreochromis mossambicus*. *Journal of Fish Biology* 65, 1003–1025.
- Canario, A.V.M., Rotllant, J., Fuentes, J., Guerreiro, P.M., Teodosio, H.R., Power, D.M. and Clark, M.S. (2006) Novel bioactive parathyroid hormone and related peptides in teleost fish. *FEBS Letters* 580, 291–299.
- Chatain, B. (1994) Abnormal swimbladder development and lordosis in sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and sea bream (*Sparus auratus*). *Aquaculture* 119, 371–379.
- Corrales, J., Nye, L.B., Baribeau, S., Gassman, N.J. and Schmale, M.C. (2000) Characterization of scale abnormalities in pinfish, *Lagodon rhomboides*, from Biscayne Bay, Florida. *Environmental Biology of Fishes* 57, 205–220.
- Daoulas, C., Economou, A.N. and Bantavas, I. (1991) Osteological abnormalities in laboratory reared sea bass (*Dicentrarchus labrax*) fingerlings. *Aquaculture* 97, 169–180.
- Divanach, P., Boglione, C., Menu, M., Kounoundouros, G., Kentouri, M. and Cataudella, S. (1996) Abnormalities in finfish mariculture: an overview of the problem, causes and solutions. *Sea Bass and Sea Bream Culture: Problems and Prospects*. Verona, Italy. European Aquaculture Society, Oostende, Belgium, pp. 45–66.
- Divanach, P., Papandroulakis, N., Anastasiadis, P., Koumoundouros, G. and Kentouri, M. (1997). Effect of water currents on the development of skeletal deformities in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) with functional swimbladder during post-larval and nursery phase. *Aquaculture* 156, 145–155.
- Dores, E.S., Ferreira, I., Mendes, A.I. and Pousao-Ferreira, P. (2006) Growth and skeleton anomalies incidence in intensive production of *Diplodus sargis*, *Diplodus servinus*, and *Diplodus vulgaris*. (Abstract). *World Aquaculture Society 2006 Book of Abstracts*, WAS, Baton Rouge, Louisiana.
- Drummond, R.A. and Russom, C.L. (1990) Behavioral toxicity syndromes: a promising tool for assessing toxicity mechanisms in juvenile fathead minnows. *Environmental Toxicology and Chemistry* 9, 37–46.
- Dunham, R.A., Smitherman, R.O. and Bondari, K. (1991) Lack of inheritance of stumpy body and taillessness in channel catfish. *Progressive Fish-Culturist* 53, 101–105.
- Fukuhara, O., Yamamoto, K., Izumi, W. and Ito, K. (1980) Basic study on deformation of seedling of marine fish – 1. Abnormalities of vertebrae and color patterns of the parrotfish, *Oplegnathus fasciatus*. *Bulletin of the Nansei National Fisheries Research Institute* 12, 21–30.
- Gapasin, R.S.J. and Duray, M.N. (2001) Effects of DHA-enriched live food on growth, survival and incidence of opercular deformities in milkfish (*Chanos chanos*). *Aquaculture* 193, 49–63.

- Gapasin, R.S.J., Bombeo, R., Lavens, P., Sorgeloos, P. and Nelis, H. (1998) Enrichment of live food with essential fatty acids and vitamin C: effects on milkfi sh (*Chanos chanos*) larval performance. *Aquaculture* 162, 271–288.
- Gjerde, B., Pante, M.J. and Baeverfjord, G. (2005) Genetic variation for a vertebral deformity in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 244, 77–87.
- Haga, Y., Takeuchi, T., Murayama, Y., Ohta, K. and Fukunaga, T. (2004) Vitamin D3 compounds induce hypermelanosis on the blind side and vertebral deformity in juvenile Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *Fisheries Science* 70, 59–67.
- Hattori, M., Sawada, Y., Kurata, M., Yamamoto, S., Kato, K. and Kumai, H. (2004) Oxygen deficiency during somitogenesis causes centrum defects in red sea bream, *Pagrus major* (Temminck et Schlegel). *Aquaculture Research* 35, 850–858.
- Hilomen-Garcia, C.V. (1997) Morphological abnormalities in hatchery-bred milkfi sh (*Chanos chanos* forsskal) fry and juveniles. *Aquaculture* 152, 155–166.
- Ishikawa, Y. (1990) Development of caudal structures of a morphogenetic mutant (Da) in the teleost fi sh medaka (*Oryzias latipes*). *Journal of Morphology* 205, 219–232.
- Iwamatsu, T., Watanabe, T., Hori, R., Lam, T.J. and Saxena, O.P. (1986) Experiments on interspecific hybridization between *Oryzias melastigma* and *Oryzias javanicus*. *Zoological Science* 3, 287–293.
- Johnson, D.W. and Katavic, I. (1984) Mortality, growth and swim bladder stress syndrome of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae under varied environmental conditions. *Aquaculture* 38, 67–78.
- Johnston, I.A. and Temple, G.K. (2002) Thermal plasticity of skeletal muscle phenotype in ectothermic vertebrates and its significance for locomotory behaviour. *Journal of Experimental Biology* 205, 2305–2322.
- Kanazawa, A., Teshima, S.-I., Koshio, S., Higashi, M. and Itoh, S. (1992) Effect of l-ascorbyl-2-phosphate-MG on the yellowtail *Seriola quinqueradiata* as a vitamin C source. *Nippon Suisan Gakkaishi* 58, 337–341.
- Kawasaki, K., Suzuki, T. and Weiss, K.M. (2004) Genetic basis for the evolution of vertebrate mineralized tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101, 11356–11361.
- Kılınç, N.Ö. ve Köprücü, S. (2022). İnsan sağlığı ve su ürünleri. *Eğitim Yayınevi*, Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar XII, Aralık, 211-231.
- Kimmel, C.B., Ballard, W.W., Kimmel, S.R., Ullman, B. and Schilling, T.F. (1995) Stages of embryonic development of the zebrafi sh. *Developmental Dynamics* 203, 253–310.
- Koumoundouros, G., Oran, G., Divanach, P., Stefanakis, S. and Kentouri, M. (1997a) The opercular complex deformity in intensive gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) larviculture. Moment of apparition and description. *Aquaculture* 156, 165–177.

- Koumoundouros, G., Gagliardi, F., Divanach, P., Boglione, C., Cataudella, S. and Kentouri, M. (1997b) Normal and abnormal osteological development of caudal fin in *Sparus aurata* L. fry. *Aquaculture* 149, 215–226.
- Koumoundouros, G., Divanach, P., Anezaki, L. and Kentouri, M. (2001) Temperature-induced ontogenetic plasticity in sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Marine Biology* 139, 817–830.
- Kranenborg, S., Waarsing, J.H., Muller, M., Weinans, H. and Van Leeuwen, J.L. (2005) Lordotic vertebrae in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) are adapted to increased loads. *Journal of Biomechanics* 38, 1239–1246.
- Lindesjoo, E., Thulin, J., Bengtsson, B.-E. and Tjaernlund, U. (1994) Abnormalities of a gill cover bone, the operculum, in perch *Perca fluviatilis* from a pulp mill effluent area. *Aquatic Toxicology* 28, 189–207.
- Liu, Y.W. and Chan, W.K. (2002) Thyroid hormones are important for embryonic to larval transitory phase in zebrafish. *Differentiation* 70, 36–45.
- Madsen, L. and Dalsgaard, I. (1999) Vertebral column deformities in farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture* 171, 41–48. 180.
- Madsen, L., Arnberg, J. and Dalsgaard, I. (2000) Spinal deformities in triploid all-female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists* 20, 206–208.
- Mair, G.C. (1992) Caudal deformity syndrome (CDS): an autosomal recessive lethal mutation in the tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.). *Journal of Fish Disease* 15, 71–75.
- Marino, G., Boglione, C., Bertolini, B., Rossi, A., Ferreri, F. and Cataudella, S. (1993) Observations on the development and anomalies in the appendicular skeleton of sea bass, *D. labrax* L. 1758, larvae and juveniles. *Aquaculture and Fisheries Management* 24, 445–456.
- Martinez, A.M. (1996) Observed growth, survival, and caudal fin ray deformities of intensively cultured razorback suckers. *Progressive Fish-Culturist* 58, 263–267.
- Matsuoka, M. (1987) Development of skeletal tissue and skeletal muscle in the red sea bream (*Pagrus major*). *Bulletin of the Seikai Region Fisheries Research Laboratory* 65, 1–102.
- McKay, L.R. and Gjerde, B. (1986) Genetic variation for a spinal deformity in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture* 52, 263–272.
- Mills, D., Stone, D., Newton, P. and Willis, S. (1993) A comparison of three diets for larval goldfish rearing. *Austasia Aquaculture* 7, 48–49.
- Mohseni, M., Pourkazemi, M., Mojazi Amiri, B., Kazemi, R., Norooz Foshkhomi, M.R. and Kaladkova, L.N. (2000) A study on the effects of stocking density of eggs and larvae on the survival and frequency of morphological deformities in Persian sturgeon, great sturgeon and stellate sturgeon. *Iranian Journal of Fisheries Science* 2, 75–90.
- Murakami, T., Aida, S., Yoshioka, K., Umino, T. and Nakagawa, H. (2004) Deformity

- of agglutinated pelvic fin membrane in hatchery-reared black rockfish *Sebastes inermis* and its application for stock separation study. *Fisheries Science* 70, 839–844.
- Oh, M., Jung, S., Kim, S., Rajendran, K.V., Kim, Y., Choi, T., Kim, H. and Kim, J. (2002) A fish nodavirus associated with mass mortality in hatchery-reared red drum. *Aquaculture* 211, 1–7.
- Ortiz-Delgado, J.B. and Sarasquete, C. (2006) Skeletal alterations in seabream *Sparus aurata* fins and vertebrae: possible etiology (Abstract). *World Aquaculture Society 2006 Book of Abstracts*. WAS, Baton Rouge, Louisiana.
- Poynton, S.L. (1987) Vertebral column abnormalities in brown trout, *Salmo trutta* L. *Journal of Fish Diseases* 10, 53–57.
- Redruello, B., Esteveo, M.D., Rotllant, J., Guerreiro, P.M., Anjos, L.I., Canario A.V.M. and Power, D.M. (2005) Isolation and characterization of piscine osteonectin and downregulation of its expression by parathyroid hormone-related protein. *Journal of Bone and Mineral Research* 20, 682–692.
- Roberto, V., Gavaia, P.G. and Cancela, M.L. (2006) Vertebral deformities and local accumulation of GLA proteins in *Sparus aurata* (Abstract). *World Aquaculture Society 2006 Book of Abstracts*. WAS, Baton Rouge, Louisiana.
- Sadler, J., Pankhurst, P.M. and King, H.R. (2001) High prevalence of skeletal deformity and reduced gill surface area in triploid Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 198, 369–386.
- Santamaria, J.A., Andrades, J.A., Herraez, P., Fernandes-Llebreg, P. and Becerra, J. (1994) Perinotochordal connective sheet of gilthead sea bream larvae (*Sparus aurata* L.) affected by axial malformations: an histochemical and immunocytochemical study. *Anatomical Record* 240, 248–254.
- Sfakianakis, D.G., Koumoundouros, G., Divanach, P. and Kentouri, M. (2004) Osteological development of the vertebral column and of the fins in *Pagellus erythrinus* (L. 1758). Temperature effect on the developmental plasticity and morpho-anatomical abnormalities. *Aquaculture* 232, 407–424.
- Sfakianakis, D.G., Georgakopoulou, E., Papadakis, I.E., Divanach, P., Kentouri, M. and Koumoundouros, G. (2005) Environmental determinants of haemal lordosis in European sea bass, *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus, 1758). *Aquaculture* 254, 54–65.
- Shacklee, J.B., Busack, C.A. and Hopley, C.W. (1993) Conservation genetics programs for Pacific salmon at the Washington Department of Fisheries: living with and learning from past, looking to the future. In: Main, K.L. and Reynolds, E. (eds) *Selective Breeding of Fishes in Asia and the United States*. The Oceanic Institute, Honolulu, Hawaii.
- Sumagaysay, N.S., Hilomen-Garcia, G.V. and Garcia, L.M.B. (1999) Growth and production of deformed and nondeformed hatchery-bred milkfish *Chanos chanos* in brackishwater ponds. *Israel Journal of Aquaculture – Bamidgeh* 51, 106–113.

- Tagawa, M. and Aritaki, M. (2005) Production of symmetrical fl atfi sh by controlling the timing of thyroid hormone treatment in spotted halibut *Verasper variegates*. *General and Comparative Endocrinology* 141, 184–189.
- Tave, D. and Handwerker, T.S. (1994) Semi-operculum: a non-heritable birth defect in *Tilapia nilotica*. *Journal of the World Aquaculture Society* 25, 333–336.
- Udagawa, M. (2001) The effect of dietary vitamin K (phylloquinone and menadione) levels on the vertebral formation in mummichog *Fundulus heteroclitus*. *Fishes Science* 67, 104–109.
- Whitehead, P.J., Bauchot, M.-L., Hureau, J.-C., Nielson, J. and Tortonese, E. (1986) *Fishes of the North-Eastern Atlantic and the Mediterranean*, Vol. II. Unesco, Paris, pp. 513–1007.
- URL1. <https://directorsblog.nih.gov/2016/07/07/scoliosis-traced-to-problems-in-spinal-fluid-low/sciolosis-zebra-fish/> Eriřim tarihi: 15.12.2024.
- URL 2. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00338-007-0229-7> Eriřim tarihi:15.12.2024.
- URL 3. <https://www.kolayakvaryum.com/hastaliklar/yuzgec-erimesi/> Eriřim tarihi:15.12.2024.
- URL 4. <https://www.traditionalfisherman.com/viewtopic.php?t=30027>. Eriřim tarihi:15.12.2024.

BÖLÜM 3

KURKUMİNİN BALIKLARDAKİ KULLANIMI VE ETKİLERİ

Serpil MİŞE YONAR¹

M. Enis YONAR²

1, Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik Bölümü, Elazığ, Türkiye
e-mail: serpilmise@gmail.com ORCID: 0000-0003-2736-5731

2, Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik Bölümü, Elazığ, Türkiye
e-mail: meyonar@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9519-4247

1. GİRİŞ

Diferuloilmetan olarak da bilinen kurkumin; çoğunlukla Asya ülkelerinde yaygın olarak yetiştirilen, Zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasına mensup, büyük yapraklı ve sarı çiçekli çok yıllık otsu bir bitki olan *Curcuma longa* (Turmerik, Zerdeçal, Zerdeçöp)'nin rizomlarından elde edilen, sarı-turuncu renkli, biyoaktif, birincil doğal polifenoldür (İşitez, 2014; Muratoğlu, 2014).

2. KURKUMİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Asya kültüründe geleneksel olarak antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antibakteriyel ve antikanser özellikleri nedeniyle birçok durum için şifalı bir bitki olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu kültürde kozmetik, tekstil ve gıda endüstrisinde uzun süredir kullanılan kurkumin Avrupada renginden dolayı hint safranı olarak da bilinmektedir. Hint safranına sarı rengini kurkumin verir. Kurkumin, E100 olarak adlandırılan gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Pilav, et ve balık yemeklerinde de tercih edilmektedir. Tekstilde ve mobilyalar için sarı boya olarak kullanılan kurkumin köri baharatının ana komponentidir (Basmaz, 2014). Kurkumin, zencefil ailesine ait olan zerdeçal bitkisinin en önemli etken maddesidir. Diğer iki kurkumincuminoit çeşitleri, desmetilkurkumincumin ve bis-desmetilkurkumincumin'dir. Bu iki kurkumincuminoit çeşitleri de zerdeçalda bulunmaktadır. Keto ve enol kurkuminin iki tatomerik formudur. Çözelti enol ve katı faz şeklini dengelemektedir. Kırmızı renkli bir bileşik oluşturan rosocyanine borik asit ile reaksiyon verir. Kurkumin gıda boyası olarak ta kullanılmaktadır (Choudhuri vd., 2002).

Turmeriğe rengini veren ana kısım 1842 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir ve kurkumin olarak adlandırılmıştır (Araújo ve Leon, 2001). Kurkumin, bazen diferuloilmetan olarak da adlandırılan simetrik bir moleküldür. Kurkumin, Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure ve Applied Chemistry; IUPAC) tarafından (1E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3- methoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion olarak adlandırılmıştır. Kimyasal formülü $C_{21}H_{20}O_6$ olan kurkuminin molekül ağırlığı 368.38 g/mol ve erime noktası 183 °C'dür. Kimyasal yapısı 1910 yılında tanımlanmıştır (Hatcher vd., 2008). Kimyasal yapısının açılımı ise 1973 yılında gösterilmiştir (Balasubramanyam vd., 2003). Kimyasal yapısında benzen halkaları üzerinde fenolik ve metoksi grupları ile β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubu bulunur ve kurkuminin bu yapısı antioksidan özelliğine katkı yapmaktadır (İşitez, 2014). Çoğu doğal antioksidan; ya fenolik yada β -diketon grubu içerirken, Kurkumin aynı molekülde fenolik ve β -diketon grubu içeren birkaç doğal antioksidandan biridir (Ergün, 2014). Turmeriğin ana komponenti olan kurkumin'in özünde, kurkumin (diferuloilmetan-% 77), demetoksikurkumin (p-hidroksikinnamoil-feruloil-metan-% 17) ve bis-demetoksikurkumin (pp'-dihidroksi-dikinnamoilmetan-% 3) olmak üzere 3 farklı kurkuminoid bileşen vardır (Aggarwal vd., 2003; İşitez, 2014). Kurkumin suda hemen hemen hiç çözünmeyip, vita-

min E gibi yağda veya etanol, metanol, DMSO, alkali, kloroform veya asetik asit gibi organik çözücülerde çözünebilen bir özelliğe sahiptir (Erğün, 2014; İşitez, 2014).

Kurkumin'in birçok farklı farmakolojik aktiviteye sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda açığa çıkarılmıştır. Kurkumin, antioksidan antikanserijen, antiinflamatuvar ve antitümör özelliklere sahiptir (Huminiacki vd., 2017). Kurkuminin antimikrobiyal, antimutajenik, antiproliferatif, kemoproventif ve nöroprotektif gibi önemli özellikler gösterdiği de ifade edilmiştir (da Silva vd., 2018). Kurkuminin hormonal düzenleyici olduğu, kardiovasküler hastalıkları, aterosklerozisi ve otoimmün hastalıkları önlediği (Huminiacki vd., 2017), ayrıca anoreksia, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer hastalıkları, romatizma, safra ile ilgili rahatsızlıklar, sinüzit gibi hastalıklara karşı güçlü bir fonksiyon gösterdiği açıklanmıştır (Jagetia ve Aggarwal 2007; Chattopadhyay vd., 2004; Maheshwari vd., 2006). Ayrıca sırt ağrısı, burşit ve artrit gibi güçlü inflamatuvarların hafifletilmesinde etkilidir (Kuhar vd., 2007).

Kurkuminin insanlar için zararlı olmadığı araştırmalarla gösterilmiştir. Farklı moleküller arasında bir sayı inhibe ederek antiinflamatuvar etki yapan kurkumin inflamasyonu iyileştirmede önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca turmerik, cerrahi işlem sonrasında iltihaplanmayı azaltır ve kandaki topaklanma oluşumunu önleyerek ateroskleroza engel olur. Kurkumin gastrik ülser ile ilgili bağlantılı olan helikobakterin gelişimini ve mide kanseri oluşumunu engeller. Turmerik, kanserden korunmak için kullanılmakta ve kanser tedavisinde pozitif etki göstermektedir. Kurşun ve kadmiyum gibi ağır metallere bağlanabilme yeteneğine sahip olan kurkumin, ağır metallerin toksik etkisini azaltır. Kurkuminin bu özelliği onun beyindeki koruyucu etkisini açıklamaktadır. Kurkumin siklooksijenaz, glutation S-transferaz ve 5-lipaksijenaz için bir inhibitör olarak hareket eder (Sinha vd., 2012). Prostat ve kolon kanseri üzerine yapılan iki farklı çalışmada kurkuminin tümör büyümesini ve hücre bölünmesini baskı altına aldığı gözlemlenmiştir. Kurkumin iyi bir antikanser ajandır (Huang vd., 1994).

3. KURKUMİNİN METABOLİZMASI

Kurkumin, suda çözünmez ve hücre membranının hidrofobik bölgelerinde lokalize olur. Sulu tampon çözeltide (pH 5,0) maksimum kurkumin çözünürlüğü 11 mg/mL olarak ölçülürken, nötral pH'da ise konsantrasyon ölçmek için çok düşük kalmaktadır. Kurkumin ayrıca nötral ve alkali tampon çözeltide çok hızlı bir şekilde indirgenir. Başta metanol olmak üzere aseton, etanol, tetrahidrofur, asetilaseton, kloroform, asetik asit ve CCl₄ (Tetrachlorometane) gibi çözücülerde iyi çözünür (Li vd., 2013). Moleküler özellikleri sayesinde hücrelere hızlıca penetre olabilen kurkumin, plazma membranından kolayca geçerek sitozole girmektedir. Sitoplazmada biriken kurkumin çekirdeğe geçmez ve lipofilik özelliklerinden dolayı endoplazmik retikulum, plazma memb-

ranı ve çekirdek zarı gibi yapıların içinde yoğunlaşır. Kurkumin dolaşımında düşük düzeyde bulunur veya hiç bulunmaz (Jaruga vd., 1998).

Kurkumin bağırsaklardan emilir ve renksiz ve daha az polar özelliğe sahip tetrahidrokurkumincumine dönüşür. Tetrahidrokurkumincumin bağırsaklardan emilip bütün dokulara dağılır ve safra yolu ile atılır (Gautam vd., 1998). Biyotransformasyona uğrayan kurkuminin stabil formunun tetrahidrokurkumincumin olduğu ve bu formun kurkuminin biyolojik etkilerinden sorumlu olduğu, ayrıca kurkuminin redüksiyon ve mikrozomal enzimatik reaksiyonlarla metabolik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Pari vd., 2008).

4. KURKUMİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Kurkuminin başta antioksidan antikanserojen, antiinflamatuvar ve antitümör olmak üzere daha birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir.

Kurkuminin en önemli özelliklerinin başında antiinflamatuvar etkisi gelmektedir ve bu etkiyi değişik yollarla oluşturduğu açıklanmıştır. Bunlardan ilki, proinflamatuvarların salınımını kontrol eden Nükleer Faktör kapp B (NF- κ B)' nin aktivasyonunun engellenmesidir. Bu etkiye, proinflamatuvar enzimlerden siklooksijenaz-2 ile 5-lipooksijenazın oluşumunun engellenmesi ve yeni oluşan enzimlere kurkuminin bağlanarak aktivitelerinin baskılanması da eşlik etmektedir. Ayrıca inflamatuvar etkinin oluşmasından sorumlu sitokinlerin ve hücre yüzeyinde bulunan adhezyon moleküllerinin kurkumin tarafından baskılanmasıyla antiinflamatuvar etki oluşmaktadır.

Kurkuminin bir diğer önemli aktivitesi de immunodülatör özelliğe sahip olmasıdır. Tümör hücrelerinin yok edilmelerinde görevli en önemli bağışıklık komponentlerinden olan sitokinlerin aktivasyonu başta olmak üzere, pek çok humoral bağışıklık sistemi elemanlarının aktivasyonunu veya baskılanmasını sağlayan kurkumin, bu etkilerini aril hidrokarbon reseptörleri aracılığında gerçekleştirmektedir. Kurkuminin immunomodülatör etkisini T ve B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) ve dendritik hücreleri etkileyerek oluşturduğu araştırmalarda gösterilmiştir (Jagetia ve Aggarwal, 2007). Özetle kurkuminin proinflamatuvar sitokinler ile kemokinlerin salınımını düzenlediği ve bu etkiyi aril hidrokarbon reseptörleri sağlamaktadır.

