

**TC
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOKSİYA VE OBEZİTE OLGUSUNDA BAZI ANJİOGENİK
FAKTÖRLERİN SIÇAN DOKULARINDA ARAŞTIRILMASI**

MERAL DAĞ

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

MALATYA

ARALIK 2017

**TC
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOKSİYA VE OBEZİTE OLGUSUNDA BAZI ANJİOGENİK
FAKTÖRLERİN SIÇAN DOKULARINDA ARAŞTIRILMASI**

MERAL DAĞ

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

MALATYA

ARALIK 2017

**Tezin Başlığı: Hipoksiya ve Obezite Olgusunda Bazı Anjiogenik Faktörlerin
Sıçan Dokularında Araştırılması**

Tezi Hazırlayan: **MERAL DAĞ**

Sınav Tarihi: 01.12.2017

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Biyoloji Anabilim Dalında
(Moleküler Biyoloji) Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ.....

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Dilek ASMA.....

İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Hüseyin KAHRAMAN.....

İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Nuran CIKCIKOĞLU YILDIRIM.....

Munzur Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM.....

Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Doktora Tezi olarak sunduğum “**Hipoksiya ve Obezite Olgusunda Bazı Anjiogenik Faktörlerin Sıçan Dokularında Araştırılması**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

MERAL DAĞ

ÖZET

Doktora Tezi

HİPOKSİYA VE OBEZİTE OLGUSUNDA BAZI ANJİOGENİK FAKTÖRLERİN SIÇAN DOKULARINDA ARAŞTIRILMASI

Meral DAĞ

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

79+X Sayfa

2017

Danışman: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Günümüzdeki insanların en büyük sağlıkla ilgili problemlerden birisi de şişmanlıktır. Yerküre üzerindeki artış hızına bağlı olarak beraberinde getirdiği hastalık riskleri sebebiyle güncelliği devam etmekte olan bir konudur. Anjiogenez, mevcut damarların dallanmasıyla yeni damarların oluşumudur. Hipoksiya ya da yetersiz oksijenlenme hücrelerin nekrozisine ve apoptoza yol açar. Hipoksiya, obezite ile ilgili hastalıkların başında gelmektedir. Hipoksiyanın önlenmesinde anjiogenez devreye girerek yeni damar oluşumu sağlanır. Fizyolojik olarak yeni damar yapımı normal şartlarda ve patolojik durumlarda, meydana gelir. Bu çalışmada hipoksiya ve obeziteye bağlı olarak bazı anjiogenik faktörler sıçan dokularında araştırılmıştır. Çalışmada 5 aylık Sprague Dawley erkek sıçanları kullanılmıştır. Sıçanlar; Normal beslenme/Normal oksijen (NB/NO), Normal beslenme/Düşük oksijen (NB/DO), Yüksek Kalorili beslenme/Normal oksijen (YKB/NO) ve Yüksek Kalorili beslenme/Düşük oksijen (YKB/DO) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Obez gruplarındaki sıçanlarda istenen % 20-25 ağırlık artışı sağlandıktan sonra karaciğer, akciğer, beyaz yağ doku (BYD), kahverengi yağ doku (KYD) ve kan (plazma) dokuları alınmıştır. Alınan dokularda, Adrenomedullin (ADM) Hipoksik İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Yapılan çalışmada, BYD'de ADM, HIF1- α ve MMP-II'de, KYD'de ise ADM ve MMP-II miktarlarında önemli artış olduğu görülmüştür. Karaciğer ve akciğerde dokularında ise HIF1- α 'nın miktarında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Plazmada ise ADM, HIF1- α ve MMP-II miktarlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Hipoksiya, Obezite, Yüksek Kalorili Beslenme, HIF1- α , MMP-II, ADM ve Anjiogenez.

ABSTRACT

PhD Thesis

INVESTIGATION OF SOME ANGIOGENIC FACTORS IN RAT TISSUES FOR HYPOXIA AND OBESITY

Meral DAĞ

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

79+X Sayfa

2017

Supervisor: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Obesity, which has become one of the most important health problems of people in today's world, is an ongoing issue due to the risk of illness due to the rate of increase in the world. Angiogenesis is the formation of new vessels by branching of existing vessels. Hypoxia or inadequate oxygenation leads to necrosis of cells and apoptosis. Hypoxia is the leading cause of obesity-related illnesses. In the prevention of hypoxia, angiogenesis is activated and new vessel formation is occurred. Physiologically, new vessel formation occurs under normal conditions and in pathological conditions. In this study, some angiogenic factors related to hypoxia and obesity were investigated in rat tissues. Five-month Sprague Dawley male rats were used in the study. Rats are distributed into four groups: normal feeding / normal oxygen (NF/NO), normal feeding/low oxygen (NB/LO), high calorie feeding/normal oxygen (HFC/NO) and high calorie feeding/low oxygen (HCF/LO). Liver, lung, white Adipoze tissue (WAT), brown Adipoze tissue (BAT) and blood (plasma) tissues were taken after the desired 20-25% weight gain in rats. Adrenomedullin (ADM), Hypoxic Inductorable Factor 1- α (HIF1- α) and Matrix Metalloproteinase-II (MMP-II) were measured by ELISA in all tissues. In the study, significant increases were observed in ADM, HIF1- α and MMP-II in WAT and ADM and MMP-II in BAT. In liver and lung tissues, the amount of HIF1- α was found to increase important. In the plasma, there was no significant increase in ADM, HIF1- α and MMP-II amounts.