Kurkuminin en önemli biyolojik özelliklerinden birisi de güçlü bir antioksidan özellik göstermesidir. Kurkumin; vücuttaki anormal reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini ve lipid peroksidasyonunu doğrudan inhibe ederek serbest radikallerin süpürülmesini sağlamaktadır. Kurkumin ayrıca antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesini arttırmaktadır. Bununla birlikte aşırı ROS üretimiyle ortaya çıkan oksidatif stresi sonucunda oluşan malondialdehit (MDA), tiyoller ve protein karboniller gibi oksidanların düzeylerini azaltarak vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin kurulmasını sağlamaktadır (Abo-Salem vd.,

2014). Kurkumin antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkisini göstermesine neden olan içerisinde barındırdığı fenolik ve β -diketon gruplarıdır. Bu sayede SOD, CAT ve GPx aktiviteleri artarken MDA düzeyi azalmaktadır. Kurkumin mitokondriye nüfuz ederek oksidatif hasarı engellemekte ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun önlenmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca kurkumin, ağır metalleri şelatlama yeteneği sayesinde birçok enzimin aktivitesini kontrol etmekte ve böylece lipitlerin, hemoglobinlerin ve DNA'nın oksidatif bozulmasını önlemektedir (Sathyabhama vd., 2022; Oyetayo vd., 2020).

Kurkuminin canlı ortamdaki granülasyon dokusunun oluşumunu arttırmak için fibroblastlar tarafından oluşturulan kollajen ve fibronektin ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir. Bunla birlikte yaraların iyileşmesi esnasında büyüme faktörlerinin ekspresyonu ve reseptörleri ile nitrikoksit sentezini düzenler. Diabet hastalarında daha hızlı bir şekilde yaranın iyileşmesine ve travmadan sonra kas rejenerasyonuna neden olmaktadır. Son çalışmalar yaraların onarımında kurkuminin antioksidan özelliği ile hidrojen peroksidin sebep olduğu zararı önlediği ve gastrik ülseri engellediği de bilinmektedir (Phillips vd., 2013; Swarnakar vd., 2005).

Kurkumin anti kanser etkinliği sayesinde kanser olmayan hücrelere zarar vermeden kanserli hücrelerde apoptozise neden olur. Kurkumin hücrede toksik etki oluşturmaz (Duvoix vd., 2005). Son yıllardaki araştırmalar, bu bileşiğin kanserin başlangıç ve gelişme aşamalarında antikarsinojen ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalar kurkuminin anjiogenezis, tümör ilerlemesi ve büyümesi evrelerinde etkili olduğunu ve böylece kanseri engellediğini göstermiştir. Kurkumin mononükleer kan hücrelerinin hızla çoğalmasına neden olan mitojenleri yok eder. Böylece trombosit gelişimini, sinirsel aktivasyonu ve lenfatik reaksiyonu inhibe eder. Kurkuminin metalloproteinazları inhibe ederek tümör dokularında anjiogenezisi engellediği gösterilmiştir. Bu sayede invaziv tümörlü hücrelerin anjiogenezis yoluyla yeni damarlar geliştirmeleri engellenmiş olur (Aggarwal vd., 2007). Kurkumin, tümör nekrosis faktöre bağlı NF- κ B'yi ve siklooksijenaz-2'yi inhibe ederken, glutatyon-S-transferaz (GST)' ı ise aktive etmektedir. Böylece hücre proliferasyonu, tümör invazyonu ve anjiogenezisin baskılanması sağlanırken tümör hücrelerinin apoptozisinin ise teşvik edilmesi sağlanmaktadır. Dolayısıyla bu mekanizmalar üzerinden kurkuminin bir antikanser ajan olarak işlev gördüğü araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Son çalışmalar kurkuminin özefagus, mide, duodenum ve kolon kanserlerini önleyici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Manikandan vd., 2004). Kurkuminin antikarsinojenik etkisinin bileşiğin antiinflamatuvar, antioksidan, immunomodulator etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Sharma vd. 2005).

Kurkuminin ateroskleroz gelişimini engelleyici etkisi vardır. Kurkuminin bu etkiyi trigliserit, plazma kolesterol ve lipoproteinlerin düzeylerini azaltarak göstermektedir (Pan vd., 1999). Kurkumin, ROS' nin inhibisyonunu sağlayarak

bunların neden olduğu kardiyak hasara karşı kardiyoprotektif etki sağlamaktadır. İnsüline dirençli şişmanlık ile diyabet ve şişmanlığa bağlı inflamatuvar kurkuminin azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Weisberg vd., 2008). Kurkumin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı bakterisidal etkinliğe sahiptir ve bu etkinliği mikrobiyolojik olarak da kanıtlanmıştır (Ravindranath ve Chandrasekhara, 1980). Kurkuminin travmatik ve iskemik serebral hasara karşı nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Sumanont vd. (2006), deneysel olarak oluşturulmuş epilepside oksidatif strese bağlı nöron hasarının tedavisinde, nöroprotektif özelliğe sahip kurkumin ve diasetilkurkuminin kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Kainik asidin indüklediği epileptik nöbet krizinde kurkumin tedavisinin histon modifikasyonunu azalttığı saptanmıştır (Sng vd., 2006). Shin vd. (2007) ise kurkuminin kainik asite bağlı hipokampal hücre ölümünü neredeyse tamamen azalttığını göstermişlerdir.

Kurkuminin alzheimer hastalığı da dâhil çok sayıda nörodejeneratif hastalığa karşı yararlı etkileri bildirilmiştir. Işık vd. (2009), deneysel oluşturulmuş alzheimer hastalığı modelinde kurkumin tedavisinin nörogenез ve nöroproteksiyonda etkili olduğunu ve nörodejenerasyonun kurkumin tedavisi ile iyileştirilebildiğini göstermişlerdir. Kurkumin radyasyon hasarında yara iyileşmesini arttırıcı etki göstermektedir. Bu etkisini yaradaki fibroblast aktivitesini arttırarak, kollajen depolanmasını ve DNA sentezini arttırarak gösterir. Ayrıca sıçanlarda oluşturulan akut gastrik ülser modelinde kurkuminin akut ülserlere karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Hatcher vd., 2008).

5. KURKUMİNİN BALIKLARDAKİ KULLANIMI VE ETKİSİ

Farklı yollarla, farklı doz ve sürelerde ve farklı türdeki balıklara uygulanan kurkuminin farklı parametrelere etkisinin araştırıldığı araştırmalar yapılmıştır.

Bahçeci (2018), 10, 20 ve 40 mg/kg yem oranındaki kurkumini 60 gün süreyle sazanlara oral yolla vermiş ve bu süre sonunda balıklara 75 mg/kg balık dozunda oksitetasiklini 48 saat süreyle banyo yoluyla uygulamıştır. Oksitetasiklin uygulamasından önce ve sonra balıklardan alınan kan ve doku (karaciğer, böbrek ve solungaç) örneklerinde immunolojik parametreler (total protein ve total immunoglobulin düzeyleri) ile oksidan/antioksidan parametreler (MDA düzeyi, CAT ve GST aktivitesi ile redükte glutatyon (GSH)) analiz edilmiştir. Ayrıca balıkların büyüme oranının belirlenmesi için canlı ağırlık artışı, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranı kullanılmıştır. Sonuç olarak araştırmacı kontrol ve kurkumin uygulanan gruplarının canlı ağırlık artışları, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranlarında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık belirlenmediğini ifade etmiştir. Ayrıca kurkumin uygulanan grupların total protein ve total immunoglobulin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı belirlenmiş, deneme sonunda oksitetasiklin uygulanan gruplarda bu parametrelere ait düzeyler oksitetasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak azalmıştır. Yine

kurkumin uygulanan grupların doku MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmış, deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan gruplarda doku MDA düzeyleri oksitetrasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak artmıştır. Kurkumin uygulanan grupların doku CAT ve GST aktiviteleri ile redükte glutatyon (GSH) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artmış, deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan gruplarda doku CAT ve GST aktiviteleri ile GSH düzeyleri, oksitetrasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak artmıştır. Sonuç olarak, kurkuminin sazanlarda bazı immun ve antioksidan parametreleri olumlu etkilediği, bu nedenle kurkuminin sazanlarda immunostimulan ve antioksidan olarak kullanılabileceği, diğer taraftan oksitetrasiklinin sebep olduğu immunosupresif etkiyle oksidatif stresin kurkumin uygulamasıyla önlenebileceği ifade edilmiştir.

Akdemir vd. (2017), düşük (20 kg/m³) ve yüksek (100 kg/m³) stoklama yoğunluğuna sahip gökkuşağı alabalığına 200 ve 400 mg/kg yem oranında kurkumini uygulayarak ağırlık kazancı, kümülatif besin tüketimi ve yem dönüşüm oranındaki değişimi araştırmışlardır. Yüksek yoğunlukta stoklanan balıklarda düşük stoklananlara kıyasla büyüme performansının negatif etkilendiği fakat kurkumin uygulamasıyla büyümedeki olumsuzluğun önlediği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada artan kurkumin dozuyla büyüme parametreleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, yüksek stoklama yoğunluğu altındaki alabalıklara 200 mg/kg yem oranında kurkumin uygulamasıyla büyüme parametrelerinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Ayrıca, yüksek stoklama yoğunluğuna sahip balıklarda kurkumin uygulamasıyla serum ve karaciğer malondialdehit (MDA) düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada yüksek stoklama yoğunluğuna sahip balıklara kurkumin uygulamasıyla, ısı şoku proteini 70 (HSP70) ve hepatik nükleer faktör kappa-B (NF-κB) düzeyleri azalırken, hepatik nükleer faktör eritroid 2 (NF-E2) ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve hem oksijenaz 1 (HO-1) düzeyleri azalmıştır. Sonuç olarak, kurkumin uygulaması, gökkuşağı alabalığında stresle ilişkili nükleer transkripsiyon faktörlerinin ifadelerini düzenleyerek yüksek yoğunluklu stoklamanın performans üzerindeki olumsuz etkilerini hafiflettiği bulunmuştur. Aynı balık türünde farklı düzeylerde yeme katılmış kurkuminin büyüme performansı, hematolojik değerler, bağışıklık ve *Aeromonas salmonicida* subsp. *achromogenes* enfeksiyonuna karşı korunma üzerine etkileri değerlendirilmiştir (Yonar vd., 2019). Balıklar % 1, % 2 ve % 4 oranında kurkumin içeren yemlerle 8 hafta süresince beslenmiş, büyüme performansı [ağırlık artışı, spesifik büyüme oranı ve yem dönüşüm oranı], hematolojik değerler [eritrosit sayısı, hemogloblin konsantrasyonu, hematokrit düzeyi ve eritrosit endeksleri: ortalama korpüsküler hacim, ortalama korpüsküler hemogloblin ve ortalama korpüsküler hemogloblin konsantrasyonu], immünolojik parametreler [lökosit sayısı, oksidatif radikal üretimi (nitroblue tetrazolium testi), fagositik aktivite ve fagositik indeks, toplam protein

ve immünooglobulin M düzeyleri, serum bakterisidal, lizozim ve miyeloperoksidaz aktiviteleri] ve antioksidan kapasite [doku MDA düzeyleri ve SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri] analiz edilmiştir. Ayrıca balıklar *Aeromonas salmonicida* subsp. *achromogenes* ile enfekte edilmiş ve 14 gün boyunca hayatta kalma oranı kaydedilmiştir. Sonuçlar, büyüme performansının yemdeki kurkumin seviyelerinden önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir. Hematolojik ve immünolojik parametrelerin tamamının kurkuminle beslenen gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arttığı belirlenmiştir. Kurkuminle beslenen gruplarda deneysel enfeksiyon sırasında hayatta kalma yüzdeleri kontrole kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer, ön böbrek ve dalakta SOD, CAT ve GSH-Px aktivitelerinin kurkumin uygulanan gruplarda arttığı, ancak doku MDA seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Mahmoud vd. (2014), tilapialarda (*Oreochromis niloticus*) kurkuminin büyüme performansı, yem kullanımı ve *Pseudomonas fluorescens* bakterisine karşı koruyuculuğunu araştırmışlar ve sonuçta büyüme performansını arttırdığını ve bakteriye karşı balığın direncini yükselttiğini bulmuşlardır. Mahfouz (2015), tilapialarda (*Oreochromis niloticus*) aflatoksin B1 tarafından indüklenen karaciğer gen ekspresyonundaki değişimler üzerine kurkuminin antioksidan etkisini araştırdığı çalışmasında, 5 mg/kg yem oranında kurkumin ilave edilen diyetlerle 16 hafta için beslenen grupta canlı ağırlık kazancını % 211 olarak belirlemiş ve bu artışı istatistiksel olarak önemli bulmuştur. Ayrıca kurkuminin *O. niloticus*' ta aflatoksin B1 kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerinde oksidatif stresi, toksin biyotransformasyonunu, bağışıklık tepkisini ve dolayısıyla büyüme performansını düzenleyerek koruyucu etkiler gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı balık türünde büyüme performansı, bağışıklık durumu ve ısı stresine dayanıklılığı üzerinde serbest veya nanokurkumin içeren diyetlerin etkileri değerlendirilmiştir (Abdel-Ghany vd., 2023). 65 gün boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg yem oranında serbest ve nanokurkumin uygulanan balıklarda 100 mg oranında nanokurkuminin, ısı stresine karşı direnci arttırmada, nonspesifik bağışıklığı indüklemeye, stres göstergelerini düşürmede ve büyüme performansını desteklemede daha etkili olduğu bulunmuştur. Yine aynı balık türünün kullanıldığı başka bir çalışmada ise 10 hafta boyunca 200, 400, 600 veya 800 mg kurkumin/kg diyet oranındaki kurkuminin büyüme performansını, TNF- α , kaspaz-3, serum CAT, SOD ve GSH seviyeleri ile IL10, IgM, lizozim ve komplement 3 düzeylerini, *Aeromonas hydrophila*' ya karşı hayatta kalma yüzdesini arttırdığı belirlenmiştir. Kurkuminin kırmızı tilapya (*Oreochromis sp.*, *Oreochromis aureus* x *O. mossambicus*) büyüme endeksleri, yem verimliliği, serum metabolitleri, redoks (oksidasyon) durumu, bağışıklık, histolojik değerlendirme ve antioksidanla ilişkili genler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada 60 gün boyunca balıklara 0.4, 0.6 ve 0.8 g kurkumin/kg diyet oranlarında yemler uygulanmıştır (Eissa vd., 2024). Kurkuminin büyüme parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği, daha yüksek antioksidan

aktivitelere (CAT, GPx ve SOD) yol açtığı, IgM ve lizozom seviyelerini arttırdığı bulunmuş, kurkumin uygulanmasının balığın büyümesini, sağlığını, doku kompozisyonunu ve antioksidan yanıtını iyileştirdiği ifade edilmiştir.

Ictalurus punctatus balıklarında yeme % 0,5 ve % 1 oranında katılan kurkuminin 60 gün sonunda kontrol grubuna göre ortalama vücut ağırlığı ve uzunluğunu istatistiksel olarak arttırdığı belirlenmiştir (Hafiz vd., 2017). Çalışmada kurkuminin serum sitokin, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-12 (IL-12) regülasyonu ile *Aeromonas hidrofila* bakterisine karşı koruyuculuğu araştırılmış, kurkuminin antimikrobiyallerin kullanımını azaltmaya yardımcı olabilecek hastalık direncini artırma potansiyeline sahip olduğu görülmüştür.

Behera vd. (2011), *Labeo rohita* türü balıklarda kurkumin immunostimulan etkisini araştırmışlardır. Bunun için 1,5 mg ile 150, 15 ve 1,5 µg dozlarında kurkumin balıklara enjekte edilmiş ve enjeksiyondan sonraki 7. 14. 21. ve 42. günlerde alınan kan ve serum örneklerinde respiratory burst, myeloperoksidaz, hemaglutinasyon, hemolitik ve bakteriyel aglutinasyon aktivitelerindeki değişimler araştırılmıştır. Sonuç olarak 21. güne kadar incelenen tüm bu parametrelerin yükseldiği ve nonspesifik bağışıklığın kurkumin uygulamasıyla stimüle olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan *in vivo* olarak yapılan çalışmalar (Kuramoto vd., 1996; Li ve Liu, 2005; Jagetia ve Aggarwal, 2007) kurkuminin antikor üretimini ve lenfosit profilersasyonunu arttırdığını ortaya koymuştur.

% 0, 1.5, 2, 2.5 ve 3 oranlarında kurkumin ilave edilmiş diyetlerle 150 gün boyunca beslenen çipuralarda, doza bağlı bir şekilde vücut ağırlığı, ağırlık kazancı, spesifik büyüme oranı ve yem dönüşüm oranının pozitif etkilendiği görülmüştür (Ashry vd., 2021). Sonuçlar ayrıca, kurkuminle beslenen çipuraların bağırsağındaki patojenik bakterilerin (*Vibrio* spp. ve *Fekal koliform*) aktivitesinin doza bağlı bir şekilde düştüğünü göstermiştir. Hematolojik değerler ile karaciğer fonksiyonuyla ilgili biyokimyasal kan metabolitleri için değerler normal aralıklar içinde bulunurken fagositik aktivite kurkuminle belirgin şekilde artmıştır.

Mişe Yonar vd. (2014) tarafından gökkuşağı alabalığında yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla kurkuminin 10 mg/kg yem, 20 mg/kg yem ve 40 mg/kg yem oranında uygulandığı grupların karaciğer, böbrek ve dalak dokusunda MDA düzeyleri ile GPx, glutatyon redüktaz (GR) ve GST enzim aktiviteleri ile GSH düzeyine etkisi araştırılmıştır. Kurkumin uygulanan grupların karaciğer, böbrek ve dalak dokusunda MDA düzeylerinin düştüğü, buna karşın kurkuminin GSH-Px, GR ve GST enzim aktiviteleri ile GSH düzeyini arttırdığı ifade edilmiştir.

Mişe Yonar vd. (2014) tarafından belirlenen sonuçlara benzer sonuçlar Manju vd., (2012) tarafından da elde edilmiştir. % 0.5 ve 1 düzeyinde yeme katılan kurkumin 8 hafta süreyle *Anabas testudineus* türü balıklara uygulanmış, 2. ve 8. hafta sonunda alınan karaciğerde lipit peroksidasyon düzeyi ile SOD,

CAT, GPx ve GR enzim aktiviteleri araştırılmıştır. Kurkumin uygulamasıyla lipit peroksidasyon düzeyinin önemli oranda azaldığı, SOD ve CAT aktivitelerinin arttığı fakat GSH-Px ve GR enzim aktivitelerinin değişmediği tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Yetiştiricilikte çevresel şartlardaki olumsuz değişiklikler ve patojen mikroorganizmalar mortaliteyi artırmakta ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Bu durumu önlemek için son yıllarda balıkların direncini arttırmak amacıyla immünoestimulanların ve antioksidanların kullanılabilirliği konusu oldukça önem kazanmıştır. Bu bağlamda doğal veya sentetik immünoestimulan ve antioksidan maddelerin yetiştiricilikte kullanılması önemli bir çözüm olarak düşünülmektedir. Bu maddelerden biri olan kurkumin yapısında antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve bağışıklık fonksiyonlarını destekleyici etkilere sahip biyolojik olarak aktif maddelere sahiptir. Bu özellikler ve yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar, yetiştiricilikte kurkuminin alternatif bir ürün olabileceğini göstermektedir. Fakat farklı balık türlerinde, farklı dozlarda, farklı yöntemlerle ve değişik parametreler üzerine kurkumin uygulamasından elde edilecek daha fazla sonuçlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Ghany, H.M., El-Sisy, D.M., Mohamed El-S Salem, M. (2023). A comparative study of effects of curcumin and its nanoparticles on the growth, immunity and heat stress resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*), *Scientific Reports* 13, 2523. doi: 10.1038/s41598-023-29343-z.
- Abo-Salem, O.M., Harisa, G.I., Ali, T.M., El-Sayed, el-S.M., Abou-Elnour, F.M. (2014) Curcumin ameliorates streptozotocin-induced heart injury in rats, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 28(6), 263-70. doi: 10.1002/jbt.21562
- Aggarwal, B.B., Kumar, A., Bharti, A.C. (2003). Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies, *Anticancer Research*, 23, 363-398.
- Aggarwal, B.B., Sundaram, C., Malani, N., Ichikawa, H. (2007). Curcumin: The Indian solid gold, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595,1-75. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_1
- Akdemir, F., Orhan, C., Tuzcu, M., Sahin, N., Juturu, V., Sahin K. (2017). The efficacy of dietary curcumin on growth performance, lipid peroxidation and hepatic transcription factors in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) reared under different stocking densities, *Aquaculture Research*, 48, 4012-4021. doi: <https://doi.org/10.1111/are.13223>
- Araújo, C.C., Leon, L.L. (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(5), 723-728. doi: 10.1590/s0074-02762001000500026
- Ashry, A.M., Hassan, A.M., Habiba, M.M., El-Zayat, A., El-Sharnouby, M.E., Sewilam, H., Dawood, M.A.O. (2021). The impact of dietary curcumin on the growth performance, intestinal antibacterial capacity, and haemato-biochemical parameters of gilthead seabream (*Sparus aurata*), *Animals (Basel)*, 11(6), 1779. doi: 10.3390/ani11061779.
- Bahçeci, B. (2018). Pullu sazan (*Cyprinus carpio*)'da oksitetrasikline karşı curcuminin antioksidan etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Su Ürünleri Yetiştiriciliği Ana Bilim Dalı, Elazığ.
- Balasubramanyam, M., Koteswari, A.A., Kumar, R.S., Monickaraj, S.F., Maheswari, J.U., Mohan, V. (2003). Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: novel therapeutic implications, *Journal of Biosciences*, 28(6), 715-721. doi: 10.1007/BF02708432
- Basmaz, G. (2014). Zerdeçaldan kurkuminlerin ekstraksiyonu ve kurkuminin voltametrik davranışının çeşitli elektrotlarla incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Kocaeli.

- Behera, T., Swain, P., Sahoo, S.K., Mohapatra, D., Das, B.K. (2011). Immunostimulatory effects of curcumin in fish, *Labeo rohita* (H.), *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 2(2), 184-188.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications, *Current Science*, 87(1), 44-53.
- Choudhuri, T., Pal, S., Agwarwal, M.L., Das, T., Sa, G. (2002). Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction, *FEBS Letters*, 512(1-3), 334-340. doi: 10.1016/s0014-5793(02)02292-5.
- da Silva, A.C., de Freitas Santos, P.D., do Prado Silva, J.T., Leimann, F.V., Bracht, L., Gonçalves, O.H. (2018). Impact of curcumin nanoformulation on its antimicrobial activity, *Trends in Food Science & Technology*, 72, 74-82. doi:10.1016/j.tifs.2017.12.004
- Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E. (2005). Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin, *Cancer Letters*, 223, 181-190. doi: 10.1016/j.canlet.2004.09.041
- Eissa, E.S.H., Sakr, S.E.S. (2024). Curcumin's effects on growth indices, histological scores, blood metabolites, redox state, immunity, and antioxidant-related genes of red tilapia (*Oreochromis* sp.). *Aquaculture International*, 32, 7031-7046. doi: 10.1007/s10499-024-01500-9
- Ergün, D. (2014). Benzoapiren uygulamasında servikste oluşan değişikliklere bir antioksidan olan curcuminin etkisi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Gautam, S., Xu, Y., Pindolia, K., Janakiraman, N., Chapman, R. (1998). Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane), *Biochemical Pharmacology*, 55, 1333-1337. doi: 10.1016/s0006-2952(98)00019-7
- Hafiz, S., Srivastava, K.K., Newton, J.C., Samaha, H., Hassan, A., Reddy, G. (2017). Efficacy of curcumin as an immunostimulatory dietary supplement for Channel Catfish, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12(1), 1-7. doi: 10.3844/ajavsp.2017.1.7
- Hatchera, H., Planalp R., Cho, J., Tortia, M.F., Torti, S.V. 2008. Review Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1631-1652. doi: 10.1007/s00018-008-7452-4.
- Huang, M.T., Lou, Y.R., Ma, W., Newmark, H.L., Reuhl, K.R., Conney, A.H. (1994). Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice, *Cancer Research*, 54(22), 5841-5847.

- Huminiecki, L., Horbańczuk, J., Atanasov, A.G. (2017). The functional genomic studies of curcumin, *Seminars in Cancer Biology*, 46, 107-118. doi: 10.1016/j.sem-cancer.2017.04.002.
- Işık, A.T., Celik, T., Ulusoy, G., Ongoru, O., Elibol, B., Doruk, H. (2009). Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model, *Age (Dordrecht Netherlands)*, 31(1), 39-49. doi: 10.1007/s11357-008-9078-8.
- İşitez, N. (2014). Alkileyici ajanlar tarafından uyarılan genotoksisite üzerine curcumin'in etkisi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Afyon.
- Jagetia, G.C., Aggarwal, B.B. (2007). "Spicing Up" of the immune system by curcumin, *Journal of Clinical Immunology*, 27(1), 19-35. doi: 10.1007/s10875-006-9066-7.
- Jaruga, E.,, Bartosz, G. (1998). Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes, *FEBS Letters*, 433(3), 287-293. doi: 10.1016/s0014-5793(98)00919-3.
- Kuhar, M., Imran, S., Singh, N. (2007). Curcumin and Quercetin Combined with Cisplatin to Induce Apoptosis in Human Laryngeal Carcinoma Hep-2 Cells through the Mitochondrial Pathway, *Journal of Cancer Molecules*, 3(4), 121-128.
- Kuramoto, Y., Yamada, K., Tsuruta, O., Sugano, M. (1996). Effect of natural food colourings on immunoglobulin production in vitro by rat spleen lymphocytes, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 60, 1712-1713. doi: 10.1271/bbb.60.1712.
- Li, B., Konecke, S., Wegiel, L.A., Taylor, L.S., Edgar, K.J. (2013). Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices, *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 1108-1116. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.07.017.
- Li, X., Liu, X. (2005). Effect of curcumin on immune function of mice, *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 25, 137-140.
- Maheshwari, R.K., Singh, A.K., Gaddipati, J., Srimal, R.C. (2006). Multiple biological activities of curcumin: A short review, *Life Sciences*, 78, 2081-2087. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.007.
- Mahfouz, M.E. (2015). Ameliorative effect of curcumin on aflatoxin B1 induced changes in liver gene expression of *Oreochromis niloticus*, *Molecular Biology*, 49(2), 275-286. doi: 10.7868/s0026898415020093.
- Mahmoud, M.M.A., El-Lamie, M.M.M., Dessouki, A.A., Yusuf, M.S. (2014). Effect of turmeric (*Curcuma longa*) supplementation on growth performance, feed utilization, and resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) to *Pseudomonas*

fluorescens challenge, *Global Research Journal of Fishery Science and Aquaculture*, 1(12), 26-33.

- Manikandan, P.S.M., Aishwarya, S., Manohar, B.M., Lokanadam, B., Puvanakrishnan, R. (2004). Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats, *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36, 1967- 1980. doi: 10.1016/j.biocel.2004.01.030.
- Manju, M., Akbarsha, M.A., Oommen, O.V. (2012). In vivo protective effect of dietary curcumin in fish *Anabas testudineus* (Bloch), *Fish Physiology and Biochemistry*, 38(2), 309-318. doi: 10.1007/s10695-011-9508-x.
- Mişe Yonar, S., Yonar, M.E., Yöntürk, Y. (2014). Gökkuşacağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792)’ nda curcuminin bazı antioksidan parametreler üzerine etkisi, *Firat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 26(1), 53-57.
- Muratoğlu, S. (2014). Melatonin ve curcumin uygulamasının testis dokusunda oksidatif stres üzerine etkisi, *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Oyetayo, B.O., Abolaji, A.O., Fasae, K.D., Aderibigbe, A. (2020). Ameliorative role of diets fortified with Curcumin in a *Drosophila melanogaster* model of aluminum chloride-induced neurotoxicity, *Journal of Functional Foods*, 71, 104035. doi: 10.1016/j.jff.2020.104035.
- Pan, M.H., Huang, T.M., Lin, J.K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice, *Drug Metabolism and Disposition*, 27, 486-494.
- Pari, L., Tewas, D., Eckel, J. (2008). Role of curcumin in health and disease, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 114, 127-149. doi: 10.1080/13813450802033958.
- Phillips, J., Moore-Medlin, T., Sonavane, K., Ekshyyan, O., McLarty, J., Nathan, C.A. (2013). Curcumin Inhibits UV Radiation-Induced Skin Cancer in SKH-1 Mice, *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 148(5), 797-803. doi: 10.1177/0194599813476845.
- Ravindranath, V., Chandrasekhara, N. (1980). Absorption and tissue distribution of curcumin in rats, *Toxicology*, 16, 259-265. doi: 10.1016/0300-483x(80)90122-5.
- Sathyabhama, M., Dharshini, P.L.C., Karthikeyan, A., Kalaiselvi, S., Min, T. (2022). The credible role of curcumin in oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction in mammals, *Biomolecules*, 12(10), 1405. doi: 10.3390/biom12101405.
- Sharma, R., Gescher, A., Steward, W. (2005). Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955-1968. doi: 10.1016/j.ejca.2005.05.009.
- Shin, H.J., Lee, J.Y., Son, E., Lee, D.H., Kim, H.J., Kang, S.S. (2007). Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice, *Neuroscience Letters*, 416(1), 49-54. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.060.

- Sinha, D., Biswas, J., Sung, B., Aggarwal, B.B., Bishayee, A. (2012). Chemopreventive and chemotherapeutic potential of curcumin in breast cancer, *Current Drug Targets*, 13(14), 1799-819. doi: 10.2174/138945012804545632.
- Sng, J.C., Taniura, H., Yoneda, Y. (2006). Histone modifications in kainate-induced status epilepticus, *European Journal of Neuroscience*, 23, 1269-1282. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04641.x.
- Sumanont, Y., Murakami, Y., Tohda, M., Vajragupta, O., Watanabe, H., Matsumoto, K. (2006). Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin, *Life Sciences*, 78(16), 1884-1891. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.028
- Swarnakar, S., Ganguly, K., Kundu, P., Banerjee, A., Maity, P., Sharma, A.V. (2005). Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 9409-9415. doi: 10.1074/jbc.M413398200.
- Weisberg, S.P., Leibel, R., Tortoriello, D.V. (2008). Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*, 149, 3549-3558. doi: 10.1210/en.2008-0262.
- Yonar, M.E., Mişe Yonar, S., İspir, Ü., Ural, M.S. (2019). Effects of curcumin on haematological values, immunity, antioxidant status and resistance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) against *Aeromonas salmonicida* subsp. *achromogenes*. *Fish and Shellfish Immunology*, 89, 83-90. doi: 10.1016/j.fsi.2019.03.038.

BÖLÜM 4

SUCUL EKOSİSTEMDE MİKROPLASTİKLER VE BALIK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Aysel ŞAHAN¹
Sevkan ÖZÜTOK

¹ Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik ABD, 01330/Balcalı-Sarıçam,
Adana, Türkiye e-mail: ayselsahan2@gmail.com

1. Giriş

Günlük hayatta plastikler, inşaat, otomobil, elektronik ürünler, giyim, tarım ve endüstride kullanılıp, malzeme ve yapıya bağlı olarak polietilen (PE), polistiren (PS), polivinilklorür (PVC), polietilen tereftalat (PET), poliamid (PA), polipropilen (PP) ve etilen vinil asetat (EVA) gibi çeşitli türlere ayrılırlar.

Plastik katkı maddelerinden olan plastikleştiriciler (örn. ftalatlar, bisfenol A), renklendiriciler, ultraviyole (UV) filtreler ve üretim sürecinde alev geciktiriciler gibi kimyasallar plastiklerin yapısını oluştururlar. Ayrıca, sucul ekosistemde hareket eden, mikroplastikler (MP)'in yüzeyine adsorbe olan, organik kirleticiler [örn. poliklorlu bifeniller (PCB'ler), organoklorlu pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'ler)] ve metaller, sucul hayat ve canlıları için zaman içinde ciddi düzeylerde toksik etkiler yaratarak, ekosistemi zarara uğrattırır (Koelmans ve ark., 2016). MP'ler, sucul ortamlarda plastiklerden parçalanıp ve doğrudan sucul hayvanları etkileyen küçük, katı ve suda çözünmeyen parçacıklar olan sentetik polimerik matris bileşenleridir. MP'ler zooplanktonu, yumuşakçaları, kabukluları, balıkların tüm yaşam evrelerini, deniz kaplumbağalarını, suda yaşayan memeli ve deniz kuşlarını etkiler.

MP'ler, sucul ekosistemlerde doğrudan bulunabildiği gibi, büyük boyutlardaki plastiklerin doğal süreçler sonucu parçalanmasıyla da ortama dağılıbilirler. Ortalama boyutları genelde 5 mm'den küçük olup, son çalışmalar 1 ila 1000 µm arasında olduğunu göstermiştir (Parker ve ark., 2020). Doğadaki bozunma süreçleri oldukça yavaştır, örneğin, plastik torbalar (LDPE) 20 yıl, polietilen tereftalat (PET) şişeler 450 yıl ekosferde kalabildiğinden, çevresel etkileri de oldukça uzun periyotludur (Önder, 2023). Boyutlarının küçük olmasından dolayı sucul ortamda, onları yiyecek olarak tanımlayan organizmalar tarafından yanlışlıkla tüketilerek besin ağına girebilir ve bu da biyo-birikim yoluyla besin zinciri ve daha yukarıdaki avcılar üzerinde kümülatif etkilere yol açabilir (Auta ve ark., 2017).

Balıklar, sucul ekosistemin en iyi temsili grupları ve MP toksisitesini değerlendirmek için de en önemli biyobelirteçler olarak kabul edilirler (Jambeck ve ark., 2015). Bu çalışmamızda, genel olarak MP'lerin tanımı, özellikleri ve çevresel etkileri açıklanmış, sucul ekosisteme ve bu sistemin en önemli elemanlarından olan balıkların fizyolojisi üzerine yapmış oldukları multifonksiyonel etkileri, günümüze kadar yapılmış farklı araştırma ve bilimsel yayınlarla tanımlanmaya çalışılmıştır.

2. Mikroplastikler (MP'ler)

MP'ler, 2019 yılında, Frias ve Nash tarafından, birincil veya ikincil üretim kaynaklı, boyutları, 1 µm-5 mm arasında değişen, suda çözünmeyen, düzenli veya düzensiz şekilli, sentetik katı parçacık ya da polimerik matrisler olarak ifade edilmiştir (Frias ve Nash, 2019).

Plastikler, fiziksel, kimyasal ve/veya biyolojik etkenler sonrasında, büyük parçalardan MP'ler (1 μm – 5 mm) ya da nanoplastiklere (<1000 nm) parçalanırlar. Nanoplastikler (NP), MP ve endüstriyel atıkların da dahil olduğu büyük boyutlu plastiklerin parçalanması ile doğaya karışır. Sırasıyla makro boyuttaki plastikler önce MP'lere ve sonra parçalanmanın devam etmesiyle NP'lere dönüşürler (Zhang ve ark., 2020).

Genellikle, ekosistemdeki MP'lerin kaynaklarının, birincil MP'lerin doğrudan emisyonları ve çevredeki büyük plastiklerin bozulmasından oluştuğu ve ekosistemdeki çoğu MP'in de son birikim noktasının sucul ve karasal ekosistemin tortuları olduğu bildirilmiştir (Baeza ve ark., 2020). Okyanuslardaki MP'lerin ise başlıca kaynağının, deniz plastik atıklarının ayrışması, karasal kökenli plastik atıkların taşınımı, deniz araçlarından atılan plastikler, su ürünleri yetiştiricilik endüstrisinin yüzen araçlarının terk edilmesi, ağlar ve diğer kaynaklar olduğu ifade edilmiştir (Auta ve ark., 2017).

Doğaya atılan düzensiz çöpler (evsel, sanayi vb.), endüstri ve tarımdan kaynaklanan deşarjlar, MP'lerin öncelikle yavaş yavaş toprağa yerleşmesini sağlar. Ardından, sulara geçen MP'ler, havaya karışıp, oradan bitki köklerine, su bitkileri ve ekosistemde yenilebilir algler tarafından emilimi ile sonuçlanan bir dizi yol kateder. Sonuçta, MP'ler besin zinciriyle hayvanlar ve insanlara kadar ulaşarak, buralarda zaman içinde zor bozunabilen yapılar oluştururlar (Lu ve ark., 2019).

MP'ler, kaynakları, boyut, şekil, renk, tip ve diğer özellikleri bakımından değişen heterojen parçacıklar olup, belirli bir şekil veya boyutta bulunmazlar. Genelde amorf şekillerde olan mikroplastik parçacıklar, küresel, silindirik, uç kısımları yuvarlak, oval ve çeşitli boyutlarda lifçikler formundadırlar (Kayhan, 2019). Tablo.1'de MP'lerin özellikleri, kaynakları ve sınıflandırmaları detaylı olarak ifade edilmiştir.

Tablo.1 Mikroplastiklerin Özellikleri, Kaynakları ve Sınıflandırılması (Yurtsever, 2015)

Genel Özellikleri	Kaynakları		Sınıflandırılması				
	Primer MP'ler	Sekonder MP'ler	Kaynaklarına Göre	Şekillerine Göre	Yapısına Göre	Açınma Durumuna Göre	Renklerine Göre
-Hafif ve suya yüzülür	-Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerinde	-Ev, mutfak ve dış cephe de kullanılan plastiklerin ufalanması	-Kozmetik ürünler	-Gecele şekilli	-Plastik Parçaları	-Bozunmuş	-Şeffaf
-Polimerlerdir	-Şampuan, sabun, diş macunu, malzeme ürünleri	-Polyamid (nylon), poliyester, polar, akrilik gibi polimerlerden yapılan tekstil malzemeleri	-Tüketil ürünleri	-Pelet şekilli	-Plastik Filmler	-Pürüzlü yüzey	-Kristalin Beyaz
-Lipofiliktirler	-Petrol ve gaz araçları için sondaj sıvıları	-Hüyük ürünlerden salınan lifler	-Endüstriyel hammaddeler	-Parça şekilli	-Granül plastikler	-Doğrusal kırıklar	-Açık Beyaz Krom
-Kolay işlenip, şekillenirler	-Endüstriyel atımlar	-Ulaşım araçları	-Ulaşım araçları		-Yarı parabol kırıklar		-Karam
-Yalıtımcıdır (elektrik-ısıya karşı)	-Hurdeler ve imalat nesnelere plastikler, geri dönüşümlü plastikler	-Plastik işleme ve atımında ortaya çıkan kalıntılar	-Balıkçı gemileri veya su ürünleri yetiştiricilik tesisleri için malzemeleri		-Pürüzlü yüzey		-Tuzlu
-Kıymazsalınma çözümlerine karşı dayanıklıdır	-Plastik işleme ve atımında ortaya çıkan kalıntılar	-Balıkçı gemileri veya su ürünleri yetiştiricilik tesisleri için malzemeleri	-Ticaret gemisi atıkları		-Yarı parabol kırıklar		-Mavi
-Katkı maddeleri (Bisfenol A, ftalatlar, Pb Cd vb. metaller ve ağır metaller) ile dayanıklı hale gelirler					-Yarı parabol kırıklar		-Opak Siyah
-Toksik kimyasallar, asitler ve alkali tuzları içerirler					-Çok bozunmuş olanlar		-Gri
							-Kahverangi
							-Yeşil
							-Pembe, Sarı

Oluşum kaynaklarına göre, MP'ler, primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar. Primer MP'ler, özel amaçlara uygun üretilen, oldukça küçük boyutlarda, plastik parçacıklar olup, kozmetik ürünler, diş macunları, mikroboncuklar, sentetik lifler, plastik üretim sonrası meydana gelen pelet döküntüleri, boyalar ve yapıştırıcılar olarak tanımlanırlar. Bunun yanında, sekonder MP'ler, daha büyük plastik parçalar olup, parçaların çevresel şartlarda bozunmasıyla meydana gelen ürünlerdir.

Çamaşır makine ve kurutucularında kumaşlardan kopan lifler, ürünlerin paketlerinin açılmasıyla ortama saçılan parçacıklar, araç lastiklerinin zamanla bozunmasından kaynaklı döküntüler, gemi boyaları ve kaplamalarının zaman içinde bozunması, plastik çöplerin deniz ortamında bozunması, sekonder MP'ler olarak tanımlanabilirler (Kenan ve Teksoy, 2022).

Solunan havada, çeşme sularında, yenilen tüm tatlı ve tuzlu su kaynaklarında, verimli-verimsiz topraklarda, okyanusun kilometrelerce altındaki dip sedimentlerde MP'lere rastlamak mümkündür. Plastik kirliliği, denizel ortamlara giriş yaptıktan sonra güneşin UV ışınlarının etkisiyle bozulması ve hidrolizi ile plastikler elastikiyetini kaybederek zaman içinde daha küçük parçacıklara ayrılırlar (Eriksen ve ark., 2013). MP'ler, küçük boyutları ve hacimlerine rağmen, geniş yüzey alanları sayesinde sucül ortamlardaki kirlilik faktörlerini üzerlerinde tutma ve biriktirme yeteneğindedirler. MP'lere, denizel ekosistemde, besin zincirinin en alt basamağı olan zooplanktonlardan, üst basamağını oluşturan balıklara kadar bütün canlılarda rastlamak mümkündür (Hidalgo-Ruz ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalara göre, dünya çapında, %10'u deniz, 6 ile 12 tonu da okyanuslarda üretilen plastik atıkların, 2025 yılına kadar 250 tonunun okyanuslarda birikeceği öne sürülmektedir (Önder, 2023).

3. MP'lerin Balık Sağlığı Üzerine Etkileri

MP'ler, en belirgin toksik etkiyi sucul ekosistem üzerinde gösterirler. Su kaynaklarında görülen çöplerin büyük çoğunluğunu plastikler oluşturmaktadır. Plastikler, su ürünleri yetiştiricilik sektörü ile de yakından ilişkili olup, özellikle balık yetiştirme sürecinin hemen her aşamasında başvurulan yardımcı ekipmanlardır. Birçok balıkçılık ekipmanı plastiktir. Bunlardan balık ağı, balık kovası, üreme, yumurtadan çıkarma ve yetiştirme malzemeleri vb. plastik bileşenler içerirler (Mohapatra ve ark., 2003). Deshpande ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada, kaybolan ya da atılan balıkçılık ekipmanlarının (troller, gırgırlar, galsama ağları, uzun halatlar ve tuzaklar/kapanlar) birikiminin, 2007'de 500 tondan az olduğu, ancak 2016'da yalnızca Norveç balıkçılık sektöründe okyanuslarda 4000 tonun üzerinde tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Su ortamlarındaki plastik atıklar, güneş ışığı, dalgalar ve suda bulunan organizmalarla fiziksel ve kimyasal reaksiyonlar sonucunda daha küçük parçalara ayrışır. Su kuşları, balık, midye ve kalamar gibi besin maddelerini tüketirken, beraberinde MP seviyesine ayrılan maddeleri de yanlışlıkla yiyecek olarak algılayıp, yutabilirler. Denizlerde ve tatlı sularda yapılan çalışmalarda, kuş, memeli, kaplumbağa ve omurgasız türlerin plastik atıklara dolandıkları veya yuttukları için boğularak öldükleri tespit edilmiştir (Bulat ve Kılınç, 2020). Ayrıca, balıklardaki farklı beslenme tipleri (omnivor, herbivor, etçil) açısından MP birikimi ele alındığında, omnivor balıklarda, bu birikimin yüksek olduğu kaydedilmiştir (Mizraji ve ark., 2017). Diğer yandan su ürünleri yetiştiriciliğinde, sucul canlıların hastalıklarının önlenmesi, tedavisi, stres önleyiciler, su kalitesinin iyileştirilmesi, yetiştiriciliğin geliştirilmesi ve diğer amaçlarla kullanılan kimyasal ve antibiyotikler, yetiştiricilik ortamlarına karışıp, MP'ler tarafından emilir ve uzun süre orada kalır. Su ürünleri yetiştiriciliğinde doğal gıda maddeleri olarak kullanılan zooplankton ve fitoplanktonlar, omurgasızlar, algler, su bitkileri ve küçük balıklar bu yollarla MP'lerin taşıyıcıları olarak görev yaparlar (Zhou ve ark., 2021)

MP'ler, canlıların vücuduna girdikleri andan itibaren sindirim sistemi boyunca ilerleyip, bu sistemden dışkı ile atılır veya buralarda tutulurlar. MP alımı, gastrointestinal sistemin yapısal ve işlevsel bozulması nedeniyle balık beslenmesi ve büyümesiyle ilgili sorunlara da neden olabilir. Yapılan bir çalışmada, sindirim sisteminde tutulan MP'lerin, fiziksel zararlara (delme, lezyon, aşındırma, sindirim sistemini tıkama gibi) ve dolayısıyla canlıda iştah kaybına yol açtığı bildirilmiştir (Khalid ve ark., 2021).

Diğer yandan, MP birikimi ile ilgili olarak, tatlı su ve deniz balıkları arasında fizyolojik olarak farklılıklar tespit edilmiştir. Tatlı su balıklarının solungaçlarındaki klorür hücreleri, düşük ozmotik basınçlı tatlı su ortamlarında iyon kaybını önlemek için sudaki iyonları aktif olarak emer ve idrar yoluyla yüksek miktarlarda su boşaltır. Buna karşılık, deniz balıkları, yüksek ozmotik

basıncı deniz ortamlarında susuz kalmayı önlemek için daha fazla miktarda su içerler. Bu nedenle, iki farklı ortamda yaşayan balıklardaki söz konusu fizyolojik farklılıklar, MP konsantrasyonuna aynı zaman ve miktarlarda maruz kalmalarına rağmen, deniz balıklarında daha fazla birikime yol açtığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2019).

MP birikimi ayrıca balık türleri, maruz kalma süresi ve konsantrasyonu, parçacık boyutu ve gıda alımı gibi çeşitli faktörlerden de etkilenir (Ding ve ark., 2018). Çeşitli çalışmalar, MP'lerin birikme eğiliminin maruz kalma şekline değil, MP boyutuna bağlı olduğunu göstermiştir. Zitouni ve ark. (2021) ayrıca, emilim yolundan bağımsız olarak, MP birikiminin büyük ölçüde boyuta bağlı olduğunu ve birikimin daha küçük boyutlu MP'ler için daha kolay olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmamızda, MP'lerin balık sağlığı üzerine etkilerini içeren önceki araştırma ve makale çalışmaları, balıkların fizyolojik olarak; hematolojik, immünolojik, oksidatif stres, enzimatik, nörolojik ve histolojik cevapları açısından ele alınarak incelenmiştir.

3.1 Balıklarda MP'lere karşı Hematolojik Cevaplar

Sucul ortama karışan toksik maddeler, su kalitesini direk etkiler ve balıkların hematolojik özelliklerinde önemli değişikliklere yol açar (Kavitha ve ark., 2012). Hematoloji, balıkların sağlık durumunu değerlendirmek ve hastalık teşhisinin ilk basamağını oluşturmak açısından önemli bir hastalık teşhis yöntemidir. Başlıca, eritrosit, hematokrit, hemogloblin, glikoz, kolesterol, toplam protein, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi parametreler, çeşitli çevresel streslere, kimyasal toksisiteye ve bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalan balıklarda sağlık durumunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemli kan parametrelerindedir (Duman, 2019; 2020a; 2020b; Duman ve Şahan, 2023).