KEYWORDS: Hypoxia, Obesity, High Calorie Diet, HIF1- α , MMP-II, ADM and Angiogenesis.

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde doktora yapma olanağını sağlayan, tüm çalışmalarımın her aşamasında yol gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini, bilgi, deneyim ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ'ye,

Çalışmanın yürütülmesinde proje desteğinden dolayı İnönü Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (proje no:2015/86),

Çalışmamda bilgilerine başvurduğum; ‘‘Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ, Yrd.Doç.Dr. İbrahim YILDIRIM, Yrd.Doç.Dr. Suat TEKİN’’e ve çalışmamda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım; Dr. Fatma ÖZYALIN'a Ayşe Asiye CULUM, Gamze KARAKUŐ, Onur ÖZKAYA, Gül BüŐra KAYA'ya,

Tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen değerli aileme, dostlarıma, arkadaşlarıma, manevi olarak yanımda ve hayatımda olan tüm güzel düşünen ve güzel gören sevdiklerime, katkılarından ve yanımda oldukları için çok...

TeŐekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Hipoksiya (Anoksiya).....	3
1.1.1. Hipoksiya'nın adipoz doku anjiogenez'indeki rolü.....	4
1.1.2. Hipoksik indüklenebilir faktörler (HIF-1, HIF-2).....	4
1.2. Obezite Tanım ve Sınıflama.....	6
1.2.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özellikleri.....	7
1.2.2. Obezite prevalansı.....	7
1.2.3. Obezitede fizyolojik / biyokimyasal yaklaşım.....	8
1.2.4. Obezite ve genetik.....	9
1.2.5. Obezite ve fiziksel aktivite.....	9
1.2.6. Obeziteden korunma.....	10
1.2.7. Obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ) (= beden kitle indeksi (BKİ)).....	10
1.2.8. Obezitenin komplikasyonları.....	11
1.2.9. Obezite ve endokrin bozukluklar.....	12
1.2.10. Obezite ve kanser riski.....	14
1.2.11. Obezite ve oksidatif stres.....	14
1.3. Anjiogenez Nedir ?.....	15
1.3.1. Anjiogenezin temel moleküler mekanizmaları.....	16
1.3.1.1. Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması.....	17
1.3.1.2. Kapiller oluşumu ve damar olgunlaşması.....	18
1.3.2. Anjiogenez ve genetik.....	21

1.4. Adrenomedullin (ADM).....	22
1.4.1. Adrenomedullinin yapısı ve sentezi.....	22
1.5. Matriks Metaloproteinaz (MMP)	24
1.5.1. Matriks metaloproteinaz ailesi.....	24
1.5.2. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin fizyolojik işlevleri.....	26
1.5.3. Metalloproteinazlar ve angiogenesis.....	26
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışmada Kullanılan Sıçanlar.....	34
3.1.1. Standart sıçan yem içeriği.....	35
3.1.2. Yüksek yağ içerikli sıçan yemi.....	35
3.1.3. Çalışma düzeneğinin hazırlanması ve grupların oluşturulması.....	35
3.2. Dokuların Alınması.....	39
3.2.1. Karaciğer, akciğer, kahverengi yağ doku, beyaz yağ doku, kan (plazma) dokunun toplanması ve homojenizasyonu.....	39
3.3. Adrenomedullin (ADM) Ölçümü.....	40
3.4. Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) Ölçümü.....	40
3.5. Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Ölçümü.....	40
3.6. İstatiksel Yöntem.....	40
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	41
4.1. Karaciğer Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	44
4.2. Akciğer Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	46
4.3. Beyaz Yağ Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	47