MP'ler, özellikle deniz ve haliç ortamlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunup, tatlı su ve deniz balığı türlerinde birikim yaparlar. Vücutta biriken MP parçacıkları, hücrelerden dolaşım veya lenf sistemine geçerek vücuda dağılırlar. Balıkların MP'lere maruz kalması dolaşım sistemlerinde, özellikle de eritrosit (RBC), hemogloblin (Hb) ve hematokrit (Hct) gibi hematolojik parametreleri etkiler (Hamed ve ark., 2019). Özellikle, MP parçacıklarının boyutu da balıklarda birikimi belirlemede önemli bir faktör olmuştur. Örneğin, MP'lerin boyutları, dolaşım sisteminde taşınma derecesini belirleyerek, dokulardaki farklı birikimleri de ortaya çıkarmaya yardımcı olur (Lu ve ark., 2016).

Balık bağırsağından emilen MP parçacıklarının %1-4'ünün kan dolaşımına geçtiği ve kan dolaşımındaki mikro veya nano boyutlu plastiklerin lokal iltihaplanmaya veya doku alerjik reaksiyonlarına neden olabileceği de bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2020). Toksik maddelere maruz kalma, kanın oksijen

taşıma kapasitesini ve kan-elektrolit dengesini olumsuz yönde etkiler ve bunun sonucunda eritrositlerin ekzosmozunu nedeniyle hücre boyutunda azalmalar meydana gelir (Narra, 2017). Ayrıca, hemoliz ve RBC hücrelerinin yıkımı nedeniyle RBC, Hct ve Hb miktarlarında azalma ve durum da anemiye yol açabilir. Praveena ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada, toksik maddelere maruz kalmayla, RBC sayısındaki ve Hb konsantrasyonundaki azalmanın, toksisitenin yıkıcı etkisinden olduğunu ve Hb miktarındaki azalmanın da dokulardaki yetersiz oksijen miktarından kaynaklandığını, bu durumun da doku fonksiyonlarında hasara yol açtığını belirtmişlerdir. RBC hücre zarında MP'lerin neden olduğu fiziksel ve kimyasal hasarın hemolize neden olduğu ve bunun da hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değerini doğrudan etkilediğini bildirmişlerdir.

Iheanacho ve Odo (2020), MP'lere (PVC) maruziyetten sonra Afrika yayın balığı (*Clarias gariepinus*)'nın, Hb içeriğinde zamana bağlı olarak, kademeli şekilde azalmaların gözlemlendiğini, bunun da eritropoezin ardından oluşan hemoglobin biyosentezinin baskılanmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. RBC içeriğindeki, Hct ve Hb konsantrasyonunun, balıkların çevresel toksisiteden kaynaklı strese karşı savunma mekanizmalarını yansıttığını öne sürmüşlerdir. MP'ler kanda, mekanik, ozmotik ve oksidatif stresle, RBC hücrelerine zarar vererek, diğer kan parametrelerinde de bozulmalara neden olabilir. MP maruziyetinin neden olduğu bir diğer hematolojik olumsuzlukta, eritrositlerin olgunlaşmasındaki problemler yani mikrositer veya makrositer anemi olarak tanımlamışlardır. Hamed ve ark. (2019), *O. niloticus*'un kan parametrelerinin (RBC, Hb ve Hct vb.) MP toksisitesinden sonra değiştiğini bildirmişlerdir. Bu durumun daha sonra doku hasarı ve hemolize, ardından da kanın hemodilüsyonuna neden olduğunu tanımlamışlardır.

Nil Tilapia (*Oreochromis niloticus*)'larında yürütülen bir çalışmada, mikroplastiklere maruz kaldıktan sonra bu türün hematolojik ve hemato-kimyasal parametrelerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. Hematolojik profille ilgili olarak RBC, Hb, Hct, ortalama hücresel hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombositler, lökositler ve monositlerin yüzdesinde önemli bir azalma tespit edilmiştir (Önder, 2023).

Konuyla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, MP maruziyeti sonrasında hematolojik parametrelerde oluşan farklılıkları doğrulayan sonuçlar elde edilmiş ve bu parametrelerin balıklardaki toksisiteyi değerlendirmek için güvenilir indikatörler arasında yer alabileceği sonucuna varılmıştır.

3.2 Balıklarda MP'lere karşı İmmünolojik Cevaplar

Balıkların non-spesifik yani doğal bağışıklık tepkisi, bağışıklık sisteminin ilk aşamasıdır ve immün cevabın önemli bir kısmını oluşturup, balıklarda mikroorganizmaların vücuda girdikleri dönemlerde, enfeksiyonlara karşı engel oluşturabilecek güce sahiptir (Duman ve Şahan, 2017; Duman ve Şahan,

2018). Hamed ve ark. (2019), Balık dokularında meydana gelebilecek MP birikiminin, fiziksel tıkanıklık ve kimyasal toksisiteye neden olması besin emilimini engelleyerek, enerji dağılımını bozduğundan balıkların doğal bağışıklık sistemini de olumsuz yönde etkileyecektir. Hücrelerin doğuştan gelen (doğal bağışıklık) bağışıklığı plastik parçacıkları hedef alır ve pozitif yüklü MP nano-parçacıkları, hücre emilimini artırmak için tercihen negatif yüklü hücre zarlarıyla etkileşime girer (Espinosa ve ark., 2017). MP'lere maruz kalan balıklarda, nötrofil ekstraselüler tuzak salınımını, birincil granül degranülasyonunu ve oksidatif patlama aktivitesinin uyarılması ile balıklarda bağışıklık sistemi de etkilenecektir. Bu arada, balık vücudundan emilen MP'ler, bağırsak dokularıyla etkileşime geçip, dolaşım sistemine geçerek immün cevabın organizasyonunun da bozulmasına neden olacaktır (Hirt ve Body-Malapel, 2020).

Çeşitli türden plastiklere maruz kalan balıkların bağışıklık sisteminin, mikroplastikler ve nanoplastiklerdeki toksik kimyasallardan etkilendiği ve sonrasında lenfosit, eosinofil ve nötrofil yüzdelerinde önemli dalgalanmalar olduğu bildirilmiştir (Önder, 2023). Önder, (2023) yaptığı çalışmada, mikroplastik ve nanoplastiklerin, kemokinler, sitokinler, fagositler, globulinler ve immünoglobulinlerin seviyelerinde artışa neden olduklarını tespit etmiştir.

Çipura (*S. aurata*)'larda, MP maruziyetinin, peroksidaz ve immünoglobulin seviyelerinde artışa, fagositoz düzeyinde düşüşe, ancak diğer organlarda (peroksidaz ve serum ile böbrekte) önemli bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Espinosa ve ark., 2017). Bu nedenle, MP maruziyetinin neden olduğu bağışıklık toksisitesinin belli sınırlar içinde oluşup, dokuya bağlı farklılıklar gösterdiği ifade edilmiştir. Banaee ve ark. (2019), *C. carpio*'nun lizozim ve immünoglobulininde, MP maruziyetinden sonra önemli bir azalma olduğunu, bunun kolinesterazın baskılanmasından kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir. Lizozimlerdeki azalmanın, *C. carpio*'da doğal bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Espinosa ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, immünoglobulinlerin levrek (*D. labrax*)'lerde, MP (PE) maruziyetinden sonra arttığını ve doğal bağışıklığı ise etkilediğini doğrulamışlardır. Tilapia (*O. niloticus*) 'larda, MP maruziyeti sonrasında, dokularda besin emiliminin engellenmesiyle, enerji metabolizması bozulmuş ve bu sebeple nötrofil miktarlarında da azalmalar gözlenmiştir (Hamed ve ark., 2019). MP 'ler, balıklar için yabancı maddeler olarak tanınır ve bağışıklık tepkilerinin uyarılmasına neden olur ya da bağışıklık toksisitesini tetikleyerek fonksiyonu baskılayabilir. Bu da MP'lerin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, balık bağışıklığını etkileyebileceği anlamına gelmektedir.

3.3 Balıklarda MP'lere karşı Oksidatif Stres Cevapları

Denizlerdeki mikroplastik kirliliği, deniz ekosisteminde moleküler düzeyden, popülasyon seviyesine kadar her seviyede; oksidatif stresle karşı karşıya kalarak, ekosistem fonksiyonlarının değişmesine neden olup, canlılığın tüm aşı-

malarında olumsuz etkilerini göstermiştir. Canlılardaki bu etkilere; doku ölü-mü, büyüme hızında gerileme, yüzme hızında düşüş, sindirim sistemi blokajları ve genlerde meydana gelen farklılıklar örnek verilebilir (Khalid ve ark., 2021).

Balıklar, MP'ler ve çeşitli toksik maddelere maruz kalma sonrasında, Re-aktif Oksijen Türleri (ROS)'nin oluşumundan kaynaklı, oksidatif hasarı önle-mek için antioksidan enzim fonksiyonları geliştirirler. Oksidatif strese karşı birincil savunma mekanizması olarak süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini hidrojen peroksite dönüştürür. Katalaz (CAT), hidrojen peroksi-di su ve oksijene dönüştüren bir enzimdir. Glutasyon S-transferaz (GST), çe-şitli sitotoksik maddelerin detoksifikasyonunda, oksidatif hasara karşı hücre savunmasında, lipitler ve steroidler dahil olmak üzere çok çeşitli hidrofobik ve amfililik maddelerin taşınmasında rol oynar (Kurutaş Belge ve ark., 2009).

Balıkların MP'lere maruz kalması ROS üretimini tetikleyerek, antioksi-dan reaksiyonları uyarır veya engeller. MP maruziyetinin neden olduğu ok-sidatif stresin kesin modelini tanımlamak zordur, ancak oksidatif homeostazi etkilediği bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2019). Maruziyetin ardından MP'ler, balıkların başlıca dokularında birikerek bağırsak tıkanıklığı ve endokrin bo-zukluklar da dahil olmak üzere fiziksel ve kimyasal toksisite yoluyla oksidatif strese neden olurlar (Solomando ve ark., 2020). Balık hücrelerindeki MP tok-sisitesi, redoks dengesindeki bozulma, hücresel bileşenlerde hasar ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin aşırı üretimi de dahil olmak üzere bir takım bozul-malara neden olur ki bunların tamamı oksidatif stresten kaynaklanır (Solo-mando ve ark., 2020).

MP'ler geniş yüzey alanlarına sahip olup, yüzeye adsorbe edilen oksitle-yici türlerin veya reaktif oksijen türlerinin salınması da oksidatif strese neden olur (Prata ve ark., 2020).

MP maruziyeti ayrıca oksidatif stresle mücadelede tüketilen enerji nede-niyle antioksidan enzimlerde azalmaya yol açar (Hamed ve ark., 2020). Wang ve ark. (2019), pirinç balıkları (*Oryzias melastigma*)'nda, MP'lere maruz kal-manın normal ROS aracılı oksidasyon sürecini baskıladığı ve CAT aktivitesin-de de azalmalara neden olduğunu bildirmiştir. Wan ve ark. (2019), MP (PS) maruziyetinin zebra balığı larvalarında, CAT aktivitesinin baskılandığını, olu-şan oksidatif hasarın ise antioksidan savunma sisteminde dengesizliğe neden olduğunu tanımlamışlardır.

Çiftliklerde yetiştirilen bir levrek türü olan *Argyrosomus regius* (Sarıa-ğız)'un larvaları 7 saat boyunca polietilen MP'lerin etkisinde bırakılmış, üç farklı konsantrasyon verilen grupların tamamında beslenme azalma görül-müştür. Aynı zamanda larvalar, MP'lerin oluşturduğu oksidatif hasarı azalt-mak için katalaz (CAT) enzimini de inaktif etmiştir. Mikroplastiklerin yutul-ması larvaların beslenmesini azaltırken, enerji tüketimini artırmıştır (Campos ve ark., 2021).

Yang ve ark. (2020), düşük konsantrasyonlarda, MP'lere maruz kalan *C. auratus* larvalarının oksidatif stresin üstesinden gelebilmek için SOD aktivitesini artırdığını, ancak yüksek konsantrasyonlarda MP'lere maruz kalmanın antioksidan kapasiteyi baskılayarak, SOD aktivitesini azalttığını ifade etmişlerdir.

Solomando ve ark. (2020), *S. aurata*'nın MP'ye maruziyetinin, SOD, CAT, GST ve GSH dahil olmak üzere antioksidan reaksiyon ve detoksifikasyon sistemlerini aktive ettiğini bildirmişlerdir.

Balıklar MP'ler gibi toksik maddelere maruz kaldığında oluşan, aşırı ROS üretimi bir takım hasarlara neden olabilir. Özellikle, malondialdehit (MDA), lipidlerdeki oksidatif hasarın ardından oluşan son ürün olduğu için lipid peroksidasyonunun (LPO) bir biyobelirteci olarak kullanılır (Alomar ve ark., 2017). Balıklarda artan ROS seviyeleri, dokularda iltihaplanmaya ve hücre ölümüne yol açarak oksidatif strese neden olur (Choi ve ark., 2018).

Balıkların çeşitli MP'lere maruz kalması, ROS üretimi ile antioksidan kapasitesi arasındaki antioksidan dengeyi bozar ve oksidatif hasara neden olur. Diğer toksik maddelere benzer şekilde, MP'ler de balıklarda, ROS üretimini tetikler, antioksidan yeteneği engeller ve balıkları oksidatif strese karşı duyarlı hale getirir.

3.4 Balıklarda MP'lere karşı Enzimatik Cevaplar

MP'ler, balık dolaşım sistemine girerek metabolik ve enzimatik bozukluklar, oksidatif stres, bağışıklık tepkileri gibi hayati öneme sahip reaksiyonlara neden olurlar (Ma ve ark., 2020). Deniz canlılarının vücuduna giren mikropplastiklerin içerdiği maddelerin; karaciğer ve enzimatik yönden yaptığı olumsuz etkiler, farklı araştırmacılar tarafından çeşitli araştırmalarla bildirilmiştir (Talsness ve ark., 2009; Rochman ve ark., 2013; Rochman ve ark., 2014).

Plastiklere eklenen katkı maddeleri (termal stabilizatörler, kimyasallar vs.) canlıların enzimatik açıdan sistemlerini olumsuz yönde etkiler (Koelmans ve ark., 2016). Bunun yanında metaller ve poliaromatik hidrokarbonlar gibi başka kirleticilere yüzey alanı oluşturan mikropplastikler, fazla miktarda birikmelerini sağlayarak canlılar için daha toksik hale gelmelerine neden oldukları da bildirilmiştir (Brennecke ve ark., 2016).

Enzimatik plazma bileşenlerinden AST, ALT ve ALP'nin, çevresel stres altında karaciğer ve diğer balık dokularındaki hasarı değerlendirmek için güvenilir ve hassas biyo-göstergeler olduğu kabul edilirler. Yapılan bir çalışmada, MP'lere maruz kalmanın *O. niloticus*'ta AST, ALT ve ALP seviyelerini önemli ölçüde artırdığı ve bunun da hücre zarı ve karaciğerde muhtemel çeşitli hasarlara neden olduğu kaydedilmiştir (Hamed ve ark., 2019). Banaee ve ark. (2019), MP'lere maruz kalan *C. carpio*'da, ALT ve ALP düzeylerinde önemli bir artış olduğunu ve bunun da mitokondri ve hücre zarlarının bozulmasından kaynaklandığını tanımlamışlardır.

Araştırmacılar tarafından laboratuvar koşullarında, kontrollü olarak yapılan biyo deneylerde, mikroplastiklerin hücresel düzeyde etkilere sahip olduğunu, oksidatif strese, metabolik parametrelerde değişikliklere, enzimatik aktivite-lerde azalma ve hücresel nekroza neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (Rochman ve ark., 2014; Wen ve ark., 2018).

3.5 Balıklarda MP'lere karşı Nörolojik Cevaplar

MP'lere maruz kalma, balıklarda lipid peroksidasyonuna zarar verip, nöral enzimleri bozarak, nörotoksositeye neden olabilir. Bhagat ve ark. (2020), balıklara MP maruziyetinin dopamin, melatonin, aminobütirik asit, vazopresin, oksitosin, serotonin ve peptin gibi çeşitli nörotransmitterlerin inhibisyonuna yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.

Chen ve ark. (2017), plastik parçacıkların boyutu azaldıkça plastiklerin daha fazla dokuya (beyin, merkezi sinir sistemi ve diğer dokular dahil) nüfuz ettiğini bildirmişlerdir. Mattsson ve ark. (2017), plastik nanoparçacıkların (53 ve 180 nm PS-MP) *Carassius carassius*'un beyin dokusunda biriktiğini ve kan-beyin bariyerini geçebildiğini doğrulamışlardır.

Çeşitli nörotransmitterler arasında, asetilkolinesteraz (AChE), potansiyel nöromuskuler kolinerjik yıkım hakkında bilgi sağladığı için özellikle nörotoksitenin önemli bir göstergesi olarak kullanılır (Barboza ve ark., 2018). AChE, nöromuskuler sistemde düzgün işleyişin sürdürülmesi için önemlidir ve nöromuskuler kavşaklarda ve kolinerjik beyin sinaplarında kolinerjik nörotransmisyon için hayati önem taşıyan asetilkolinin (ACh) inaktivasyonuna katkıda bulunur. MP, balıklarda AChE aktivitesini inhibe ederek kolinerjik nörotransmisyonu olumsuz etkiler ve potansiyel nörolojik ve nöromuskuler disfonksiyona yol açar (Wen ve ark., 2018). Iheanacho ve Odo (2020), AChE'nin balıklarda MP'lere maruziyetten sonra nörotoksitenin hassas bir biyobelirteci olarak kullanıldığını öne sürmüştür.

Barboza ve ark. (2018), MP maruziyetinden sonra *D. labrax*'ın beyininde AChE'nin azaldığını bildirmiştir. Bu, AChE'yi baskılamış ve lipid peroksidasyonunu bozarak, indüklenen nörotoksositeyi göstermiştir. Ding ve ark. (2018), MP maruziyetinden sonra *O. niloticus*'ta AChE aktivitesinin azaldığını ve nörotoksosite dahil olmak üzere karmaşık biyokimyasal reaksiyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir. MP (PVC) maruziyeti, *C. gariepinus*'ta beyin AChE'sini önemli ölçüde baskılamış ve sinapsta asetilkolin birikmesine neden olmuştur. MP maruziyetiyle oluşan nörotoksosite, AChE aktivitesinin baskılanmasıyla motor fonksiyon bozukluklarına yol açmıştır (Chen ve ark., 2017). Birçok çalışma, MP'lere maruz kalmanın çeşitli balık türlerinde nörolojik rahatsızlıklara ve AChE inhibisyonuna neden olduğunu ve bunun da ciddi nörotransmisyon bozukluklarına, motor fonksiyon bozukluklarına ve davranışsal anomalilere yol açtığını bildirmiştir (Banaee ve ark., 2019; Chen ve ark., 2017; Wen ve ark., 2018; Yang ve ark., 2020). Bu nedenle MP kaynaklı toksitenin

değerlendirilmesinde AchE, hassas ve güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmiştir.

3.6 Balıklarda MP'lere karşı Histolojik Cevaplar

Balıklarda, ağız ve solungaçlar ilk aşamada, çeşitli kirleticilerin farklı dokulara ulaştırılmasında önemli giriş yollarıdır (Roda ve ark., 2020; Smith ve ark., 2018). Toksik maddelere maruz kalma şekli (su veya besin yoluyla) dokulardaki birikimin belirlenmesinde en önemli faktördür. MP kaynaklı biyo-kümülyasyonlar, su ortamının özelliği (tatlı su veya deniz suyu) ve maruz kalma şekline (su ile taşınan veya besin yoluyla alınan) direk etkilenirler. Ancak MP maruziyetinin birikim eğilimini belirlemede, partikül boyutu, maruz kalma şekline daha belirleyici olarak tanımlanmışlardır. MP'lerin boyutu birimle yakından ilişkili bulunmuştur. Örneğin, daha küçük MP'ler dokularda daha uzun süre kalırken, daha büyük parçacıklar, balıklarda biyolojik birikimi dengede tutar (Rist ve ark., 2017). Ayrıca, beyindeki MP birikimi, partiküllerin boyutuna bağlı olarak beyin-kan bariyerini geçip, beyne ulaşabildiği için merkezi sinir sisteminde doğrudan toksik etki oluşturmuştur.

Plastiklerin kimyasal anlamda sahip oldukları risklerin yanında fiziksel anlamda da risk yaratabildiği birçok farklı araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Parçacık etkisi olarak tanımlanan bu etki, özellikle bağırsak duvarının maksimum geçirgenlik sınırı olan 130 mikrondan daha küçük boyuttaki partiküllerin, dolaşım sistemine geçerek farklı organlarda birikebilme potansiyelini ortaya koymuştur (Volkheimer, 2001).

MP parçacıklarının dolaşımdaki detoksifikasyonu ve atılmasında önemli roller üstlenen balık karaciğer ve böbrek dokuları, bu fonksiyonlarından dolayı daha fazla toksik maddeye maruz kalıp, yüksek MP birikimine yol açarlar (Kim ve Kang, 2015). Diğer yandan, balık bağırsak dokusunun sindirim ve emilimdeki rolü de toksik maddelerle doğrudan temas etmesi anlamına gelir ki, bu da yüksek MP ve toksik madde biriktirmesine neden olur (Kim ve Kang, 2017).

Kashiwada (2006), japon pirinç balık (*Oryzias latipes*)'larında, plastik nanoparçacıkların (39,4 nm PS-MP) solungaçlardan veya bağırsaktan geçtiğini, kan dolaşımına girdiğini ve safra kesesi, bağırsak, yumurtalık, testis, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli dokularda birikim yaptığını bildirmiştir. Birikme miktarı az da olsa, nanoparçacıklar, kan-beyin bariyerini geçip, beyne ulaşabilmektedir.

Deng ve ark. (2017) çalışmalarında, Zebra balıklarında, mikroplastiklerin, karaciğerde inflamatuvar tepkiye neden olan enfeksiyon oluşturabileceğini ifade etmişlerdir. Browne ve ark. (2008), balıklarda yaptıkları biyo deneylerde, MP parçacıklarına maruz kalmanın balık karaciğerindeki lipid ve lipoproteinlerin biyosentezi ve metabolik bozukluklarına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer yandan, kolesterol ve trigliserit seviyelerini de artıran bir faktör olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca, MP'ye maruz kalma balık hücre zarlarında hasara, trans-membran gradyanlarında değişikliklere, lipid metabolizmasıyla bağlantılı enzimlerin indüksiyonuna veya inhibisyonuna ve lipid metabolizmasıyla ilgili organlarda daha ciddi boyutlarda birikme potansiyeline sahip olduğu da bildirilmiştir (Banacee ve ark., 2019).

Balıklarda kimyasalların birikimi, toksisiteyi etkileyen önemli bir faktördür ve MP/NP'in dokudaki birikimleri, büyüme, gelişme, bağışıklık sistemi, oksidatif stres, enerji metabolizması ve çeşitli biyo-belirteçler üzerinde toksik etkilere neden olur. Balıklarda MP'lerin vücuda alınımı, oral, solungaç ve deri emilimi şeklinde gerçekleşip, solungaç ve bağırsaklarda hızla birikime neden olurlar (Bhagat ve ark., 2020).

Balıklarda uzun süreli MP maruziyeti bağırsakta inflamatuvar bir tepkiye neden olabilir ve bu da bağırsaktaki mikrobiyal kompozisyonun dengesizliği ve hasarı nedeniyle metabolik bozukluklara ve hastalıklara yol açabilir. Sucul ortamda MP'lere maruz kalan balıklar, bağırsak epitel zarı ve diğer dokular aracılığıyla, dışkı ve idrarla vücuttan atılırlar (Browne ve ark., 2008).

Ding ve ark. (2018), *O. niloticus*'larda, polistiren (PS) maruziyetinin ardından önemli düzeylerde biyo-akümülyasyon olduğunu bildirmişlerdir (MP boyutu: 0,1 µm). Özellikle bağırsak ve solungaçların, karaciğer ve beyin dokudan daha fazla miktarlarda MP biriktirdiğini ifade etmişlerdir. Bağırsaktaki PS-MP birikimi hemolenfte metastaz yapmış ve dolaşım sistemi aracılığıyla diğer dokulara da dağılım göstermiştir. Diğer yandan farklı bir çalışmada, MP maruziyeti, bağırsak hasarı, vilusların çatlaması ve bağırsak hücre bölünmesine yol açmış, ayrıca bağırsaktaki kalsiyum gibi iyonların seviyesini de değiştirerek işlevsel bozukluğa neden olmuştur (Lei ve ark., 2018).

Özet olarak, MP'ler sucul ortamlarda, öncelikle balıkların solungaç ve bağırsaklarında birikip, daha sonra dolaşım sistemi aracılığıyla diğer dokulara doğru hareket ederek, oralarda geniş çaplı birikimlere neden olurlar. Bu birikimlerde, MP parçacıklarının boyutları, özellikle MP'lerin dokulardaki birikim süresi ve etki mekanizması açısından oldukça önemli bir faktör olarak ifade edilmiştir. Balık dokularında MP'lerin birikimi, dolaşım sistemi aracılığıyla yağ metabolizması, immün sistem, kan pıhtılaşması, ozmotik basınç ve moleküler taşıma ile ilgili çeşitli hematolojik parametreleri de beraberinde etkilemektedir. Diğer yandan, MP'lere maruz kalma balıklarda, ROS üretimini, antioksidan reaksiyonlarını uyararak veya engelleyerek, glutatyon ve buna bağlı döngü reaksiyonlarını değiştirmiştir. Bu durum, antioksidan dengeyi bozarak, oksidatif hasara neden olmuştur. Bunların yanında, MP maruziyeti, balıklarda bağışıklık toksisitesine neden olarak bağışıklık tepkilerini uyarır veya engeller. Ayrıca, AChE'yi inhibe ederek davranışsal ve bilişsel bozukluklara neden olur.

Sonuç olarak, balıkların MP'lere maruz kalması, başta biyo-akümülyasyon olmak üzere, hematolojik parametrelerde değışiklikler, oksidatif stres, bağışıklık ve nörotoksisite de dahil olmak üzere multifonksiyonel bir takım fizyolojik bozukluklara yol açtığı yapılan bu derleme çalışması ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Diğer yandan, bu çalışmada, MP'in sucul ortamlarda oluşturdukları, geniş yüzey alanları nedeniyle, çeşitli toksik maddeleri emme ve ayrıca farklı toksik maddelere maruz kaldığında, toksisite ve etkileşimi, etkileşim düzeyi ve aralarındaki ilişki hakkında ileride daha çeşitli ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu tespit edilmiştir.

Kaynaklar

- Alomar, C., Sureda, A., Capco, C., Guijarro, B., Tejada, S., Deudero, S. (2017).** Microplastic ingestion by *Mullus surmuletus* Linnaeus, 1758 fish and its potential for causing oxidative stress. *Environmental Research*, 159: 135–142.
- Auta, H.S., Emenike, C.U., Fauziah, S.H. (2017).** Distribution and importance of microplastics in the marine environment: A review of the sources, fate, effects, and potential solutions. *Environment International*, 102: 165-176.
- Baeza, C., Cifuentes, C., Gonz_alez, P., Araneda, A., Barra, R. (2020).** Experimental exposure of *Lumbricus terrestris* to microplastics. *Water, Air & Soil Pollution*, 231: 1–10.
- Banaee, M., Soltanian, S., Sureda, A., Gholamhosseini, A. ve ark. (2019).** Evaluation of single and combined effects of cadmium and micro-plastic particles on biochemical and immunological parameters of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*, 236: 124335.
- Barboza, L.G.A., Vieiraa, L.R., Branco, V., Figueiredo, N. ve ark. (2018).** Microplastics cause neurotoxicity, oxidative damage and energy-related changes and interact with the bioaccumulation of mercury in the European seabass, *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus, 1758). *Aquatic Toxicology*, 195: 49-57.
- Bhagat, J., Zang, L., Nishimura, N., Shimada, Y. (2020).** Zebrafish: an emerging model to study microplastic and nanoplastic toxicity. *Sci. Total Environ.*, 728: 138707.
- Boucher, J. ve Friot, D. (2017).** Primary Microplastics in the Oceans: A Global Evaluation of Sources. IUCN Publisher, Gland, Switzerland.
- Brennecke, D., Duarte, B., Paiva, F., Caçador, I., Canning-Clode, J. (2016).** Microplastics as a vector for heavy metal contamination from the marine environment. *Estuar. Coast. Shelf Sci.*, 178: 189–195.
- Browne, M.A., Dissanayake, A., Galloway, T.S. ve ark. (2008).** Ingested microscopic PlasticTranslocates to the circulatory system of the mussel, *Mytilus edulis* (L.). *Environ. Sci. Technol.*, 42: 5026–5031.
- Bulat, F.N. ve Kılınç, B. (2020).** Plastik Ve Mikroplastiklerin Su Canlıları Ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 37(4): 437-443.
- Campos, D., Rodrigues, A.C.M., Rocha, R.J.M. ve ark. (2021).** Are Microplastics Impairing Marine Fish Larviculture? Preliminary Results with *Argyrosomus regius*. *Water*, 13: 104.
- Chen, Q., Yin, D., Jia, Y., Schiwiy, S., Legradi, J. ve ark. (2017).** Enhanced uptake of BPA in the presence of nanoplastics can lead to neurotoxic effects in adult zebrafish. *Science Total Environmental*, 609: 1312–1321.

- Choi, J.S., Jung, Y.J., Hong, N.H., Hong, S.H., Park, J.W. (2018).** Toxicological effects of irregularly shaped and spherical microplastics in a marine teleost, the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Mar. Pollut. Bull.*, 129: 231–240.
- Deng, Y., Zhang, Y., Lemos, B., Ren, H. (2017).** Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific Reports*, 7: 466-487.
- Deshpande, P.C., Philis, G., Brattebø, H., Fet, A.M. (2020).** Using material flow analysis (MFA) to generate the evidence on plastic waste management from commercial fishing gears in Norway. *Resources, Conservation & Recycling: X* 5: 100024.
- Ding, J., Zhang, S., Razanajatovo, R.M., Zou, H., Zhu, W. (2018).** Accumulation, tissue distribution, and biochemical effects of polystyrene microplastics in the freshwater fish red tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Environmental Pollution*, 238: 1–9.
- Duman, S. ve Şahan, A. (2017).** Determination of Some Hematological Parameters and Non-Specific Immune Responses in *Garra rufa* (Heckel, 1843) Living in Kangal Balıklı Çermik Thermal Hot Spring and Topardıç Stream (Sivas). *Journal of Aquaculture Engineering and Fisheries Research*, 3(3): 108-115.
- Duman, S. ve Şahan, A. (2018).** Some Hematological and Non-Specific Immune Responses of Rosehip (*R. canina*)-Fed Russian Sturgeon (*Acipenser gueldenstaedtii*) to *Mycobacterium salmoniphilum*. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 61: 1678-4324.
- Duman, S. (2019).** The effect of anesthetic (2-phenoxyethanol) application on some biochemical and hematological parameters in Russian sturgeon (*Acipenser gueldenstaedtii*) and Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) during transport. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 43(6): 825-833.
- Duman, S. (2020a).** Effect of concrete pond and net-cage culture systems on growth performance and haematological parameters of Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 44(3): 624-631.
- Duman, S. (2020b).** Determination of reference values of some hematological and immunological parameters in healthy Russian sturgeon (*Acipenser gueldenstaedtii*). *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 5(2): 212-217.
- Duman, S. ve Şahan, A. (2023).** Effects of β -1, 3/1, 6 glucan dietary supplements on some immunological and hematological health markers in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) infected with *Aeromonas hydrophila*. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 109-118.
- Eriksen, M. Mason, S. Wilson, S. Box, C. Zellers, A. Edwards, W. Farley H. ve Amato, S. (2013).** Microplastic pollution in the surface waters of the Laurentian Great Lakes, *Marine Pollution Bulletin*, 77 (1-2): 177-182.
- Espinosa, C., Cuesta, A., Esteban, M. 'A. (2017).** Effects of dietary polyvinylchloride microparticles on general health, immune status and expression of several genes related to stress in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). *Fish Shellfish Immunol.* 68, 251–259.

- Espinosa, C., Esteban, M. A., Cuesta, A. (2019).** Dietary administration of PVC and PE microplastics produces histological damage, oxidative stress and immunoregulation in European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). *Fish Shellfish Immunol.* 95, 574–583
- Hamed, M., Soliman, H. A. M., Osman, A. G. M., Sayed, A. E. (2019).** Assessment the effect of exposure to microplastics in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) early juvenile: I. blood biomarkers. *Chemosphere*, 228 (21): 345–350.
- Hidalgo-Ruz, V. Gutow, L. Thompson R. C. ve Thiel, M. (2012).** Microplastics in the Marine Environment: A Review of the Methods Used for Identification and Quantification, *Environmental Science & Technology*, 46(6): 3060-3075.
- Hirt, N. ve Body-Malapel, M. (2020).** Immunotoxicity and intestinal effects of nano-and microplastics: a review of the literature. Part. *Fibre Toxicol.*, 17:1–22.
- Hwang, J., Choi, D., Han, S., Jung, S.Y., Choi, J., Hong, J. (2020).** Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci. Rep.*, 10: 1–12.
- Iheanacho, S.C. ve Odo, G.E. (2020).** Neurotoxicity, oxidative stress biomarkers and haematological responses in African catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to polyvinyl chloride microparticles. *Comp. Biochem. Physiol. Part C: Toxicol. Pharmacol.*, 232: 108741.
- Jambeck, J.R., Geyer, R., Wilcox, C. ve ark. (2015).** Plastic waste inputs from land into the ocean. *Science*, (80) 347: 768–771.
- Kavitha, C., Ramesh, M., Kumaran, S.S., Lakshmi, S.A. (2012).** Toxicity of Moringa oleifera seed extract on some hematological and biochemical profiles in a freshwater fish, *Cyprinus carpio*. *Exp. Toxicol. Pathol.* 64: 681–687.
- Kayhan, F.E. (2019).** Mikroplastiklerin (MP) Sucul Organizmalar Üzerindeki Risk Profillerinin Değerlendirilmesi. *S.Ü. Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 45(2):126-135.
- Kenan, İ. ve Teksoy, A. (2022).** Mikroplastiklerin Deniz Ortamı ve Sucul Canlılara Etkisi. *BŞEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 9(1): 633-652.
- Khalid, N., Rizvi, Z.F., Yousef, N., Khan, S.M., Noman, A. ve ark. (2021).** Rising metals concentration in the environment: a response to effluents of leather industries in Sialkot. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1-8 p.
- Kim, J.H. ve Kang, J.C. (2015).** The arsenic accumulation and its effect on oxidative stress responses in juvenile rockfish, *Sebastes schlegelii*, exposed to waterborne arsenic. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 39: 668–676.
- Koelmans, A.A., Bakir, A., Burton, G.A., Janssen, C.R. (2016).** Microplastic as a vector for chemicals in the aquatic environment critical review and model-supported reinterpretation of empirical studies. *Environmental Science & Technology*, 50: 3315–3326.
- Kurutaş Belge, E., Şahan, A., Altun, T. (2009).** Oxidative Stress Biomarkers in Liver and Gill Tissues of Spotted Barb (*Capoeta barroisi* Lortet, 1894) Living in the River Ceyhan, Adana, Turkey. *Türk. J. of Biology*, 33: 275-282.

- Law, K.L. ve Thompson, R.C. (2014).** Microplastics in the seas. *Science*, 345: 144–145.
- Lee, W.S., Cho, H.J., Kim, E., Huh, Y.H., Kim, H.J. ve ark. (2019).** Bioaccumulation of polystyrene nanoplastics and their effect on the toxicity of Au ions in zebrafish embryos. *Nanoscale*, 11: 3173–3185.
- Lei, L., Wu, S., Lu, S., Liu, M., Song, Y., Fu, Z., Shi, H., Ralet-Susman, K.M., He, D. (2018).** Microplastic particles cause intestinal damage and other adverse effects in zebrafish *Danio rerio* and nematode *Caenorhabditis elegans*. *Sci. Total Environ.*, 619: 1–8.

BÖLÜM 5

DENİZ KAYNAKLI NUTRASÖTİKLER

*Özlem EMİR ÇOBAN¹ ,
Mehmet Zülfü ÇOBAN²*

1 (Prof. Dr.) Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Avlama ve İşleme Teknolojisi
Anabilim Dalı, Elazığ/TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0003-1388-0740,
Corresponding: e-mail: oecoban@firat.edu.tr

2 (Prof. Dr.) Fırat Üniversitesi, Keban M.Y.O, Gıda Bölümü, Elazığ/TÜRKİYE,
ORCID ID: 0000-0002-5645-5456, e-mail: mzcoban@firat.edu.tr

1. GİRİŞ

Besin değerlerinin ötesinde sağlık yararları sağlama yeteneğine sahip olan ve biyoaktif moleküller içeren çığ gıdalar, fonksiyonel gıdalar veya diyet takviyeleri “nutrasötikler” olarak bilinir (Suleria vd., 2016). Bu terim, besin ve tıbbi bileşen (ilaç) olmak üzere iki kelimeyi birleştirir. Son yıllarda, kara ve deniz bitkileri, hayvanları veya hatta mikroorganizmalar gibi doğal kaynaklardan elde edilen fonksiyonel ve biyoaktif bileşikler, güçlü biyolojik aktiviteye sahip yeni moleküller sunan sürdürülebilir bir çözüm haline gelmiştir. Sağlık temelli araştırma alanındaki artışla birlikte bu yeni moleküller daha fazla önem kazanmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki modern beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı, tip 2 diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, kanser veya nörodejeneratif hastalıklar gibi artan sayıda hastalığa neden olmuştur (Mateos vd., 2020). Genel sağlığa katkıda bulunma yeteneğine sahip doğal kaynaklardan elde edilen biyoaktif bileşenler, potansiyel olarak zararlı sentetik bileşenlere ilginç bir alternatif haline gelmiştir.

Deniz ekosisteminin yüksek çeşitliliği ve dinamikleri, yeni moleküllerin tanımlanması ve deniz nutrasötiklerinin geliştirilmesi için ideal bir rezervuar oluşturur. 20.000’den fazla deniz biyoaktif bileşiği izole edilmiştir, ancak bunların yalnızca küçük bir kısmı kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bir dereceye kadar kullanılmıştır. Deniz ekosistemleri, “Yeni Milenyumun Doğal İlaç Sandığı” unvanını kazanmış ve dünya çapında önemli bir pazar haline gelmiştir. 2018’de denizden türetilen bileşikler için küresel pazar 10 milyar ABD dolarının üzerindeydi ve 2019-2025 arasında %11,3’lük bir bileşik yıllık büyüme oranıyla 2025 yılına kadar 22 milyar ABD dolarına çıkması beklenmektedir (Ande vd., 2016). Faydalı sağlık etkileri ve gıda ve tıbbi uygulamalarda potansiyel kullanım gösteren deniz kaynaklı bileşikler arasında protein ve peptitler, polisakkaritler, ω -3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), enzimler, polifenolik bileşikler, pigmentler ve vitaminler yer almaktadır (Duman ve Dartay, 2007; Duman ve Dartay 2018).

Genellikle, sentetik kimyasal ilaçlar hala çeşitli akut veya kronik hastalıkları tedavi etmek için tıbbi uygulamada kullanılmaktadır, esas olarak bağışıklık sisteminin kronik inflamatuvar durumlarını, alerjik reaksiyonları, diyabeti, kardiyovasküler hastalıkları, ciddi insan tümörlerini ve kanserleri içeren çeşitli bozukluklar veya nakil sırasında immünoşüpresan olarak. Tedavilerinin etkinliğine rağmen, bu sentetik kimyasal ilaçların ve geleneksel antibiyotiklerin çoğunun yan etkileri konusunda, bu bileşiklerin yanlış kullanımı, kontrolsüz uygulaması ve aşırı kullanımı ve hatta bazen doğru kullanımlarından dolayı genellikle önemli insan sağlığı endişeleri vardır. Bazı sentetik antimikrobiyal ilaçların uygulanması ve özellikle yanlış kullanımı, antibiyotik dirençli mikropların (ARM) gelişmesinden sorumlu başlıca faktörlerden biri olabilir. Doğal nutrasötiklerin gücü, yaşam kalitesini iyileştirme, bazı durumları herhangi bir olumsuz yan etki olmaksızın önleme veya hatta tedavi etme yeteneklerin-

dedir. Deniz nutrasötiklerinin güvenli doğası onları daha da arzu edilir hale getirir, bu nedenle, kimyasal bileşiklere alternatif olarak toksik olmayan ancak etkili doğal ajanlar geliştirmek faydalı olabilir (Nalini vd., 2018). Balıklar, kabuklular, algler, yumuşakçalar, süngerler, aktinomisetler, mantarlar ve mikroorganizmalar dahil olmak üzere pek çok deniz organizması doğal bileşen kaynakları olarak kullanılmıştır (Nalini vd., 2018; Bilal ve Iqbal, 2020)

Bu araştırma makalesi, son yıllarda araştırmaların odak noktasında olan, nutrasötikler veya gıda endüstrisinde uygulama olarak büyük potansiyele sahip çeşitli deniz bazlı faydalı bileşiklere genel bir bakış sunmaktadır. Bunlara balık yağı, algal ürünler ve karotenoidler, biyoaktif peptitler ve balık protein hidrolizatları, kitosan, kitosan oligosakkaritleri ve glukozamin, enzimler, vitaminler ve mineraller dahildir. Bunların hepsi tam anlamıyla biyoaktif bileşikler değildir, ancak faydalı besin özellikleri nedeniyle insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır.

2. DENİZ BAZLI FAYDALI MOLEKÜLLER

2.1. Balık Yağı

Balık yağları ile diğer hayvansal veya bitkisel yağlar arasındaki temel fark, balıklardaki yüksek düzeydeki çoklu doymamış yağ asitleridir (Duman vd., 2011). PUFA'lar, omega-3 PUFA'larda ve omega-6 PUFA'larda ilk çift bağın konumuna göre sınıflandırılır. Balıklardaki yağ asitleri arasında dokosaheksaenoik asit (C22:6, n-3, DHA) ve eikosapentaenoik asit (C20:5, n-3, EPA) bulunur. EPA ve DHA, omega-3 ailesinden asitlerdir. Aslında, balık yağları insan diyetindeki bu asitlerin temel kaynağıdır, ancak fındıklar ve bazı bitkisel yağlar önemli miktarda başka bir omega-3 ailesinden asit içerir: α -linolenik asit (C18:3, n-3, ALA). PUFA'lar ayrıca omega-6 ailesinden asitleri de içerir. Birçok bilim adamına göre (Simopoulos, 2002; Memon vd., 2010), yağ asitlerinin profilaktik aktivitesi yalnızca PUFA'nın seviyesiyle değil, aynı zamanda omega-3 ile omega-6 asitleri oranının bir fonksiyonudur. Bu oran, yaklaşık 8 g günlük ortalama temel doymamış yağ asidi (EUFA) tüketimine dayanarak 0,2 olmalıdır. Önemli miktarda bitkisel yağ ve hayvansal yağ tüketimi nedeniyle, omega-3 ile omega-6 oranı Amerika ve Batı Avrupadan insanların ortalama diyetinde önemli ölçüde yaklaşık 0,04'e düşürülmüştür (Block ve Pearson, 2006). Omega-3 ve omega-6 asitlerinin insan vücudundaki metabolik dönüşümlerde rekabet ettiği göz önüne alındığında, omega-6 asitlerinin alımı azaltılıp omega-3 asitlerinin tüketimi artırılırsa sağlık yararları artacaktır. Güncel sonuçlar, koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azaltmak için iki strateji olduğunu göstermektedir. Birincisi, doymuş yağ asitlerini ve yağlı trans asitlerini cis-mono- ve çoklu doymamış asitlerle değiştirmektir ve ikincisi, sebze ve balık kaynaklarından omega-3 yağ asitleri alımını artırmak veya alternatif olarak nutrasötik takviyeler kullanmaktır. Bu iki strateji birleştirildiğinde, yağ asidi diyet rejimi yoluyla büyük kardiyak yararlar elde edilebilir (Hu, 2001; Harris vd., 2006). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne (EFSA) göre (EFSA,

2005), Omega-3 ile omega-6 asitleri oranı, AB ülkelerinde en fazla miktarda tüketilen sekiz balık türünde (alabalık, somon, ton balığı, ringa balığı, uskumru, sardalya, hamsi, sazan) 1,3 (sazan) ile 21,2 (ringa) arasında değişmektedir. Bu nedenle, diyetle balık tüketiminin artırılması, omega-3 asitleri alımının artırılmasına ve farklı vücut fonksiyonlarının iyileştirilmesi için EPA ve DHA kullanımının optimizasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Araştırmacılar Grönland'daki halkın kardiyovasküler hastalıklardan (KVD) neredeyse hiç muzdarip olmadığını gözlemlediğinden beri omega-3 asitlerine olan özel ilgi artmaktadır. İnuit diyeti, diğer niteliklerin yanı sıra yüksek EPA ve DHA seviyelerine sahip çoğunlukla yağlı balık ve deniz hayvanları içermektedir. Kuşkusuz, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda elde edilen veriler, omega-3 asitlerinin CVD'lerin önlenmesinde yararlı aktivitesini desteklemektedir (Kris-Etherton vd., 2002).

EPA ve DHA, temel diyet bileşenleri grubuna aittir. İnsan vücudu, bu bileşikleri iyi sağlık sağlamak için gerekli miktarlarda sentezleyemediğinden, bunların insanlara ve hayvanlara yedikleri yiyeceklerle sağlanması gerekir. Gıda kaynaklı omega-3 ve omega-6 asitlerinin alımı popülasyonlar arasında değişir (Kris-Etherton vd., 2002). Amerika'daki beslenmeyle ilgili en kapsamlı veri tabanı (NHNES III), EPA + DHA ve ALA alımlarının medyanlarının sırasıyla 0 ve 1 g/gün olduğunu belirtmektedir (DeFillippies ve Sperling, 2006). Günümüz batı diyetinde omega-6 ile omega-3 asit alımının oranının 20-25:1 olduğu tahmin edilmektedir. Paleolitik çağ insanları, omega-6 ile omega-3 asitleri açısından zengin yiyecekler tüketiyordu ve omega-6 ile omega-3 oranının 1:1 olduğu tahmin ediliyordu. Böylesine dramatik bir beslenme değişimi, balık tüketimindeki göreceli azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bugün et ve balıktaki omega-3 asitlerinin payı geçmişe kıyasla daha düşüktür. Yüksek düzeyde omega-6 asitleri ve düşük düzeyde omega-3 asitleri içeren ticari yemlerin kullanımı, et ve çiftlik balıklarındaki omega-3 asitlerinin günümüzde düşük seviyede olmasının altında yatan nedendir. Yetiştirilen sebzeler bile doğal ortamda yetişen bitkilere göre omega-3 asitleri açısından daha fakirdir (Usydus, ve Szlinder-Richert, 2012).