4.4. Kahverengi Yağ Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	48
4.5. Kan (Plazma) Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
6. KAYNAKLAR.....	56
7. ÖZ GEÇMİŞ.....	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. HIF1- α ve HIF1- β 'nin şematik yapısı.....	5
Şekil 1.2. HIF1- α aktivitesinin özeti	6
Şekil 1.3. Anjiogenezin basamakları.....	17
Şekil 1.4. Normal doku onarımı ve tümörlerde anjiogenezi uyaran ortak yollar.....	19
Şekil 1.5. İnsan adrenomedüllinin şematik gösterimi.....	23
Şekil 1.6. Adrenomedullin'in sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri.....	23
Şekil 3.1. a) Standart sıçan yemi b) Yüksek yağ içerikli sıçan yemi	35
Şekil 3.2. Sıçanlar için hazırlanan düşük oksijen basıncı içeren düzenek ve Kabin.....	36
Şekil 3.3. Sıçanlardan doku alınması sırasında gözlenen değişimler.....	37
Şekil 3.4. Normal ve hipoksiyaya maruz bırakılan sıçan görüntülerinin karşılaştırması.....	38
Şekil 4.1. Adrenomedullin (ADM) miktarları.....	41
Şekil 4.2. Hipoksiya indüklenebilir faktör1- α (HIF1- α) miktarları.....	42
Şekil 4.3. Matriks metaloproteinaz-II (MMP-II) miktarları.....	43
Şekil 4.4. Karaciğer dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.5. Akciğer dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında Karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.6. Beyaz yağ dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.7. Kahverengi yağ dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması.....	49
Şekil 4.8. Plazma dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Obeziteye eşlik eden hastalıklar, obezitenin yol açtığı bazı sağlık sorunları ve obezitenin Komplikasyonları.....	12
Çizelge 1.2. Anjiogenik faktörler ile anjiogenezi önleyici faktörler.....	18
Çizelge 1.3. MMP'lerin etkilediği substratlar.....	25
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan sıçan grupları, sayıları ve beslenme içerikleri.....	34
Çizelge 4.1. Sıçan dokularında adrenomedullin (ADM) miktarları (ng/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir. Sonuçlar Ort±SH olarak verilmiştir.....	41
Çizelge 4.2. Sıçan dokularında hipoksiya indüklenbilir faktör1- α (HIF1- α) miktarları (pg/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak farklıdır. Sonuçlar Ort±SH olarak verilmiştir.....	42
Çizelge 4.3. Sıçan dokularında Matriks metaloproteinaz-II (MMP-II) miktarları (ng/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak farklıdır. Sonuçlar Ort±SH olarak verilmiştir.....	43
Çizelge 4.4. Karaciğer dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması.....	45
Çizelge 4.5. Akciğer dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması.....	47
Çizelge 4.6. Beyaz yağ dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.7. Kahverengi yağ dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması.....	49
Çizelge 4.8. Plazma dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADM	Adrenomedullin
BYD	Beyaz Yağ Doku
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
DLCO	Azot yıkama ile akciğer hacmi ölçümü ve karbon monoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DO	Düşük Oksijenli Soluma
ECM	Ekstraselüler Matriks
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HDL	Yüksek-Yoğunluklu Lipoprotein
HIF	Hipoksiya indüklenebilir faktör
HIF1- α	Hipoksiya indüklenebilir faktör1- α
HIF1- β	Hipoksiya indüklenebilir faktör1- β
KYD	Kahverengi Yağ Doku
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Düşük-Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Lateral Hipotalamus
MMP	Metalloproteinaz
MMP-II	Matriks metalloproteinaz-II
MT-MMP	Membran Tip Matriks Metalloproteinaz
NB	Normal Beslenme
NO	Normal Oksijen Soluma
NPY	Nöropeptit-Y
OA	Osteoartrit
Plazma	Kan Doku
PPAR γ	Peroksisome Proliferator-Activated Reseptor γ
T3	Triiodotrionin
TGF- β	Transforming Growth Factor-Beta
TIMP-1	Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü-1

TIMP-2	Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü-2
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
UCP-1	Termojenik ayırıcı protein1 (Uncoupling Protein)
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VMH	Ventromediyal Hipotalamus
YKB	Yüksek Kalorili Beslenme

1. GİRİŞ

Hipoksiya arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden daha az olması durumudur. Hipoksiya organizmalar için hayatsal risk faktörü olup oksijenin azalması biyokimyasal reaksiyonları engeller [1].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi “yağ dokusunda ve diğer organlarda sağlığı normal olmayan bir şekilde kötü yönde etkileyen veya büyük oranda yağ toplanması” olarak tanımlamıştır [2]. Günümüzdeki insanların çok ciddi sağlık problemlerinden birisi haline gelen şişmanlık, yeryüzünde hızlı görülme sıklığının artışına bağlı olarak birlikte getirdiği hastalık riskleri sebebiyle güncelliği devam eden bir meseledir. Dünya üzerinde var olan bütün ülkelerde şişmanlık hem kişilerde hem de yaşayan topluluklar üzerinde önemli oranda yarattığı olumsuz sağlık sorunları, sosyal ve ekonomik etkilere sahiptir [3]. Şişmanlık sebep olduğu hastalıklar nedeniyle yaşam süresini ve yaşam kalitesini azalmaktadır [4]. Obezite, batı nüfusunun % 20’sinden fazlasını etkileyen ve birinci derecede giderek artan önemli bir sağlık yükünü temsil etmektedir. Obezite, tip-2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç, karaciğer yağlanması, demans, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini önemli derecede artırır. Böylece, DSÖ’nün beklentilerine göre 2020’de ateroskleroz, diyabet ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalık ve/veya hastalıkların bir sonucu olarak ortalama yaşam süresinin düşeceği tahmin edilmektedir [5-7].

Obezitenin gelişmesi adipoz doku yapısının önemli değişimi ile bağlantılıdır. Adipoz dokusunun plastisitesi onun olağanüstü genişleyebilme yeteneği veya yetişkinin ömrü boyunca büyüklüğünün azaltılmasını yansıtır. Adipoz dokusunun genişlemesi damar gelişimi ile bağlantılıdır [8]. Son yıllarda, obezite araştırmaları neticesinde, adipoz dokunun 600’den fazla biyoaktif faktörleri salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunun keşfedilmesine yol açmıştır [9,10]. Bu faktörler arasında, adipokinler, iştah ve tokluk kontrolü, yağ dağılımı, insülin duyarlılığı, insülin salınımı, enerji harcaması, yangı, kan basıncı, hemostaz ve endotel fonksiyonunun düzenlenmesi gibi önemli rol oynamaktadır [11-13]. Adipoz dokunun işlevsel bozukluğu obezitenin birincil derece kusurlarındandır.

Bozulmuş adipoz doku işlevi, aterojenik adipokin yapısı ve proinflamatuvar sekresyonu ile karakterizedir. Bozulmuş adipoz doku işlevi aynı zamanda genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin etkileşiminden de kaynaklanır. Adipoz doku içindeki yangılı süreçler ve bozulmuş adipoz dokudaki mitokondriyal fonksiyon, baskılanmış adipoz doku, hipoksiya, ektopik yağ birikimi ve adipozit hipertrofinine yol açar [5].

Anjiogenez, mevcut damarların dallanmasıdır. Fizyolojik olarak yeni damar yapımı, yaraların iyileştirilmesi, embriyo gelişimi, menstrüel döngü ve hamilelikte gerçekleşirken, normal olmayan damarlanma başta kanser olmak üzere kollajen doku rahatsızlıkları, retinopatiler ve sedef hastalığı gibi rahatsızlıkların oluşmasına neden olur [14]. Bir damarlanma faktörü olarak da kabul edilen adrenomedullin (ADM), çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan çok fonksiyonlu düzenleyici bir peptittir. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve lipopolisakarit gibi yangı sitokinleri, adipozitelde ADM'in sentezi için güçlü birer uyarıcıdır. Ayrıca, artan obezitede adipoz dokuda ADM sentezi ve ADM plazma konsantrasyonunun obez kişilerde arttığı görülmüştür. Adipoz dokudan salgılanan ADM'in olası fizyolojik rolü, antioksidan ve güçlü vazodilatör etkileri yolu ile obezite ile karakterize olan metabolik sendrom, tip-2 diyabetik ve hipertansiyonu önlemeye yönelik olabilir. Bu veriler ADM'in adipokin ailesinin bir üyesi olduğuna işaret etmektedir. Adipoz dokuda ADM sentezinin obez bireylerde, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde ADM'in olası rolünün olduğu bildirilmiştir [15]. ADM'nin, epididimal [16] gibi insan adipoz doku, deri altı [16-20], mesenterial [18] ve omental [18,20,21] adipoz dokuda sentezlendiği tespit edilmiştir [22].

Hipoksiya indüklenebilir transkripsiyon faktörleri (HIF), düşük oksijen ya da hipoksik bir ortamda hücrel metabolizma, anjiogenez, proliferasyon ve göçünü düzenleyen çeşitli yolları etkinleştirir. HIF'ler de dahil olmak üzere, mitokondriyal işlev bozukluğu, reaktif oksijen türleri, stres ve viral enfeksiyon, oksijene bağımlı ve bağımsız sinyaller tarafından düzenlenir [23-26]. α ve β alt birimini içeren heterodimer şeklinde HIF transkripsiyon faktörleri (HIF-1, HIF-2 ve HIF-3) bulunmaktadır. α alt-birimi, oksijen ile tetiklenen proteolitik yıkım yolu ile kontrol edilmesine karşın, β alt-birimi yapısal olarak korunur [27,28]. HIF'lerin çeşitli karaciğer hastalıklarının patogenezinde de rol oynadığı bildirilmiştir [23].

Metalloproteinazlar (MMP'ler, Matriksinler), Ekstraselüler matriks (ECM) metabolizmasında yer alan çinko içermesinin yanısıra kollajen, jelatin, fibronektin ve laminin gibi diğer proteinlerin yıkılmasında görevli endopeptidazlardır. MMP ailesi hali hazırda, biraz farklı işlevleriyle 28 enzim içerir. Bu enzimler, kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler ve zara bağlı MMP'ler olarak adlandırılır ve kısmen ya yapılarına ya da tercih ettikleri substratlara göre gruplar halinde sınıflandırılırlar [29,30]. Bu enzimlerin aktivitesi, doku inhibitörleri aracılığıyla düzenlenir. Araştırmaların büyük bir kısmı, obezitede MMP'ler ile yapılan model çalışmalarda bildirilmiştir [30]. MMP'ler kanser oluşumu ile ilişkili proteinazların en bilinen üyelerini temsil etmektedir. ECM hacmi ve kanser hücresi göçü işlevlerine ek olarak, MMP'leri, hücre büyümesi, iltihap ya da, anjiogenezin kontrol edilmesi ve hatta proteolitik olmayan yıkım tarzında çalışabilir sinyal yollarını düzenlediği rapor edilmiştir [31].

1.1. Hipoksiya (Anoksiya)

Anoksiya, organizmada oksijen ihtiyacı ile ortaya çıkan durumu açıklamak için kullanılan bir deyimdir. Hipoksiya arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden daha az olması durumudur [1].

Normal fizyolojik durumlar altında beyinin enerji dengesi; oksidatif fosforilasyon ve adenosin 5'-trifosfatın (ATP) üretimi ile sağlanır. Hipoksiyaya ilk gelen metabolik cevap oksijensiz solunumdur. Bu olayın gerçekleşmesi β -adrenerjik mekanizmalara bağlıdır [32].

İnspirasyondaki oksijenin eksikliği, kas hastalıklarına bağlı olarak solunum faaliyetinin sekteye uğraması ve akciğerlere alınan havanın yeterli olmaması, hava yolu direncinin düşmesine bağlı olarak solunumla ilgili sorunlar oluşurken, difüzyon hacminin düşmesi, anemi, dolaşım yetersizlikleri, zehirlenmeler de hipoksiyaya yol açabilir [33].

1.1.1. Hipoksiya'nın adipoz doku anjiogenez'indeki rolü

Adipoz doku anjiogenezinde hipoksiyanın olası rolü ile bağlantılı olduğu bulgular bildirilmiştir. Kemirgenlerde adipoz dokuda yüksek yağlı diyet ile meydana gelen obeziteye tepki olarak hipoksiya meydana gelir [34-36].