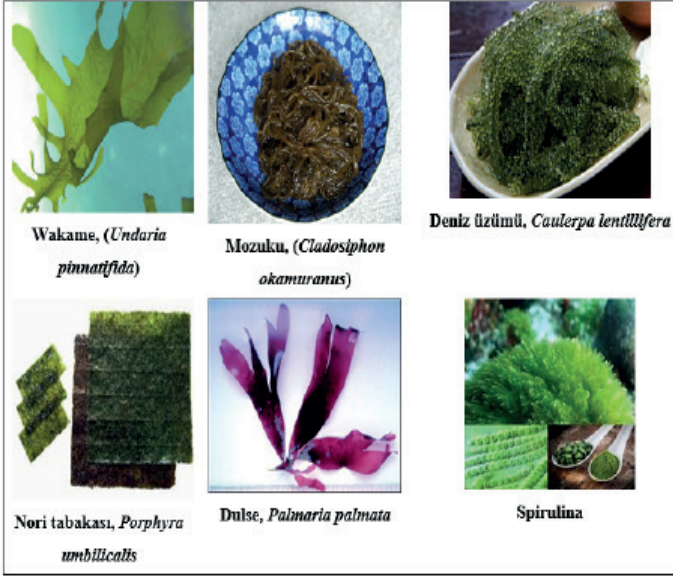
Balık ve balık ürünleri, omega-6/omega-3 asitleri oranı önerilen yaklaşık 5 değerinin çok altında olan yağlar içerir. Beslenme açısından bakıldığında, bu olumlu ve çok arzu edilirdir, çünkü toplam insan günlük diyetindeki omega-3 ile omega-6 asitlerinin oranlarını iyileştirir. Bu asitlerin diğer gıda ürünlerindeki oranları önerilen seviyelerin çok üzerindedir. Örneğin, hayvansal yağlarda omega-6 ile omega-3 oranı çok düşük EUFA seviyelerinde 10'a 20 iken, bitkisel yağlarda 15'ten 200'e kadar çıkar (DeFillippies ve Sperling, 2006; Zibae-Nezhad vd., 2010).

Büyük nüfus gruplarında yapılan birçok araştırma, omega-3 asit açısından zengin balık yağlarının olumlu aktivitesini göstermiştir. Balık yemi formunda önerilen EPA ve DHA asitleri alımına eşlik eden olumlu etkiler gözlemlenmiş-

tir. Bu asitler, trigliserit seviyelerini, ani ölümcül kardiyak ölüm riskini, kalp krizlerini, anormal kalp ritimlerini ve kardiyovasküler hastalıkları azaltmaya yardımcı olur ve ayrıca ateromatöz plakların kanıtlarını baskılar, kan basıncını hafifçe düşürür ve inflamatuvar durumlara karşı bağışıklığı destekler. Dahası, sinir sistemi, beyin ve hafızanın işlevlerini olumlu şekilde uyarır. α -linolenik asit durumunda da benzer etkiler bildirilmiştir; ancak bilimsel kanıtlar eksiktir. Dolayısıyla, tartışmasız besin değerlerinin yanı sıra balıklar, özellikle yağlı balıklar, fonksiyonel gıdaların tüm gereksinimlerini karşılar – FOSHU. Bazı hastalıkların görülme sıklığını azalttıkları ve belirli bedensel işlevleri güçlendirdikleri için. Yüksek dozda EPA ve DHA'nın kan pıhtılaşma kapasitesini azaltma ve olası kanama riskini artırma gibi zararlı etkileri olabileceğini belirtmek önemlidir (Usydus, ve Szlinder-Richert, 2012).

2.2. Algal ürünler ve karotenoidler

Besin yönünden önemli bir kaynak olan alglerin önemi, nüfusun hızla çoğaldığı, açlık sorununun giderek büyüdüğü günümüzde daha da artmıştır. Bugüne kadar Batı Avrupa ülkeleri ile ABD'de zorunlu periyotlar dışında algler direkt olarak yenmese bile, ekstraksiyonları yapılarak mutfakta tüketilmiştir. İçerdikleri önemli ölçüdeki çözünür polisakkarit potansiyel ile diyet lif özelliği gösterir. Diyet liflerin tüketilmesi sağlıkla ilgili birçok alanda olumlu etkiye sahiptir; kabızlık, yüksek kolesterol, obeziye, diyet gibi. Bunların yanı sıra bağışıklık sisteminin güçlendirme etkilerine de sahiptir. Algler ayrıca yapılarında karotenoidler, yağ asitleri, tokoferoller, vitaminler, polisakkaritler ve fiko-siyaninler gibi biyoaktif biyokimyasalları barındırır. Bu özelliklerinden dolayı insan ve hayvan sağlığına faydalıdır. Potansiyel faydaları arasında tomboz, obezite, hiperlipidemi ve tümör oluşumunu kontrol altına almak sayılabilir (Plaza vd., 2008).



Şekil 1. Sağlığa Faydalı Bazı Algler

Popüler olarak tüketilen ve sağlık üzerine pozitif etkileri bulunan algal ürünler arasında Wakame (*Undaria pinnatifida*), Nori (*Porphyra umbilicalis*), Mozuku (*Cladosiphon okamuranus*), Deniz üzümü veya yeşil havyar (*Caulerpa lentillifera*) Dulce (*Palmaria palmata*), Spirulina bulunmaktadır (Şekil 1). Bu bitkilerin yapılarında bulundukları bileşenler kanserli hücrelerinin gelişimini önemli ölçüde azalttığı ve antiobezite, hipertansiyon, bağışıklık sistemini artırıcı, antiinflamuar aktivitelere sahip oldukları araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Alasalvar vd., 2002; Miyashita ve Hosokawa, 2008; Balçık Mısıır, 2012).

Karotenoidler, fotosentetik mikroorganizmaların ya da bitkilerin metabolizma için temel rol oynayan kısımları tarafından sentezlenirler. Genel olarak iki sınıfa ayrılabilir; β -karoten ve ksantofiller gibi hidrokarbonlar ve astasin, astaksantin, ksantaksantin, kriptoksantin, lutein, neoksantin ve zeaksantin gibi karotenlerin oksijenli türevleri. Sucul organizmanın parçası olan salmonlar ve özellikle karides, ıstakoz ve yengeç gibi kabuklular önemli karotenoid kaynaklarıdır Astaksantin salmon türü balıklar ve kabuklulara istenen kırmızı-oranj rengi verir ve doğal renklendirici ajan olarak kullanılmaktadır (Ötleş ve Atlı, 1997).

Karotenoidlerin, özellikle β -karoten'in yüksek oranda alınması ile ağız kanseri riskinin, düşük oranda alınmasına oranla 1/3 kadar azaldığı belirtilmektedir. β -karoten'in toksik ve mutajenik özelliği olmadığı, sadece çok fazla miktarda alınırca ciltte sararmaya neden olabileceği saptanmıştır (Ötleş ve Atlı, 1997).

Astaksantin anti-aging ajana olarak kullanımı söz konusu iken, ksantin Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, bazı kanser türleri ve yüksek kolesterol tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmacıların raporlarında kar yengecinin (*Chinocetes opilio*) kabuğunda 14mg/g ve mavi yengeçte (*Callinectes sapidus*) 4,63 mg/g karotenoid, deniz yengecinin (*Paralithodes brevipes*) kabuğunda ise 33-39 g/100g astaksantin bulunduğu belirtilmiştir (Şekil 2) (Balçık Mısır, 2012).



Şekil 2. Karotenoid Miktarı Yüksek Olan Bazı Yengeç Türleri

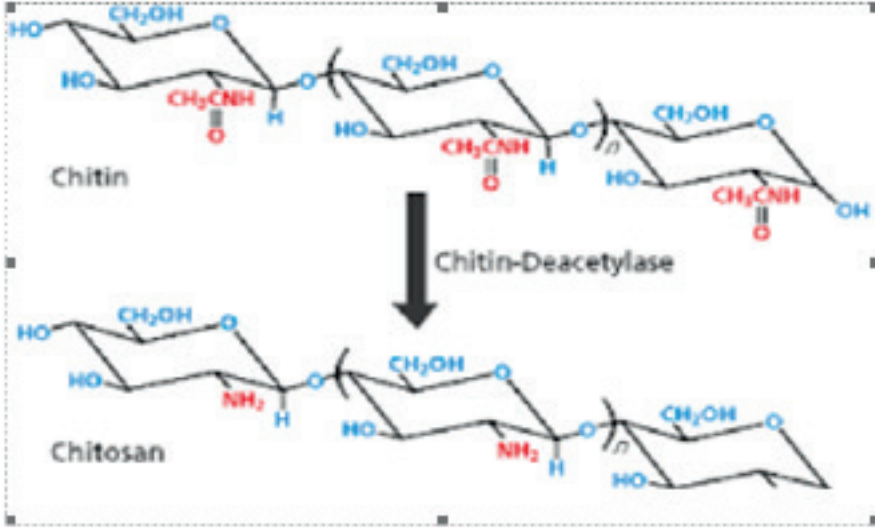
2.3. Biyoaktif peptitler ve balık protein hidrolizatları

Biyoaktif peptitler, “besin değerlerine ek olarak vücutta fizyolojik bir etki uygulayan gıda türevi bileşenler” olarak tanımlanmıştır. Bu fizyolojik işlevler, öncelikle doğal protein dizilerinde şifrelenen bazı peptitler tarafından düzenlenir (Nasri vd., 2017). Protein zincirleri içinde inaktif formda bulunan peptitler, tripsin, proteinazlar, kimotripsin, alkalaz ve pepsin dahil olmak üzere enzimler kullanılarak hidrolizlerinden sonra aktive edilir (Venkatesan vd., 2017). Biyoaktif peptitlerin kullanımı son zamanlarda nutrasötikler ve fonksiyonel gıdalar olarak çok ilgi görmüştür. Bugüne kadar, biyoaktif peptitler, et ve balık proteinlerinin hidrolizatlarından türetilen antihipertansif, antioksidan, antimikrobiyal ve antiproliferatif etkiler gibi çeşitli terapötik etkiler göstermiştir. Ek olarak, biyoaktif peptitlerin antitrombotik, opioid aktiviteleri, kolesterol düşürücü yeteneği, immünomodülatör etkisi, antidiyabetik aktivitesi vb. gibi diğer biyolojik aktiviteleri de birkaç yazar tarafından bildirilmiştir (Bec-haux vd., 2019; Le Gouic vd., 2019; Zamora-Sillero vd., 2018) Dahası, protein hidrolizatları genellikle kontrollü koşullar altında uygun proteolitik enzimler tarafından tüm protein kaynaklarının enzimatik hidrolizi ile üretilir, ardından aktif ve inaktif peptitlerin karmaşık bir karışımından istenen ve güçlü biyoaktif peptitleri izole etmek için hidroliz sonrası işlem yapılır (Nasri vd., 2017). Balık yan ürün atıklarından elde edilen protein hidrolizatları ve peptitler çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve teşvik edilmesi için kullanılabilir (Zamora-Sillero vd., 2018). Potansiyel terapötik uygulamasını öne süren çeşitli

raporlara dayanarak, bu biyoaktif peptitler yararlı sağlık özellikleri gösterebilir ve bu nedenle nutrasötiklerin veya fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi için öncü bir bileşik olarak kabul edilirler.

2.4. Kitosan, kitosan oligosakkaritleri ve glukozamin

Kitin ve kitosan polimerleri, benzersiz yapılara ve çok boyutlu özelliklere sahip doğal amino-polisakkaritlerdir. Son on yılda, kitin ve kitosan türevleri, doku mühendisliği ve yara iyileştirme için biyomalzemeler ve ilaç dağıtımı için yardımcı maddeler olarak kullanım gibi uygulamalarla gıda, biyomedikal, biyofarmasötik ve diğer endüstriyel araştırma alanlarında önemli ilgi görmüştür. Kitin, kitosan, kitosan oligosakkaritleri (kito-oligosakkaritler; COS) ve glukozamin gibi çeşitli türevler oluşturmak için kısmen deasetillenebilir. Arttırılmış su çözünürlükleri nedeniyle, bu kitosan türevleri, kitinin tamamen asetillenmiş, çözünmeyen formundan daha avantajlı bir nutrasötik ajandır. Şu anda mevcut olan kitosan ürünlerinin çoğu, yağ azaltıcı ve kolesterol düşürücü ajanlar olarak pazarlanmaktadır, ancak kitosanın yağ emilimini engellemedeki etkinliği sorgulanmıştır. Kitosan ve türevlerine yönelik ticari ilgi, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyoyuumluluk ve toksik olmama gibi çok sayıda biyolojik özelliğinden kaynaklanmaktadır (Raafat ve Sahl, 2009). Zhang ve arkadaşları (2012), düşük molekül ağırlıklı (LMW) kitosanların yüksek yağlı diyetlerle beslenen sıçanlarda toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve karaciğer triasilgliserol seviyelerini azalttığını gözlemlemiştir. Kitosanların biyoyuumluluğu ve toksik olmayan yapısı nedeniyle, kitosanın depolimerize ürünleri olan biyolojik olarak aktif COS ve LMW kitosanın potansiyeline olan ilgi artmaktadır. COS, enzimatik ve asit hidrolizi gibi çeşitli yöntemlerle üretilir. COS, özellikle pentamerler ve heksamerler, antibakteriyel ve antitümör aktivitelerinin yanı sıra immün sistemi güçlendirici etkilere sahiptir. Kitosanın daha yeni bir uygulaması, hedef bir bölgede aktif kargonun lokal sentezine ve iletilmesine izin veren ve böylece spesifik olmayan etkileri en aza indiren manyetik nanofabrikaların hazırlanmasını içerir. LMW-COS (229,21–593,12 Da), canlı hücrelerde antioksidan etki göstermiştir ve gıda takviyeleri veya nutrasötikler olarak kullanılmaya potansiyeline sahiptir (Shahidi ve Ambigaipalan, 2015). Dahası, COS'un insan lenfoma U937'den DNA'ya verilen oksidatif hasar üzerindeki inhibe edici etkisi ve insan fibrosarkom hücrelerinde (HT1080) doğrudan radikal temizleyici etkisi/obfarelerinin diyet alımını, vücut ağırlığı artışını, kan glikozunu ve lipid profillerini kontrol etmede etkiliydi. Ayrıca, %99 deasetilasyon ve daha düşük viskoziteye sahip asitte çözünen kitosan, bakteriyel büyümeyi engellemede suda çözünen kitosandan daha etkiliydi (Jung vd., 2010).



Şekil 6. Kitin, Kitosan Mekanizması

Glukozamin, bağ ve kıkırdak dokularında glikozaminoglikanların bir bileşeni olarak bulunur. Bu nedenle, glukozamin insanlarda kıkırdak dejenerasyonu ile karakterize bir eklem hastalığı olan osteoartriti tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmıştır (Nagaoka vd., 2011). Son zamanlarda, Nagaoka ve arkadaşları (2011), glukozaminin vücutta sadece bir kondroprotektif ajan değil aynı zamanda bir anti-inflamatuar molekül olarak da işlev görebileceğini bildirdiler. Son zamanlarda yapılan başka bir çalışma, oral yoldan uygulanan kondroprotektif kondroitin-sülfat artı glukozamin sülfatın osteoartriti düzenlemede etkinliğini gösterdi ve uzun süreli kullanımda mükemmel bir güvenlik profiline sahip olduğunu gösterdi (Bottegoni vd., 2014). Bazı araştırmacılar, kitin/nanogümüş kompozit iskelelerin yara iyileştirme uygulamaları için kullanılabilirliğini rapor ettiler. Bazıları, kitosan nanopartiküllerinin anti-insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve kanser ilaçlarının kontrollü taşınması için ümit verici taşıyıcı sistemler olduğunu bildirdiler. Yapılan çalışmalarda, kitosan tabletleri ve kitosan diyet liflerinin endüstriyel üretimi gerçekleştirilmiştir (Shahidi vd Ambigaipalan, 2015). İlaveten son çalışmalar, O-karboksimetil kitosan nanopartiküllerinin kurkumin gibi hidrofobik biyoaktifler ve ilaçlar taşımak için umut verici adaylar olabileceğini göstermiştir (Anitha vd., 2010).

2.5. Enzimler, Vitaminler ve Mineraller

Gıda ve nutrasötik endüstrilerinde enzimler, diğer moleküllerin önemli biyoteknolojik araçlara dönüştürülmesinde kullanılabilir. Gıda bileşenleri olarak enzimler, bozulmayı, depolamayı, işlemeyi ve güvenliği etkileyebilir. Nişastanın parçalanmasında kullanılan lipaz, transglutamaz, kitinolitik en-

zimler, polifenol oksidaz ve kırmızı alg enzimleri (-1, 4-glukanaz gibi) deniz kaynaklarından sağlanır (Tablo 1). Karasal eşdeğerleriyle karşılaştırıldığında, üstün katalitik, fiziksel ve kimyasal yeteneklere sahiptirler. Ayrıca, orta sıcaklıkta deaktive edilebilirler (Zhang ve Kim, 2012). Bu enzimler ayrıca mutfak katkı maddeleri olarak da kullanılır. Anormal koşullar altında belirgin aktiviteleri nedeniyle, enzimler gibi ekstremofillerden ekstrakte edilen biyomoleküller, gıda endüstrisinde özellikle değerli olabilir ve ekstremofillerin genellikle biyoteknolojik uygulamalar için karlı kaynaklar olma konusunda önemli bir potansiyele sahip olduğu düşünülür. Vitaminler ve mineraller vücutta hücre içi taşımayı sağlamak ve metabolik süreçlerde yardımcı faktör olarak görev yapmak gibi çeşitli aktivitelerde bulunurlar. Demir gibi vitaminler ve mineraller deniz yosunlarında bol miktarda bulunur (Suleria vd., 2015). Ksilanazlar, hemiselülozdan ksiloz salınımını katalize eden bir enzim ailesidir. Ksiloz, bakteriler için önemli bir karbon kaynağıdır ve bitki patojen enfeksiyonunda rol oynar. Algler, bakteriler, mantarlar, protozoalar, gastropodlar ve eklem bacaklılar, ksilanazlar üreten canlılar arasındadır. Buna rağmen mikroorganizmalar, bulunabilirlikleri, daha yüksek hacimsel çıktılar, yapısal kararlılıkları ve genetik manipülasyonun basitliği nedeniyle ksilanaz sentezi için bitki ve hayvan kaynaklarına göre tercih edilirler. Deniz ksilanazlarının çoğu mantar ve bakterilerden, özellikle aktinomisetlerden tanımlanmıştır. Deniz ksilanazlarının mikrobiyal kaynakları keşfedilmiştir (Izadpanah vd., 2020). Kitin hidrolizi kitinolitik enzimler tarafından katalize edilebilir. Kitinolitik enzimler tıbbi ve biyoteknolojik kullanımları sonucunda yaygın ilgi görmüştür. Deniz canlıları son zamanlarda ticari enzim ayırımı ve çeşitli benzersiz faydalı kimyasalların üretimi için yeni bir kaynak haline gelmiştir. Deniz ortamı çok çeşitli olduğundan çeşitli alanlarda faydalı olabilecek çeşitli aşırı durumlara uygun mikroorganizmaları (halofiller, psikrofiller, termofiller vb.) tanımlayabildik (Beygmoradi ve diğerleri, 2018).

Tablo 1. *Deniz Canlılarından Üretilen Bazı Özel Enzimler (Yılmaz ve diğ., 2006)*

Enzim	Kaynak	Özellik
Laktal Dehidrojenaz	Derin su balıkları	Atmosfer basıncında proteolize daha dayanıklı
Pepsin / Gastriksin	Tuzlu su balıkları	Pepsin izoformları NaCl ile aktive olur
Tripsin	Deniz memelileri	pH stabilitesi daha yüksek
	Somon türleri	Soya tripsin inhibitörlerine karşı daha duyarlı
	Midesiz balıklar	Doğal proteinlerin hidrolizinde çok etkili
Sindirim proteyazları	Kalamar	Sistein proteinaz yapıda
Sizndieim pepadazları	Deniz omurgasızları	Ekzopepdidaz özellikte

Deniz yosunları, hücre yüzeyindeki polisakkaritler nedeniyle inorganik deniz kimyasallarını tutma eğilimleriyle bağlantılı olan yüksek mineral (Na, Ca, Mg, P ve K) ve eser element (Zn, I ve Mn) içerikleriyle bilinirler; bu, bazı türlerde kuru kütlenin %36'sına kadar çıkabilir. Birçok deniz yosunu türü, kalsiyum ve potasyum açısından zengin oldukları için günlük mineral ve eser element ihtiyaçlarını karşılamak için gıda takviyesi olarak önerilir. Bazı kabuklu deniz hayvanlarında, örneğin sığır etinden daha yaygın olan diğer besinler arasında selenyum, iyot, çinko, magnezyum ve kalsiyum bulunur. Diyetle artan selenyum tüketiminin kanser riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Deniz yosunları, iyotla güçlendirilmiş tuz yerine, özellikle iyot tüketiminin düşük olduğu ülkelerde diyet yoluyla iyot vermek için alternatif bir seçenektir. İyotun en umut verici doğal kaynaklarından biri deniz yosunudur (Ghosh vd., 2022).

SONUÇ

Denizel kaynaklar, zengin bir biyoaktif ve nutrasötik rezervuarı sağlar. Balık biyoaktifleri içeren gıda ürünleri, takviyeler veya doğal sağlık ürünlerinin, birçok potansiyel sağlık faydası nedeniyle büyük bir pazara hakim olması beklenmektedir. Bunlar arasında, ω 3 yağ asitlerinin bir dizi sağlık durumunu hafifletmede etkili olduğu kanıtlanmış, bu nedenle bunların gıdalara/özel ürünlere dahil edilmesi araştırmaların ön saflarında yer almıştır. Son zamanlarda çalışmalar, çoğunlukla ω 3 yağ asitlerine, antioksidanlara ve diğer biyoaktiflere atfedilen potansiyel sağlık faydaları olan deniz yosunlarına ve bunların nutrasötik bileşenlerine odaklanmıştır. Bu arada araştırmacılar tarafından, okyanuslardan elde edilen kullanılmayan kaynakların gelecekteki gelişmeler için birçok fırsat sunduğu bildirilmektedir. Örneğin, belirli popülasyonlarda deniz yosununun düzenli tüketiminin bir dizi kronik hastalık riskini azalttığına dair kanıtlar nedeniyle deniz yosununa büyük ilgi duyulmaktadır. Ancak, deniz yosunu özütlerinin ve saflaştırılmış bileşiklerin diğer gıda bileşenleriyle (proteinler, karbonhidratlar ve lipitler) ters etkileşimi veya kompleksleşmesi ve ayrıca toksik, alerjenik veya kanserojen maddelerin olası oluşumu da ele alınmalıdır. Şimdiye kadar, izole edilmiş deniz bileşiklerinden sınırlı sayıda biyoaktifite tanımlanmıştır ve bunları insan sağlığının geliştirilmesi için uygulama yöntemleri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle, umut verici kavramların klinik değerlendirmesine ve maksimum etkinlik için güvenli kullanım sınır seviyelerini kullanarak klinik öncesi sonuçlara, insan klinik çalışmalarına devam etmeye özel hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir. Yeni teknolojiler ve akademi ile endüstri arasındaki verimli işbirlikleri, insan rahatsızlıklarının tedavisine ve sağlık harcamalarının azaltılmasında, hastalık riskine önemli katkı sağlayabilecek yeni ve özgün terapötik varlıklar olarak denizel kaynaklar doğal sağlığın gelecekteki başarısını sağlamak için elzem olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alasalvar, C. ve Quantick, P.(2002). Food and health applications of marine nutraceuticals: a review. p. 175-204. In C. Alasalvar and T. Taylor [eds.], Seafoods - quality, technology and nutraceutical applications.
- Ande, M.P., Syamala, K., SrinivasaRao, P., MuraliMohan, K., Lingam, S.S. (2016). Marine Nutraceuticals. *Mar. Omi. Princ. Appl.* 329–345.
- Anitha, A., Maya, S., Deepa, N., Chennazhi, K.P., Nair, S.V., Tamura, H., Jayakumar, R. (2010). Efficient water soluble O-carboxymethylchitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. *Carbohydr Polym*, 83, 452-461
- Balçık Mısır, G. (2012). Denizel Kaynaklı Bazı Fonksiyonel Gıdalar ve Gıda Bileşenleri. *Yunus Araştırma Bülteni -1*; 2012, 1-7.
- Bechoux, J., Gatellier, P., Le Page, J.F., Drillet, Y., Sante-Lhoutellier, V.A. (2019). Comprehensive review of bioactive peptides obtained from animal byproducts and their applications. *Food Funct.*10, 6244–6266.
- Beygmoradi, A., Homaei, A., Hemmati, R., Santos-Moriano, P., Hormigo, D., Fernández-Lucas, J. (2018). Marine chitinolytic enzymes, a biotechnological treasure hidden in the ocean? *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102, 9937–9948
- Bilal, M., Iqbal, H.M.N.(2020). Biologically Active Macromolecules: Extraction Strategies, Therapeutic Potential and Biomedical Perspective. *Int. J. Biol. Macromol.* 151, 1–18.
- Block, R.C., Pearson , T.A. (2006). The cardiovascular implication of omega-3 fatty acids . *Cardiology Journal [formerly Folia Cardiologica]* , 13 (7) , 557 – 569.
- Bottegoni, C., Muzzarelli, R.A., Giovannini, F., Busilacchi, A., Gigante A.(2014). Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym*, 109, 126-138.
- Çağlak, E. ve Çağlak, S. (2011). Su ürünlerinde yan ürünler& By-Products. *Yunus Araştırma Bülteni*, 2; 2-16.
- DeFillippies, A.P., Sperling, L.S. (2006) . Understanding omega-3's . *American Heart Journal* , 151, 564 – 570
- Duman, M., Dartay, M. (2007). Sıcak tütsülenmiş aynalı sazan (*Cyprinus carpio* L., 1758) filetolarının et verimi ve kimyasal kompozisyonundaki değişimler. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 190.
- Duman, M., Dartay, M. (2018). Consumption preferences of wild fish and farmed fish: The case of Elazığ Province, Turkey. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 35(3).