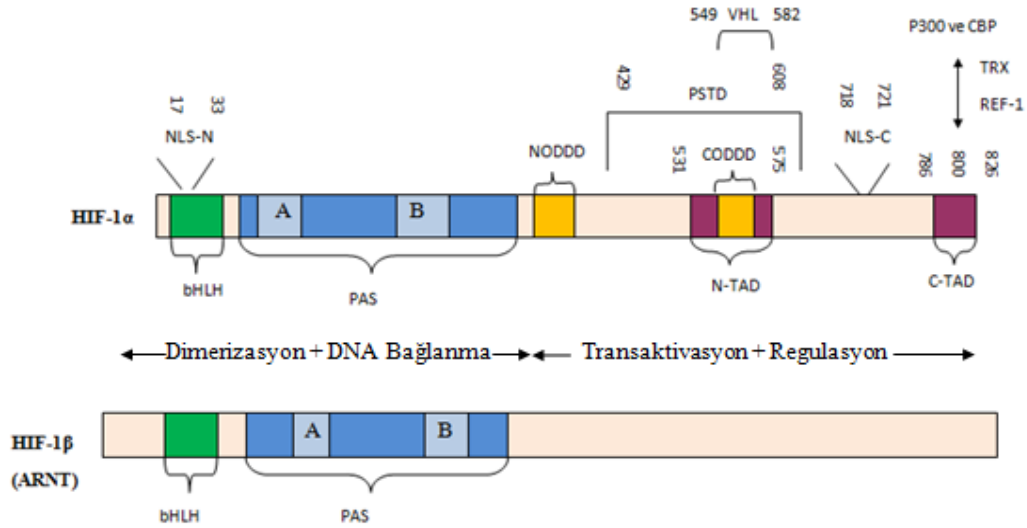
HIF1- α kahverengi adipoz dokunun bakımı ve büyümesi için gerekli olabilir. HIF1- α 'ın baskın negatif formunun sentezlenmesi enerji tüketimini ve termogenezi bozar [36,37].

1.1.2. Hipoksik indüklenebilir faktörler (HIF-1, HIF-2)

Ökaryotik organizmaların çoğunda aerobik metabolizmalar için oksijen, büyük ölçüde gereklidir. Oksijen, mitokondrial oksidatif fosforilasyondan sonra kalan ve atık yan ürünler olan zararlı elektron ve hidrojen iyonlarını yok etme işlevini görür. Bununla birlikte oksijen dağılımı kalp-damar, akciğer ve kan hastalıklarında bozulur ve bu durumda enerji metabolizması önemli derecede hasar görür. Bu nedenle organizmalar, hücrelerin oksijenin tükendiği koşullarda işlevlerini sürdürebilmeleri için mekanizmalar geliştirmiştir. Hücreye glukoz girişi ve hücrenin hayatını sürdürmesi veya ölümü ile ilgili stres proteinlerinin oluşmasını arttıran oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolizise kadar enerji metabolizma değişikliklerini içerir. Hipoksik uyumda gerekli olan proteinin düzenlenmesi, HIF1- α transkripsiyonel indüksiyonu içeren gen seviyesinde düzenlenmeler yapılmaktadır. HIF1- α 'nın birçok kanser türünde, kanser oluşumunda güçlü bir faktör olduğu bildirilmiştir [38-40].

İnsanlardaki tümörlerde yüksek seviyede bulunan HIF1- α 'nın oksijensiz solunum metabolizması, anjiogenez, hücrelerin devamlılığına ve ilaca dirençte etkili olan genleri düzenleyerek kanser oluşumunda role sahip olduğu ifade edilmektedir [38,39].

HIF-1 damar oluşmasında önemli görev yapar ve iki heterodimer alt üniteye sahiptir. Bunlar; HIF1- α ve HIF1- β 'dir (Şekil 1.1.). HIF1- α oksijen ile düzenlenen alt ünite dir ve HIF1 işlevini düzenler. Hipoksiyada HIF1- α 'ın transkripsiyon seviyesi hızla artarak HIF1- α yüksek düzeyde ifade edilir. Gen ifadesi ile belirlenen HIF'ın asıl işlevi; katı kanserde, kanser damarlanması, kanserin ilerlemesinde etkili olduğu bildirilmiştir [41].

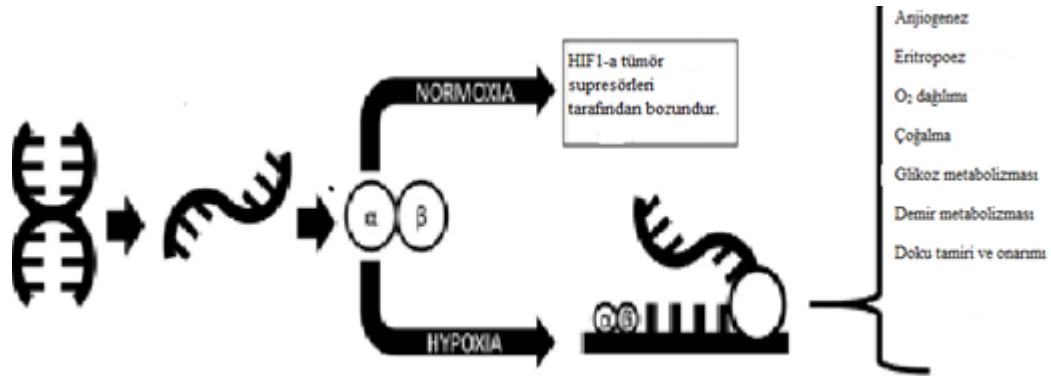


Şekil 1.1. HIF1- α ve HIF1- β genlerinin şematik yapısı [42].

Hipoksiyaya yanıt olarak HIF1- α ve HIF2- α , HIF1- β 'ya bağlanır ve damar oluşumunu sağlayan genlerde dahil olmak üzere hipoksiyaya bağlı stresi azaltan genlerin ifadesini artırırlar [43].

HIF-1 ve HIF-2, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) transkripsiyonunu uyarırlar. Oksijen dengesindeki değişiklik ve anormal HIF fonksiyonu, kalp, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pre-eklampsi ve birçok kanser türünün patogeneğinde rol oynar [43]. Kanserlerin pekçoğunda genellikle hipoksiya gelişmesinin nedeni kanser hücrelerinin yayılma oranı damar oluşum oranını geçmesi ve böylece anormal damar oluşmasıyla kan desteğinin tehlikeye düşmesi olduğu bildirilmiştir [38].

Tümör hipoksisi, tümörün çapı yalnızca birkaç milimetreye ulaştığında yani tümör gelişiminin başlarında olduğu kabul edilmektedir. HIF1- α hipoksiya sonucu hücre içine alındığından HIF1- α proteini hipoksik bölgeler içeren önemli kanserlerde büyük oranda bulunmaktadır. Ayrıca, HIF1- α 'nın ifade edilmesi oksijen düzeyinden bağımsız şekilde onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki genetik değişimlerle artabilir [44,45].



Şekil 1.2. HIF1- α aktivitesinin özeti. Bu şekil HIF1- α 'nın ifadesini, bozulmasını ve işlevini gösterir. HIF1- α , hücrenin ömrü boyunca sürekli olarak kopyalanır ve transkribe edilir [46]. Normal oksijen koşullarında, tümör önleme mekanizmaları sonucu proteinin HIF1- α alt birimi parçalanır da, hipoksik koşullarda bu mekanizmalar devre dışı bırakılır ve protein görevine devam eder [47]. Bu durumda, HIF1- α , çoğunlukla oksijen taşınımı, metabolizma ve proliferasyon ile ilgili olan hipoksiya ile uyarılabilir genleri aktive eder [48].

1.2. Obezite Tanım ve Sınıflama

Şişmanlık vücutta çok miktarda yağın birikmesi ile karakterize, fiziksel ve ruhsal problemlere sebep olan bir enerji metabolizması bozukluğudur. Şişmanlık, kalori alımıyla kullanımı arasındaki eşitsizlik neticesinde meydana gelen multifaktöriyel bir olgudur [49]. DSÖ, vücut kompozisyonunda insan sağlığını kötü yönde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışıyla şişmanlık olarak adlandırmaktadır [2,50]. Vücuttaki yağ miktarı, genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ile gösterilir ve

vücut ağırlığının boyun karesine bölümü $[(\text{kg})/(\text{m}^2)]$ ile hesaplanır [51]. Obez vakaların büyük çoğunluğunda patolojik bir durum bulunmaz. Bunlar; basit obezite veya eksojen obezite olarak isimlendirilir. Obezite, alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki dengenin alınan kalori yönünde bozulmasıdır [52].

1.2.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özellikleri

Vücutta yağ birikme işlevi intrauterin evrede başlar. İntrauterin evrenin ikinci yarısından sonra adipositlerde hücre sayı ve boyutunda artış nedeniyle yağ doku miktarı artar. Doğumdaki vücut ağırlığının 1/6'sını yağ dokusu oluşturur. Yağ miktarı süt çocuğu evresinde artarken, 5-6 yaş arasında azalmasıyla vücut ağırlığı % 12,5 ile % 15,3 oranına kadar iner [52]. Sonrasında ise vücut yağ miktarı değişmeyen bir hızda artış gösterir ve oluşan bu olayda ‘adipoz rebound’ olarak isimlendirilir [53]. 10-15 yaşları arasında vücut yağ düzeyi erkeklerde % 17,8'den % 11,2'ye düşerken, dişilerde % 16,6'dan % 23,5'e yükselir [53,54]. Çocuklarda obezite insidansı hayatın birinci senesi, 5-6 yaş arası ve adolesan evrede artar. Yağ birikmesinin erken yaşda olması, şişmanlığın 5 yaşından önce ve 15 yaşından sonra gelişmesi, şişmanlığın erişkin evrede sürmesi için risk faktörüdür. Şişmanlık, çocukluk veya adolesans dönemde başlarsa yağ hücre sayısı normalinden 3-5 kat daha fazla artmaktadır [55].

Obezite etyolojisinde tek gen kusuru oldukça nadir görülür. Genetik faktörlerle alakalı obezitelere çoklu gen kusurları veya farklılıkları vardır [56,57].

1.2.2. Obezite prevalansı

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erişkin ve çocuklar arasında görülme sıklığı giderek artan kronik bir hastalık olup, DSÖ'nun verilerine göre; gelişmiş ve gelişmekte olan memleketlerde nüfusun 1/4'i normal kiloda ancak obeziteye aday, 1/6'i obez, 1/10'i ölümcül obez ve 1/4'i fazla kilolu olduğu bilinmekte olup, buna göre; bugün dünya nüfusunun sadece 1/4'inin bu durumdan etkilenmediği bildirilmektedir [58]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 5-17 yaş

arası kilolu çocuk oranı % 30 iken Avrupa'da bu oran % 31-39'a ulaşmıştır [59].