- Duman, M., Dartay, M., Yüksel, F. (2011). Munzur çayı (tunceli) dağ alabalıkları *salmo trutta macrostigma* (dumeril, 1858)'nin et verimi ve kimyasal kompozisyonu. Fırat Üniversitesi, Journal of Science, 23(1), 41-45.
- EFSA (European Food Safety Authority) . (2005). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish
- Ghosh, S., Sarkar, T, Pati, S., Kari, Z.A., Edinur, H.A, Chakraborty, R. (2022). Novel Bioactive Compounds From Marine Sources as a Tool for Functional Food Development. *Front. Mar. Sci.* 9:832957.
- Harris, W.S, Assaad , B., Poston, W.C. (2006) . Tissue omega-6/omega-3 acid ratio and risk for coronary artery disease . *Am J Cardiol.* , 98 (4A) : 19i – 26i .
- Hu, F.B. (2001). The balance between ω -6 and ω -3 fatty acids and the risk of coronary heart disease . *Nutrition*, 17 (9), 741 – 742.
- Izadpanah, F, Homaei, A., Fernandes, P, Hemmati, R., Dijkstra, B. W., Khajeh, K. (2020). BBA - proteins and proteomics Xylanases from marine microorganisms: a brief overview on scope, sources, features and potential applications. *BBA Proteins Proteomics* 1868:140312.
- Jung, E.J., Youn, D.K., Lee, S.H, No, H.K., Ha, J.G. , Prinyawiwatkul, W. (2010). Antibacterial activity of chitosans with different degrees of deacetylation and viscosities. *Int J Food Sci Technol*, 45,676-682.
- Kris-Etherton, P.M., Harris, W.S., Appel, L.J. (2002). For the Nutrition Committee. AHA scientific statement . *Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation* , 106 : 2747 – 2757 .
- Le Gouic, A.V, Harnedy, P.A., FitzGerald, R.J. (2019). Bioactive Peptides from Fish Protein By-Products. In *Bioactive Molecules in Food*; Mérillon, J.-M., Ramawat, K.G., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 355–388.
- Leskanich, C.O., Noble, R.C. (1997) . Manipulation of the n-3 polyunsaturated fatty acids composition of avian eggs and meat . *World's Poultry Sci. J.*, 53,155 – 183 .
- Mateos, R., Pérez-Correa, J.R., Domínguez, H.(2020). Bioactive Properties of Marine Phenolics. *Mar. Drugs* 2020, 18, 501.
- Memon, N.N., Talpur, F.N., Bhanger , M.I. (2010). A comparison of proximate composition and fatty acids profile of Indus River fish species . *International Journal of Food Properties* ,13 (2), 328 – 337.
- Miyashita, K., ve Hosokawa, M. 2008. Beneficial health. effects of seaweed carotenoid, fucoxanthin in marine nutraceuticals and functional foods. In C. Barrow, & F. Shahidi (Eds.), Boca Raton, USA: CRC Press, 297-320.

- Nagaoka, M., Igarashi, J., Hua, Y., Ju, S., Yomogida, K., Sakamoto (2011). Recent aspects of the anti-inflammatory actions of glucosamine. *Carbohydr Polym*, 84, 825-830.
- Nalini, S., Sandy Richard, D., Mohammed Riyaz, S.U., Kavitha, G., Inbakandan, D. (2018). Antibacterial Macro Molecules from Marine Organisms. *Int. J. Biol. Macromol.* 115, 696–710.
- Nasri, M. (2017). Protein hydrolysates and biopeptides: production, biological activities, and applications in foods and health benefits: A review. *Adv. Food Nutr. Res.* 81, 109–159.
- Ötleş, S. ve Atlı, Y. (1997). Karotenoidlerin insan sağlığı açısından önemi. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi, 3 (1), 249-254.
- Plaza, M., Cifuentes, A., Ibanez, E. (2008). In the search of new functional food ingredients from algae. *Trends Food Science and Technology*, 19: 31.
- Raafat, D., Sahl, H.G. (2009). Chitosan and its antimicrobial potential — a critical literature survey. *Microbial Biotechnol*, 186-201.
- Shahidi, F., Ambigaipalan, P. (2015). Novel functional food ingredients from marine sources, *Current Opinion in Food Science*, 2, 123-129.
- Simopoulos, A.P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids . *Biomed. Pharmacother.*, 56 (8), 365 – 379 .
- Suleria, H.A.R., Gobe, G., Masci, P., Osborne, S.A. (2016). Marine Bioactive Compounds and Health Promoting Perspectives; Innovation Pathways for Drug Discovery. *Trends Food Sci. Technol.* 2016, 50, 44–55.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), (1997). The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use. Docket No: 97D-0411.
- Usydus, Z., Szlinder-Richert, J. (2012). Functional properties of fish and fish products: a review. *International Journal of Food Properties*, 15(4), 823–846.
- Venkatesan, J., Anil, S., Kim, S.K., Shim, M.S. (2017). Marine Fish Proteins and peptides for cosmeceuticals: A Review. *Mar. Drugs*, 15, 143.
- Yılmaz E., Tekinay, A.A. ve Çevik, N. 2006. Deniz Ürünleri Kaynaklı Fonksiyonel Gıda Maddeleri. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi* 23 - Ek (1/3), 523-527.
- Zamora-Sillero, J., Gharsallaoui, A., Prentice, C. (2018). Peptides from fish by-product protein hydrolysates and its functional properties: An overview. *Mar. Biotechnol. (NY)*, 20, 118–130.
- Zhan, K. X., Jiao, W. H., Yang, F., Li, J., Wang, S. P., Li, Y. S., et al. (2014). Reniochalis-tatins A-E, cyclic peptides from the marine sponge *Reniochalina stalagmitis*. *J. Nat. Prod.* 77, 2678–2684.

- Zhang, J., Zhang, W., Mamadouba, B., Xia, W. (2012). A comparative study on hypolipidemic activities of high and low molecular weight chitosan in rats. *Int J Biol Macromol*, 51, 504-508.
- Zibae-Nezhad, M.J., Khosravi, M., Akbari, S., Bani-Asadi, N., Golboostan, E. (2010). Omega-3 fatty acids composition of Persian Gulf fishes . *International Journal of Food Properties*, 13 (3), 574 – 579.

BÖLÜM 6

PESTİSİTLERİN EKOSİSTEME VE SUCUL ORGANİZMA MİKROBİOTASINA ETKİLERİ

Sevkan Özütok¹
Aysel Şahan

¹ Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik ABD, 01330/Balcalı-Sarıçam, Adana, Türkiye e-mail: smuglu@cu.edu.tr

GİRİŞ

Dünya nüfusunun artışı gıda talebini ve talebinin karşılanması için ürün verimliliğini artırma gereksinimlerini beraberinde getirmiştir. Bunun için verimliliği etkileyebilecek hususların ortadan kaldırılması konusuna yönelinmiş ve ziraaî ilaçların kullanımına odaklanılmıştır. Kullanılan ziraaî ilaçların, Dünya çapında en yaygın bilineni pestisit olarak isimlendirilmiştir. Pestisitler, ziraaî faaliyetlerde, hedef tüm biyolojik organizmalara karşı, tarım ürünlerinin üretimini sınırlayıcı yada öldürücü etki gösterme yeteneğine sahip şekilde tasarlanmışlardır. Pestisitler; ev, bahçe, sanayi ve tarım gibi yaşam alanlarında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. (Koç ve ark., 2009; Karaismailoğlu, 2016). Ana hatlarıyla; herbisitler (ot öldürücüler), insektisitler (böcek öldürücüler), bakterisitler (bakteri öldürücüler), fungusitler (mantar öldürücüler), nematositler (kurt öldürücüler), mollusksit (mollusk öldürücüler) gibi çeşitli öncül gruplar olarak sınıflandırılmaktadır. Kullanılan pestisitler; farklı mevsimlerde, sürelerde, tipte, miktarda, ortam pH'sında yaygın olarak kullanılmakta olup, pestisit türü ve etki ettiği organizmaya göre; absorpsiyonları, yarılanma ömürleri ve toksisite dereceleri farklılık gösterirken, ziraaî açıdan üretim miktarında artış sağlayarak önemli bir ekonomik fayda sağlamaktadır (Tiryaki ve ark., 2010; Buah-Kwofie ve ark., 2018; Arisekar ve ark., 2019; Kapsi ve ark., 2019;).

Pestisitlerin kimyasal kalıntıları, ekolojik olarak değerlendirildiğinde, doğada (toprakta ve suda) önemli kirleticiler olarak yer almaktadır. Pestisitler nüfuz ettikleri tüm canlı organizmalarda öncelikle hedef organizmayı yok etme yada durdurma, daha sonran da etken maddenin konsantrasyon miktarına bağlı olarak birikim yapmaktadır. Konsantrasyon miktarı aynı zamanda birikim gösteren kimyasalın giriş hızının atılma hızından daha yavaş seyredeceği sonucunu doğurmaktadır. Pestisit birikimi yoğunluğunun yüksek oluşu, akümülyasyon hızının önemini ortaya koymaktadır (Gaaied ve ark., 2019; Koç ve ark., 2009). Akümülyasyon hızının gittikçe azalması, besin zinciri yoluyla diğer türlere geçiş ve pestisit birikim konsantrasyonunun katlanarak artmasına yol açmaktadır. Pestisitlerin besin zincirindeki katlanarak artışı, daha üst trofik basamaklara biyolojik membrandan pasif difüzyonla gerçekleşmektedir. Pasif difüzyonla hücreye alınan pestisit yoğunluğuna ve giriş sıklığına bağlı olarak koyulukla metabolize olmamış ve hücreden atılmamış ise; diğer tüm ağır metal içerikli biesiklerde olduğu gibi yağ içeriği yoğun olan dokularda birikim yapmakta ve bu dokularda oksidatif strese neden olmaktadır (Madej ve ark., 2018; Buah-Kwofie ve ark., 2018; Barbieri ve ark., 2019). Toprağa bu yolla nüfus eden pestisitler sadece toprakla kalmayıp yer altı sularına sızarak ordan sucul ortama geçmektedir. Sucul ekosistemde öncelikle omurgasız canlılara, oradan üst trofik system olan omurgalı canlıların özellikle de solunum ve sindirim sistemlerinde birikim yapmaktadırlar. Pestisitlerin su ürünlerinde az yada çok oranda gerçekleşen birikimi, besin zinciri yoluyla en son tüketici insanların gastro intestinal sistem, üriner sistem, nörolojik sistem ve üreme sistemi üze-

rindeki oksidatif stres mekanizmalarını uyararak iskemi ve buna bağlı patolojilere ve hatta kansere neden olduğu bildirilmiştir (Jin ve ark., 2010; Peshin ve ark., 2014; Liu ve ark., 2016; Jin ve ark., 2017; Foley ve ark., 2018).

Sucul organizmalarda biriken bu tip kimyasal maddeler birikimin etki alanları dikkate alındığında, özellikle hamile ve emzirme dönemindeki kadınlar için ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Tüm bu sorunlar göz önüne alındığında; çiftlik balıklarına yönelik toplumsal algı, doğadan beslenen balıklardan daha az kimyasal maddeye maruz kaldığı düşündürmektedir. Oysa ki, su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisi için düzenlemeler ve uluslararası denetim son derece karmaşıktır ve su ürünleri yetiştiriciliği uygulamalarını, yer seçimi, kirlilik kontrolü, su kalitesi, yem temini ve gıda güvenliği dahil olmak üzere düzenleyen yasal mevzuatlar söz konusu olmasın rağmen, çiftlik balıklarının vücutlarında antibiyotiklerin dışında doğada yaşayan balıklara göre çok daha fazla oranda böcek ilaçları ve kalıcı organik kirleticiler bulunmaktadır (David ve ark., 2009).

Sucul organizmalarda en sık rastlanılan pestisitlerin başında gelen böcek ilaçları, çevredeki östrojenik ve anti-östrojenik etkiye sahip kirleticiler olarak kabul edilir ve bunlar endokrin sistemin bozulmasına neden olur ve balık üremesini önemli ölçüde azaltıcı etki yaratmaktadır (Daisley ve ark., 2017; Costa ve ark., 2020). Böcek ilaçları, kitin tabakasına etki ederek karbonhidrat metabolizmasını bozar ve biyolojik çeşitlilik üzerinde tahribat yaratarak ekolojik hasara neden olmaktadır. Tarımsal alanda en sık kullanılan böcek ilaçları, Organofosfatlar, Karbamat, Klorlu Hidrokarbonlar, Piretroidler ve Nikotinoidlerdir olarak ana kimyasal gruplar olarak sınıflandırılmıştır. Böcek ilaçlarının suya geçişi, yoğun tarım uygulamalarında sulama suyunun yüzey akışı ve yüzey drenaj yoluyla kirliliğe yol açmaktadır (Banae ark., 2013).

PESTİSİT VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Balıkların ve suda yaşayan omurgasızların fizyolojik süreçlerinde bağırsak bakterilerinin rolü ve ortak mikroorganizmaların varlığı 1950'li yılların başlarında kabul edilmiştir (Jean, 1993). Bununla birlikte, yerleşik mikrobiyotanın kökeni, bileşimi ve işlevlerine ilişkin daha kapsamlı bir anlayış geliştirilmiştir. Bu durumun tam anlaşılabilmesi ancak son dönemlerdeki deneysel tekniklerin (Yeni Nesil Dizileme Sistemleri(NGS)) ilerlemesi sayesinde daha anlaşılır ve görünür bir hal almıştır. Organizmaların yerleşik mikrobiyotayı hem anne kaynaklı yani dikey olarak aktarılan mikrobiyotadan, hem de çevredeki ortamdaki yani yatay olarak aktarılan mikrobiyotadan edindiği tespit edilmiştir (Mushegian ve ark., 2018).

Buda bize; mikrobiyotanın, yer aldığı organizmaya ve organizma içerisindeki sisteme özgü olduğunu göstermektedir. Balık mikrobiyotası üzerine yapılan araştırmalar, diğer yüksek organizasyonlu organizmaların mikrobiyotaları üzerine yapılan çalışmalarla kıyaslandığında sindirim sistemine giren

değişkenlerin varlığıyla bağlantılı olarak, hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak sindirim sisteminin en önemli elemanı olan mikrobiyotanın, balık sağlığının en önemli göstergesi olduğu genel olarak kabul edilmemektedir. Organizmaların temel işlevlerinde mikrobiyomun önemini gösteren çalışmalar da, pestisitlerin yarattığı etki, mikroorganizma toplulukları üzerindeki potansiyel etki değerlendirilme gerekliliği gözler önüne serilmektedir (FAO, 2016).

Sindirim sistemi; sindirim, emilim, bağışıklık yanıtlarıyla endokrin sisteme yardımcı olan hayati fonksyonları üstlenmektedir (Zhang ve ark., 2022). Tüm bu argümanların kordineli bağlantısının sağlanmasında ana eleman olan bağırsak mikrobiyotası özellikle immünolojik bariyerin korunmasında önemli bir görev üstlenmektedir. İmmünolojik bariyerin sağlanması ise, bağırsakları patojenlerden ve diğer çevresel kimyasallardan koruyabilen bağışıklık hücreleri, bağışıklık faktörleri ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokudan oluşmaktadır (Hao ve ark., 2023). Bunlardan en sık ilişki kurulan bağışıklık faktörleri (lizozim (LZM), asit fosfataz (ACP), kompleman ve sitokinler) üreterek immünolojik bariyer sağlanmaktadır (Chang ve ark., 2020). Bağırsak bariyeri, bağırsak lümeni ile iç ortam arasında sıkı ve geçilmez bağlantı işlevi sağlayarak kimsalların ve patojenlerin dolaşım sistemine girmesini önler ve bağırsak geçirgenliğini koruma işlevini üstlenmektedir (Huang ve ark., 2022). Bağırsak fiziksel bariyerinin korunmasında, zonula okludens-1 (ZO-1), claudinler ve okludin içeren sıkı bağlantı (Tight junction (TJ)) proteinleri görev almaktadır (Hao ve ark., 2023). Araştırmalar, TJ proteinlerinin ekspresyonunun da gerçekleşebilecek değişikliklerin bağırsak geçirgenliğini etkileyebileceğini göstermiştir (Huang ve ark., 2022; Hao ve ark., 2023). Bu nedenle TJ bağırsak homeostazisinin sağlanması bağırsak sağlığının korunması açısından son derece önem arz etmektedir (Zhang ve ark., 2022).

Sindirim sistem temel bir fiziksel ve biyolojik bariyer olmakla beraber, bağırsak mikrobiyotası sindirim sisteminin gelişimi ve düzenlenmesinden sorumlu en önemli argümanı olarak bilinmektedir. Pestisitlerin etki ettikleri dokular düşünüldüğünde toksik ajanlara maruz kalan başlıca yerlerden biri olduğu görülmüştür (Arrieta ve Finlay 2012). Pestisit maruziyetinin konak üzerindeki bağırsak mikrobiyotasına yaptığı etki temelde üç kategoriye ayrılmıştır.

1. Mikrobiyal metabolizma ve fizyolojiye etkileri

Pestisitler, mikrobiyal topluluklar üzerinde mikrobiyota tarafından üretilen bileşiklerin inhibisyonu (örneğin, glifosat aracılı EPSPS enziminin şikimat yolundaki inhibisyon aktivitesi (Herrmann ve Weaver, 1999) ve membran sentezinin inhibisyonu (fotosentetik mikroorganizmalarda triazin aracılı hücre membranı bozulması), fungal hücre membranında konazol aracılı ergosterol sentezi bozulması gibi doğrudan membran konfigürasyonunda bozulmalara neden olmaktadır (Lushchak ve ark., 2018). Mikrobiyota-konak ilişkisindeki

bozulma ve beslenme temelli karşılıklı fayda sağlama mekanizmasında mikrobiyal olarak üretilen bileşiklerde (vitaminler ve aromatik amino asitler) değişiklikler yaratarak biyosentetik yollara müdahale eder ve böylelikle konak sağlığı olumsuz etkilenmektedir (Chen ve ark., 2020). Oluşan maruziyetin uzun süreli gerçekleşmesiyle mikrobiyotada pestisit maruziyetinde bağlı antimikrobiyal direnç gelişmektedir. Pestisitlerin çevrede birikimi ve oluşun maruziyet hasarının en aza indirebilmek için, antimikrobiyal direnç özelliklerinin aktarılması ve pestisitleri parçalayan bağırsak mikrobiyotasının sayıca arttırılması gerekmektedir (Ramakrishnan ve ark., 2019)

2. Mekanik etkiler

Pestisitler, akümülyasyon hızına bağlı olarak bazı mikrobiyota türlerini baskılama bazılarının ise büyümesini ve hayatta kalma yeteneğini arttırmaktadır (Naggar ve ark., 2022) Mikrobiyota üzerinde meydana gelen bireysel veya koloniyal düzeyindeki gerçekleşen değişiklikler nedeniyle, bağırsak mikrobiyotasında oluşun kolonizasyon yeteneğinin bozulmasına ve bağırsak hareketliliğinin bozulması beraberinde mekanik olarak balıklarda sağlıklı bağırsak florasının yok olmasına yol açmaktadır (Dimidi ve ark., 2017; Tropini ve ark., 2018).

3. Konak mikrobiyota etkileşimlerinin dolaylı etkileri

Bağırsak/beyin ilişkisinde, beyninizin içindeki kan damarlarının iç yüzeylerini koruyan ve kaplayan kan-beyin bariyeri de belirli pestisitlere tek veya tekrarlanan maruziyete karşı savunmasızdır (Gupta ve ark., 1999). Bunun öncelikle bağırsak mikrobiyotası yapısındaki ve işlevindeki değişiklikler yoluyla mı aracılık edildiği konusu hala gizemini korumaktadır. Bunun önemli noktalarından biri, pestisitlerin konak bariyer fonksiyonu üzerindeki etkileridir. Konak-mikrop etkileşimleri üzerindeki diğer dolaylı etkiler biri de, bozulmuş endokrin işlev yer almaktadır. organoklorlu pestisitlerin, endokrin bozucu kapasiteye sahip de bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Aguilera ve ark., 2020).

Bağırsak mikrobiyotası fizyolojiyi, mikrobiyal metabolitler üretimiyle bağırsak lümen hücrelerine sinyal göndererek bağırsak lümenini kontrol etmektedir (Ramírez-Perez ve ark., 2017; Wang ve Cerna Va, 2020). Yapılan araştırmalar, konak ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin bozulmasına (disbiyoz), kalıcı organik kirleticiler veya antibiyotiklerin yol açtığını bildirmiştir (Zhang ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2018). Oluşun bağırsak mikrobiyota disbiyozu, lipid metabolizmasındaki bozulmaların beraberinde karbonhidrat metabolizasyonunu da etkileyerek obeziteyle ilişkili tüm yolların değişmesine ve karaciğerde hasara yol açarak metabolik hastalıklara neden olmaktadır (Amanda ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalar, pestisitlerin (oksidatif stress yoluyla) bağırsak lümeni ni bozabileceğini, mikrobiyota fonksiyonlarını değiştirebileceğini ve böylece bağırsak geçirgenliğini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bağırsak bariyerinde ve mikrobiyotada oluşan bu denli disbiyozun, geri dönülmez olduğunu göstermektedir (Farhadi ve ark., 2003; Wang ve ark., 2020; Han ve ark., 2023).

Yapılan çalışmalarda, kolit ve irritabl bağırsak sendromu gibi çok sayıda hastalığın bağırsak mikrobiyotasının bozulmasıyla fizyolojik değişiklikler nedeniyle oluştuğu bildirilmiştir (Mathis ve Benoist, 2012; Kho ve Lal, 2018). Fungisitler (prothioconazole, difenoconazole, imazalil, azoxystrobin ve kresoxim-metil) üzerine yapılan çalışmalarda, bağırsak yapısal stabilitesinin bozulduğu ve fizyolojik fonksiyon bozuklukları ve mikrobiyota hasarı beraberinde çeşitli fizyolojik hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir (Jin ve ark., 2021; Meng ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2022; Meng ve ark., 2023). Bunun yanı sıra, fungusitler gibi bazı pestisitler, patojen mikroorganizmaların üremesini durdurucu etki yaratsa da, geniş çerçeveden bakıldığında bariyer bozulması ve probiyotik mikroorganizmaların da etkilenmesiyle, ortamda mikroorganizmalarda kromozomal değişikliğe yol açmaktadır (Ma ve ark., 2021).