Obezite prevalansı çocuklarla yetişkinler arasında farklılık göstermektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi, ABD'de beyaz erkeklerin % 31,6'sı, kadınların % 32,1'i obezdir. Zenci erkeklerin % 31'i ve kadınların % 48'inin obez olduğunu göstermektedir [60,61].

Ülkemizde obezitenin yaygınlığı konusunda yapılan çalışmalar fazla değildir. Ülkemizde 1999-2000 yılları arasında Hüsrev Hatemi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 11 ilde 23.888 kişide obezite araştırılmıştır. Yapılan araştırmada toplumun genelinde fazla kilolu oranı % 41.74, obezite yayılışı % 25.2 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda % 33,86 erkeklerde % 44,36 oranında fazla kilolu; yine kadınlarda % 6,17 erkeklerde ise % 21,56 oranında obezite belirlenmiştir. Erkek ve kadınlarda obezite sıklığı en çok 51-60 yaş aralığında saptanmıştır. Mega şehirlerimizde okuma çağına gelmiş çocuklar ve ergenlerde obezite % 10-15 oranı gibi yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır [62]. Kocaoğlu ve Köksal [63] yaptıkları çalışmada 11-15 yaş arası çocuklarda yüksek gelir ve eğitime sahip çocukların % 7,4'ünde, daha az gelir ve az eğitime sahip çocukların ise % 15,3'ünde obezite belirlenmiştir. Kanbur vd. 2000 yılında yaptıkları çalışmada 9-16 yaş aralığındaki 6462 ergende obezite oranını % 2,3 olarak saptamışlardır. Soylu vd. 2002 yılında yaptıkları çalışmada ise 1024 ergenlik öncesi yüksek eğitim ve gelire sahip ailelerin ilkokul çağı çocuklarında obezite sıklığı % 1,7, orta gelirli aile çocuklarında % 1,9 ve dar gelirli aile çocuklarında % 0,5 oranında olduğunu belirlemişlerdir [64,65].

1.2.3. Obezitede fizyolojik/ biyokimyasal yaklaşım

Fizyolojik ve biyokimyasal yaklaşım, yağ olarak stoklanan enerjinin alınan ve harcanan enerji arasındaki eşitsizliğe bağlı olduğu duruma dayanmaktadır. Enerji alınması = bazal metabolizma + aktivite + ısı oluşumu eşitlik denklemini karmaşıklaştıran, bu parametrelerin birbirleriyle etkileşimleri ve bu parametrelerin genetiksel değişiklik göstermesidir. Obezite, işte bu parametrelerle ve bilinen çevresel faktörlerin farklı şekilde rol oynamasıyla ortaya çıkar [66].

Organizmadaki kilo ve enerji denge kontrolü merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus açlık ve tokluk merkezi olarak vücut ağırlığını kontrol eder. Hipotalamus hormonları, opioidler, katekolaminler, nöropeptit-Y(NPY) gibi peptitlerin kontrolü altında çalışır. NPY, karbonhidrat ağırlıklı beslenmeyi uyarırken, opioid ise beslenmeyi baskırlar [67,68].

1.2.4. Obezite ve genetik

Obezite sıklıkla kalıtsaldır. Ancak kalıtım genellikle klasik Mendel genetiği ile değildir. Fakat genlerin ve çevresel faktörlerin rolünü ayırt etmek zordur. Obezite olgusunun meydana gelmesinde genetik faktörün varlığı ve bazı ailelerde şişmanlığa eğilimin olduğu bilinmektedir [69].

1.2.5. Obezite ve fiziksel aktivite

Obezite hareketsiz veya az hareketli (sedanter) yaşam biçiminin bir uzantısıdır. Obezite genel olarak düşük fiziksel aktiviteler ile birlikte kendini göstermektedir [70]. Yaşam tarzının böyle olması çocuklar arasında sık görülmesi durumu sosyal, çevresel ve psikolojik sebeplerle izah edilebilmektedir. Endüstrinin makineleşmesi, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açan sebeplerden bazılarıdır [71].

Televizyon izleme ve beraberinde atıştırma tarzı yeme alışkanlığının olması durumu obezite etyolojisi üzerinde durulması gereken önemli noktalardan birisidir [72]. Bin kişiyi kapsayan ileriye dönük bir araştırmada hafta içinde günde 2 saatten çok televizyon izleyen gençlerin % 17'sinde kilo artışı, % 15'inde efor kapasitesinde azalma, % 15'inde artan serum kolesterol düzeyi ve % 17'sinde sigara içme alışkanlığı gibi sorunların ortaya çıktığı görülmüştür [73].

1.2.6. Obeziteden korunma

Obezitenin meydana gelmesinde rol oynayan faktörlerden birisi dengesiz beslenmedir. Yüksek kalorili besinlerin tüketilmesi, hazır ve sık yemek, uykudan önce yeme alışkanlığı dengesiz beslenmeye neden olmaktadır. Dengesiz beslenmenin düzeltilmesi için yemek içeriği ve yeme biçiminin belirlenmesi gerekir. Yemek içeriğinin belirlenmesinde şişmanlığa neden olan besinlerden sakınılması gereklidir [74].