Pestisitler, sucul organizmaların mikrobiyotasında kromozomal ve plazmid DNA'sını doğrudan etkileyerek değiştirebilmektedir. Sucul organizmaların sindirim sistemlerindeki bakterilerin kromozomal ve plazmid DNA'sı pestisitlere karşı bu yolla direnç geliştirmektedir. Pestisit toksisitesi çalışmaları, pestisitlerin bakterilerin DNA yapısını, genetik çeşitliliklerini ve uyum kabiliyetlerini değiştirerek mutasyonlara neden olabileceğini göstermiştir (John ve ark., 2020; Roy ve ark., 2022). Oluşan değişiklikler, bakteriyel gelişme ve çoğalma yeteneğiyle doğrudan ilişkili olan plazmid transferin de değişikliklere neden olabilmektedir (Tolan ve Ensari, 2006). Bu durum aynı zamanda, pestisitlerin; mikrobiyotanın değişmesini, plazmid taşıyan bakterilerin sayı ve çeşit olarak artış göstermesini ve bakteri popülasyonları arasındaki plazmid DNA'sının transfer hızının da değişeceği anlamına gelmektedir. Bu değişkenler göz önüne alındığında, transfer hızında ve kapasitesinde oluşan artış, sucul ekosistemde plazmid DNA'sında taşınan antibiyotik direnç genlerinin aktarılması, konjugasyon, pestisit ve ağır metallere karşı toleransın artması gibi adaptif özelliklerin tür içinde geçişini kolaylaştıracaktır (Tolan ve Ensari, 2006; Anjum ve ark., 2011). Pestisite maruz kalan organizmaların mikrobiyotalarında, plazmidlerinde direnç genleri taşıyan bakteri suşları adaptif davranış yeteneği kazanır ve mikoflorada üstünlük elde eder ve bu da seleksiyona bağlı hayatta kalma ve çoğalma üstünlüğüne neden olmaktadır. Çoğalma ile elde edilen üstünlük bakteriler arasında konjugasyonla oluşan yatay gen aktarımı yani direnç genlerinin bakteri popülasyonları arasında da aktarılmasını sağlayarak pestisit direncinin türler arasında da yayılmasını kolaylaştırmaktadır (John ve ark., 2020).

Son yıllarda, su ekosistemlerinde pestisitleri biyolojik olarak parçalama yeteneği tespit edilmiş bakteriler (*Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus thuringiensis*, *Achromobacter* spp., *Alcaligenes faecalis*, *Agrobacterium radiobacter* ve *Stenotrophomonas maltophilia*) tanımlanmıştır (Lopez ve ark., 2005; Wasi ve ark., 2013; Briceno ve ark., 2020).

Yadav ve arkadaşları (2015), *Staphylococcus* sp., *Micrococcus* sp., *Enterobacter* sp., *Bordetella* sp., *Pseudomonas* sp. ve *Klebsiella* sp.'yi Malathion ve Dichlorvos'u metabolize eden bakteriler olarak bildirmişlerdir. Pestisit metabolizasyonu işlevi, pestisit türüne ve canlının mikrobiyota çeşitliliğine ve fiziksel ve kimyasal ekolojik faktörlerine bağlı olarak değişmektedir (Huang ve ark., 2018).

Yin ve arkadaşları (2023), Klorantraniliprol ile muamele edilen *Carassius carassius*'un bağırsak mikrobiyotasını da değişikliklere yol açtığını bildirmiştir. Balık bağırsak bakterilerinden Proteobacteria'yı arttırmış ve kontrolle deneme grupları karşılaştırdığında pestisit uygulanan balıkların bağırsak mikrobiyal disbiyoz oranının arttığını tespit etmişlerdir. Oluşan disbiyoz nedeniyle, bağırsak mikrobiyotasındaki sayısal değişikliklerin, mikrobiyota ve bariyer faaliyetleriyle düzenlenen yağ ve protein metabolizmasının da etkilendiği belirtilmiştir.

Chang ve arkadaşları (2020), Triklorfon'a maruz kalan *Cyprinus carpio*'nun bağırsak probiyotik bakterinde azalmayla beraber sindirim faaliyetinde oluşan gerileme ve buna bağlı olarak balığın büyüme performansının olumsuz etkilendiğini bildirmişlerdir.

Sipermetrine maruz kalan sazan (*Ctenopharyngodon idella*) bağırsağında tespit edilen *Anaerococcus*, *Bacteroidetes*, *Fingoldia* ve *Peptoniphilus* türlerinin, normalde tatlı su balıklarında tanımlanmış türlerin yerine aldığını, ayrıca mikrobiyota içeriği ve miktarı, biyoçeşitlilik analizlerinde oransal değişiklik yarattığı görülmüştür (Zhao ve ark., 2023).

Pestisit maruziyeti, sucul organizmaların mikrobiyotasında geri dönüşü imkansız sonuçlar doğurabildiği gibi, ekolojik açıdan mikrobiyal toplulukların doğal dengesinin korunması ve oluşabilecek mikrobiyota tahribatı, birincil üreticilerden başlayarak besin döngüsünün en tepesindeki insana kadar geniş bir etki alanına sahip olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Kimyasal orjinli toksik ajanlar, hedef olan veya olmayan tüm sucul türlere nüfuz ederek, etki süresi ve konsantrasyon ve akümülyasyon hızına bağlı olarak az veya çok miktarda mutlaka ekolojik dengeyi bozmaktadır. Kirleticilerin sucul organizmalarda birikimi, besin zinciri yoluyla bir üst trofik basamaklara aktarılmasıyla oluşan etkiler, ekosistemde yer alan her bir tür için ciddiyetle yaklaşılması gereken en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır.

Sucul organizmalarından pestisitlerin besin zinciriyle aktarılmasının dışında, yeraltı sularına pestisitlerin geçerek içme sularına karışmaları halinde, en üst trofik basamak olan insan için de ciddi sağlık problemlerine neden olabilmektedir.

Pestisitlerin biyoakümülyasyon mekanizmasının anlaşılması ve ekosistemdeki yarattığı potansiyel toksisite hasarlarının önceden tespit edilip, eylem planlarının oluşturulması gerekmektedir. Toksikolojik açıdan risk yaratabilecek pestisit çeşitlerinin kullanımı kontrol altına alınıp, aşırı doza karşı denetlemeler yoğunlaştırılmalı ve yaptırımlar uygulanmalıdır. Gelecekte pestisit kirliliğine bağlı sorunlardan kaçınmak için yeraltı suyu ve yerüstü sulak alanlara yakın bölgelerde mevcut tarımsal faaliyetler ve pestisit içeren sanayi kaynaklı kirlilik durumunun önüne geçilmesi ve su kalitesi izleme çalışmalarının rutin olarak yapılması sağlanmalıdır. Gelişmiş ülkelerde uygulanmakta olan “pestisit haritası” yaygın şekilde ülkemiz tarımsal alanları için de çıkartılarak kullanılan pestisit türleri ve kullanılması gereken miktarları belirtilmemiştir. Tarımsal faaliyetler de zararlılarla mücadele yöntemleri araştırılıp, biyolojik mücadele yöntemleri ikame ettirilmelidir. Toksik etki yaratan zirai ilaçlar yerine, çevre dostu bitki kaynaklı (örneğin Asteracea ekstraktları) zararlı mücadelesinde kullanılabilir formülasyonların geliştirilmesi ve uygulanması teşvik edilmelidir.

Bunların yanısıra, pestisitlerin mikrobiyota metabolizması, plazmid konjugasyonu ve direci üzerine daha fazla ve derinlemesine moleküler araştırmalar yapılmalıdır. Moleküler değişikliklerin genetik çeşitliliği etkileyebileceği ve organizmada mutasyonlara neden olabileceği bilgisine dikkat edilmelidir. Bunun için, organizmaların bağırsak mikrobiyotası üzerinde zararlı etkiler yaratan pestisitler ve diğer toksik kirleticilerin ekosistemde yarabileceği karmaşık etkileşim anlaşılması için, daha fazla araştırma çalışması yapılarak ortaya çıkarılmalıdır. Pestisitlerin etkileşim mekanizmalarının değerlendirilmesi ve bu etkileşim sonucunda oluşabilecek karmaşık etkilerin değerlendirilmesi, kaynakların doğru kullanımı açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Aguilera, M., Gálvez-Ontiveros, Y., Rivas, A. 2020. Endobolome, a new concept for determining the influence of microbiota disrupting chemicals (MDC) in relation to specific endocrine pathogenesis. *Front Microbiol.*, 11:578007.
- Amanda, C.S., Omar, R.L., Riezu-Boj, J.I., Milagro, F.I., Alfredo, M.J. 2019. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications, *Adv. Nutr.* 10, S17eS30
- Anjum, R., Grohmann, E., Malik, A. 2011. Molecular characterization of conjugative plasmids in pesticide tolerant and multi-resistant bacterial isolates from contaminated alluvial soil. *Chemosphere* 84 (1), 175–181.
- Arisekar, U., Shakila, R.J., Jeyasekaran, G., Shalini, R., Rani, V. 2019. Accumulation of organochlorine and pyrethroid pesticide residues in fish, water, and sediments in the Thamirabarani river system of southern peninsular India. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 11: 100194.
- Arrieta, M-C. ve Finlay B. 2012. The commensal microbiota drives immune homeostasis. *Front Immunol.*;3:33.
- Banaee, M. 2013. “Physiological dysfunction in fish after insecticides exposure” IN-TECH-chapter 4..
- Barbieri, M.V., Postigo, C., Guillem-Argile, N., Monllor-Alcaraz, L.S., Lopez de Alda, M. 2019. Analysis of 52 pesticides in fresh fish muscle by quechers extraction followed by LC-MS/MS determination. *Science of The Total Environment* 653: 958–967.
- Briceno, G., Lamilla, C., Leiva, B., Levio, M., Donoso-Pinol, P., Schalchli, H., Gallardo, F., Diez, M.C. 2020. Pesticide-tolerant bacteria isolated from a biopurification system to remove commonly used pesticides to protect water resources. *PLoS One* 15 (6), e0234865.
- Buah-Kwofie, A., Humphries, M.S., Pillay, L. 2018. Bioaccumulation and risk assessment of organochlorine pesticides in fish from a global biodiversity hotspot: Simangaliso Wetland Park, South Africa. *Science of The Total Environment*, 621: 273–281.
- Chang, X., Wang, X., Feng, J., Su, X., Liang, J., Li, H., Zhang, J. 2020. Impact of chronic exposure to trichlorfon on intestinal barrier, oxidative stress, inflammatory response and intestinal microbiome in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Environ. Pollut.* 259, 113846.
- Chang, X., Wang, X., Feng, J., Su, Xi., Liang, J., Li, H., Zhang, J. 2020. Impact of chronic exposure to trichlorfon on intestinal barrier, oxidative stress, inflammatory response and intestinal microbiome in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Environmental Pollution*. Volume 259, 113846
- Chen, L., Collij, V., Jaeger, M., van den Munckhof, ICL, Vich Vila, A., Kurilshikov, A. 2020. Gut microbial co-abundance networks show specificity in inflammatory bowel disease and obesity. *Nat Commun.*;11:4018.

- Costa, C., Briguglio, G., Catanoso, R., Giambò, F., Polito, I., Teodoro, M., Fenga, C. 2020. New perspectives on cytokine pathways modulation by pesticide exposure. *Curr. Opin. Toxicol.*, 19, 99–104.
- Daisley, B.A., Trinder, M., McDowell, T.W., Welle, H., Dube, J.S., Ali, S.N., Leong, H.S., Sumarah, M.W., Reid, G. 2017. Neonicotinoid induced pathogen susceptibility is mitigated by *Lactobacillus plantarum* immune stimulation in a *Drosophila melanogaster* model. *Sci. Rep.*, 7, 2703.
- David, W.C., Richard, C., Steven, J., Gaydos, J.G., William, W.C. 2009. Aquaculture Environmental Toxicological, and Health tissues. *Int. J. Hyg. Environ Health*, 212, 369-377.
- Dimidi, E., Christodoulides, S., Scott, S.M. 2017. Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr.*, 8:484–94.
- FAO. 2016. The State of World Fisheries and Aquaculture (SOFIA): Contributing to food security and nutrition for all, Rome: Food and Agriculture Organization, 200.
- Farhadi, A., Banan, A., Fields, J., Keshavarzian, A. 2003. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18, 479–497.
- Foley, K.P., Zlitni, S., Denou, E., Duggan, B.M., Chan, R.W., Stearns, J.C., Schertzer, J.D. 2018. Long term but not short term exposure to obesity related microbiota promotes host insulin resistance. *Nat. Commun.*, 9, 4681.
- Gaaied, S., Oliveira, M., Le Bihanic, F., Cachot, J., Banni, M. 2019. Gene expression patterns and related enzymatic activities of detoxification and oxidative stress systems in zebrafish larvae exposed to the 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid herbicide. *Chemosphere* <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.125>.
- Gupta, A., Agarwal, R., Shukla, G.S. 1999. Functional impairment of blood-brain barrier following pesticide exposure during early development in rats. *Hum Exp Toxicol.*, 18:174–9.
- Han, H., He, N., Pan, E., Tan, X., Yang, Z., Li, X., Shi, D., Dong, J. 2023. Disruption of the intestinal barrier by avermectin in carp involves oxidative stress and apoptosis and leads to intestinal inflammation. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Volume 195, 105531.
- Hao, Y., Sun, Y., Li, M., Fang, X., Wang, Z., Zuo, J., Zhang, C., 2023. Adverse effects of polystyrene microplastics in the freshwater commercial fish, grass carp (*Ctenopharyngodon idella*): emphasis on physiological response and intestinal microbiome. *Sci. Total Environ.* 856 (2), 159270.
- Herrmann, K.M ve Weaver, L.M. 1999. The Shikimate pathway. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol.* 1999;50:473–503.
- Huang, J.N., Zhang, Y., Xu, L., He, K.X., Wen, B., Yang, P.W., Ding, J.Y., Li, J.Z., Ma, H. C., Gao, J.Z., Chen, Z.Z. 2022. Microplastics: a tissue-specific threat to micro-

- bial community and biomarkers of discus fish (*Symphysodon aequifasciatus*). J. Hazard. Mater. 424, 127751.
- Huang, Y., Xiao, L., Li, F., Xiao, M., Lin, D., Long, X., Wu, Z. 2018. Microbial degradation of pesticide residues and an emphasis on the degradation of cypermethrin and 3- phenoxy benzoic acid: a review. *Molecules* 23 (9), 2313.
- Jean, M.H. 1993. The presence, nature, and role of gut microflora in aquatic invertebrates: a synthesis. *Microb. Ecol.* 25, 195–231.
- Jin, C., Yuan, X., Wang, C., Fu, Z., Jin, Y. 2021. Maternal exposure to imazalil disrupts intestinal barrier and bile acids enterohepatic circulation tightly related IL-22 expression in F(0), F(1) and F(2) generations of mice. *J. Hazard. Mater.* 403, 123668.
- Jin, Y., Chen, R., Liu, W., Fu, Z. 2010. Effect of endocrine disrupting chemicals on the transcription of genes related to the innate immune system in the early developmental stage of zebrafish (*Danio rerio*). *Fish. Shellfish Immunol.*, 28, 854–861.
- Jin, Y., Wu, S., Zeng, Z., Fu, Z. 2017. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ. Pollut.*, 222, 1–9.
- John, E.M., Varghese, E.M., Shaik, J.M. 2020. Plasmid-mediated biodegradation of chlorpyrifos and analysis of its metabolic by-products. *Curr. Microbiol.* 77,3095-3103.
- Kapsi, M., Tsoutsis, C., Paschalidou, A., Albanis, T. 2019. Environmental monitoring and risk assessment of pesticide residues in surface waters of the Louros River (N.W. Greece). *Science of The Total Environment*, 650: 2188–2198.
- Karaismailoğlu, M.C. 2016. The evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of Pyriproxyfen insecticide on *Allium cepa* somatic chromosomes with mitotic activity, chromosome abnormality and micronucleus frequency. *Turkish Journal of Life Sciences* 1(2): 65–69.
- Kho, Z.Y. ve Lal, S.K. 2018. The human gut microbiome - a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 9, 1835.
- Koç, N.D., Kayhan, F.E., Sesal, C., Muslu, M.N. 2009. Dose dependent effects of endosulfan and malathion on adult Wistar albino rat ovaries. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 12(6): 498–501.
- Koç, N.D., Muslu, M.N., Kayhan, F.E., Çolak, S. 2009. Histopathological changes in ovaries of zebrafish (*Danio rerio*) following administration of deltamethrin. *Fresenius Environmental Bulletin* 18(10): 1872–1878.
- Liu, Z., Wang, Y., Zhu, Z., Yang, E., Feng, X., Fu, Z., Jin, Y. 2016. Atrazine and its main metabolites alter the locomotor activity of larval zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 148, 163–170
- Lopez, L., Pozo, C., Rodelas, B., Calvo, C., Juarez, B., Martinez-Toledo, M.V., Gonzalez Lopez, J. 2005. Identification of bacteria isolated from an oligotrophic lake with pesticide removal capacities. *Ecotoxicology*, 14, 299–312.

- Lushchak, V.I., Matviishyn, T.M., Husak, V.V., Storey, J.M. Storey, K.B. 2018. Pesticide toxicity: a mechanistic approach. *EXCLI J.*, 17:1101–36.
- Wang, M. ve Cerna Va, T. 2020. Overhauling the assessment of agrochemical-driven interferences with microbial communities for improved global ecosystem integrity, *Environ. Sci. Ecotechnol.* 4, 100061, <https://doi.org/10.1016/j.e-se.2020.100061>
- Ma, Y.N., Huang, A.N., Cao, S.Q., Sun, F.F., Wang, L.H., Guo, H.Y., Ji, R., 2016. Effects of nanoplastics and microplastics on toxicity, bioaccumulation, and environmental fate of phenanthrene in fresh water. *Environ. Pollut.* 219, 166–173.
- Madej, K., Kalenik, T.K., Piekoszewski, W. 2018. Sample preparation and determination of pesticides in fat-containing foods. *Food Chemistry*, 269: 527–541.
- Mathis, D. ve Benoist, C. 2012. The influence of the microbiota on type-1 diabetes: on the threshold of leap forward in our understanding. *Immunol. Rev.* 245,239–249.
- Meng, Z., Huang, S., Sun, W., Yan, S., Chen, X., Diao, J., Zhou, Z., Zhu, W. 2021. A typical fungicide and its main metabolite promote liver damage in mice through impacting gut microbiota and intestinal barrier function. *J. Agric. Food Chem.* 69, 13436–13447.
- Meng, Z., Yan, Z., Sun, W., Bao, X., Feng, W., Gu, Y., Tian, S., Wang, J., Chen, X., Zhu, W., 2023. Azoxystrobin disrupts colonic barrier function in mice via metabolic disorders mediated by gut microbiota. *J. Agric. Food Chem.* 71, 789–801.
- Mushegian, A.A., Walser, J.C., Sullam, K.E., Ebert, D. 2018. The microbiota of diapause: how host-microbe associations are formed after dormancy in an aquatic crustacean. *J. Anim. Ecol.* 87, 400–413. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.12709>.
- Naggar, Y.A., Singavarapu, B., Paxton, R.J., Wubet, T. 2022. Bees under interactive stressors: the novel insecticides flupyradifurone and sulfoxaflor along with the fungicide azoxystrobin disrupt the gut microbiota of honey bees and increase opportunistic bacterial pathogens. *Sci Total Environ.*, 849:157941
- Ramírez-Perez, O., Cruz-Ramon, V., Chinchilla-Lopez, P., Mendez-Sanchez, N. 2017. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism, *Ann. Hepatol.* 16. S21eS26, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5672>.
- Peshin, R., Kranthi, K.R., Sharma, R. 2014. Pesticide use and experiences with integrated pest management programs and bt cotton in India. In *Integrated Pest Management: Experiences with Implementation, Global Overview, Volume 4*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 270–306. ISBN 9789400778023.
- Ramakrishnan, B., Venkateswarlu, K., Sethunathan, N., Megharaj, M. 2019. Local applications but global implications: Can pesticides drive microorganisms to develop antimicrobial resistance? *Sci Total Environ.*, 654:177–89.
- Roy, T., Bandopadhyay, A., Paul, C., Majumdar, S., Das, N. 2022. Role of plasmid in pesticide degradation and metal tolerance in two plant growth-promoting rhizobacteria *Bacillus cereus* (NCIM 5557) and *Bacillus safensis* (NCIM 5558).

Curr. Microbiol. 79 (4), 106.

- Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S. 2010. Tarım ilaçları kullanımını ve riskleri. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26(2):154–169.
- Tolan, V. ve Ensari, Y. 2006. Effect of endosulfan on growth, alpha amylase activity and plasmids amplification in *Bacillus subtilis*. Indian J. Biochem. Biophys. 43 (2), 123-126.
- Tropini, C., Moss, E.L., Merrill, B.D., Ng, K.M., Higginbottom, S.K., Casavant, E.P., Gu-tierrez Gonzalez, C., Fremin, B., Bouley, D. M., Elias, J.E., Bhatt, A. S., Huang, K. C., Sonnenburg, J. L. 2018. Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota. Cell., 173:1742–54.e17
- Wang, Y., Gao, X., Li, L., Wang, M., Shui, J., Xu, M. 2020. High-capacity K-storage operational to -40°C by using RGO as a model anode material. Nano Energy, Volume 67, 104248
- Wasi, S., Tabrez, S., Ahmad, M. 2013. Use of *Pseudomonas* spp. for the bioremediation of environmental pollutants: a review. Environ. Monit. Assess. 185, 8147–8155.
- Yadav, S., Verma, S.K., Chaudhary, H.S. 2015. Isolation and characterization of organophosphate pesticides degrading bacteria from contaminated agricultural soil. Aust. J. Biol. Sci. 15 (3), 113–125.
- Yin, H., Huang, Y., Yan, G., Huang, Q., Wang, Y., Liu, H., Huang, Z., Hong, Y., 2023. Effects of chlorantraniliprole-based pesticide on transcriptional response and gut microbiota of the crucian carp. *Carassius carassius*. Ecotoxicol. Environ. Saf. 263, 115292.
- Zhang, H., Yang, G., Bao, Z., Jin, Y., Wang, J., Chen, J., Qian, M., 2022. Stereoselective effects of fungicide difenoconazole and its four stereoisomers on gut barrier, microbiota, and glucolipid metabolism in male mice. Sci. Total Environ. 805, 150454.
- Zhang, L., Nichols, R.G., Correll, J., Murray, I.A., Tanaka, N., Smith, P.B., Hubbard, T.D., Sebastian, A., Albert, I., Hatzakis, E., Gonzalez, F.J., Perdew, G.H., Patterson, A.D. 2015. Persistent organic pollutants modify gut microbiota and host metabolic homeostasis in mice through aryl hydrocarbon receptor activation, Environ. Health Perspect. 123 (7), 679e688, <https://doi.org/10.1289/ehp.1409055>.
- Zhang, X., Jin, Z., Shen, M., Chang, Z., Yu, G., Wang, L., Xia, X. 2022. Accumulation of polyethylene microplastics induces oxidative stress, microbiome dysbiosis and immunoregulation in crayfish. Fish Shellfish Immunol. 125, 276–284.
- Zhao, H., Zhang, Y., Hou, L., Lu, H., Zhang, Y., Xing, M. 2023. Effects of environmentally relevant cypermethrin and sulfamethoxazole on intestinal health, microbiome, and liver metabolism in grass carp. Aquat. Toxicol. 265, 106760.
- Zhou, L., Limbu, S.M., Shen, M., Zhai, W., Qiao, F., He, A., Du, Z., Zhang, M. 2018. Environmental concentrations of antibiotics impair zebrafish gut health, Environ. Pollut. 235, 245e254, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.073>