Çocuklar büyüme dönemlerinde sınırlı yiyecek tüketirlerse büyümeleri yavaşlar. Gelişme çağındaki çocuklar büyüme için aldıkları kaloringin ortalama % 12'sini harcarlar. Kısıtlı yiyecek verildiğinde ilk önce gelişme için gerekli kalori korunur. Çocuklara verilecek yiyeceklerin normal gelişmeyi sağlayan, uygun kalori ve asıl yiyeceklerin içerdiği, protein ve yağ içeriği yeterli kalori açısından dengeli olmalıdır. Ayrıca obezitenin önüne geçilmesinde günlük olarak belirli düzeyde aktivitede yapılması gereklidir. Aktivitenin tarz ve yoğunluğundan daha önemlisi sürekliliğidir. Düzenli fiziksel aktivite uzun vadede kilo vermeye katkı sağlamaktadır [74].

Obezitenin engellenmesinde; kilo vermekten ziyade normal büyüme koşulları sürdürülmelidir. Çocukların ve erişkinlerin daimi hastalıklardan korunması çocukluk çağında obezitenin meydana gelmesinin engellenmesine bağlıdır [75].

1.2.7. Obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ)

Günümüzde obezitenin belirlenmesinde, DSÖ 1988'de Garrow'un belirlediği ağırlık ve boy verilerinin kullanılmasıyla oluşturulan VKİ'yi kullanmaktadır. VKİ vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine [$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (Kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$] bölünmesiyle elde edilen bir indekstir [76]. VKİ'nin vücuttaki mevcut yağ miktarını % 90'ın üzerinde doğrulukta gösterdiği ifade edilmiştir [66,77]. Obezite vücuttaki yağ artışını göstermektedir. Erişkin bireyde boy sabit kalacağından, vücut ağırlığındaki artış istisnalar dışında yağ artışını gösterir. 25 ile 29,9 aşırı kilolu, 30 ile

39,9 arası şişman yani obez, 40'ın üzeri aşırı şişman olarak tanımlanır [77]. VKİ 24,9'un altında ise sağlık sorununa neden olmazken, özellikle 29.9'un üzerinde kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm oranı dört kat artmakta ve eşey farkı gözetmeden diğer bütün risklerde artışa neden olur [78,79]. Obezitenin ölçümünde en çok önerilen ve en yaygın kullanılan yöntem budur. Obezitenin genel bir halk sağlığı problemi olması nedeniyle; ucuz, kolay, uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması şarttır. VKİ çok yaygın, kullanışlı ve vücut yağ oranı ile iyi bağlantı kuran bir parametredir. VKİ vücuttaki yağ düzeyinin genel bir göstergesidir. Bununla birlikte vücuttaki yağ dağılımı konusunda fikir vermez [80]. VKİ sigara içilmesi, yaşlanma, genetik özellikler, fiziksel aktivite, beslenme gibi faktörlerden etkilenmektedir [81].

1.2.8. Obezite komplikasyonları

Şişmanlık genel olarak hayatı zorlaştıran ve kısaltan bir hastalıktır. İstatiki veriler bunu göstermektedir. Ölümcül obez hastalarda kalp damar hastalıkları ve kanser önemli nedenlerdir. Şeker hastalığı ve yüksek tansiyon da kalp damar hastalıklarıyla birlikte erken ölüme sebep olur [82]. Çizelge 1.1.'de obeziteyle birlikte görülen önemli hastalıklar özetlenmiştir [80].

Çizelge 1.1. Obeziteye eşlik eden hastalıklar, obezitenin yol açtığı bazı sağlık sorunları ve obezitenin komplikasyonları [83].

Kalp-Damar Sistemi Yüksek tansiyon Koroner kalp hastalığı	Solunum Sistemi Solunum güçlüğü Uykuya bağlı hipoventilasyon
Hormonal Sistem Artmış adrenokortikal aktivite Değişmiş dolaşan seks steroidleri ve bağlayan globulin Meme kanseri Polikistik over sendromu	Üreme ve Boşaltım Sistemi Endometriyal kanser Prostat kanseri Stres inkontinansı
Meme ile İlgili Meme Kanseri Jinekomasti	Nörolojik Sistem Sinir Sıkışması Siyatalji

Çocukluk çağındaki şişmanlık erişkin bireylere göre yan etkileri yönünden daha az risklidir; çünkü kalp hastalıkları gibi obeziteye bağlı yan etkiler yaşla alakalıdır [84].

Obezite ABD’de ölüm sebepleri arasında sigaradan sonra 2. sırada görülmektedir. Aşırı şişmanlık, kardiovasküler rahatsızlıklar, şeker hastalığı, akciğer hastalıkları sıklığında artışa neden olur. Obezite kadınlarda uterus, serviks ve meme kanserinin ortaya çıkma ihtimalini artırır. Obezlerin cerrahi riski daha yüksektir [84].

1.2.9. Obezite ve endokrin bozukluklar

Obeziteye bağlı olarak görülen hiperinsülinemi, pankreasın aşırı salgı yapmasına bağlıdır. Obezitede tiroid fonksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda muhtemelen fazla karbonhidratlı gıda alımına bağlı olarak bazı olgularda T3 (triiodotrionin) seviyelerinde artış saptanmış ise de tiroid hormon konsantrasyonları genellikle normal seviyelerde bulunmuştur. Kalori kısıtlaması yapıldığında bu yüksek T3 değerinin normale döndüğü görülmüştür. Obezitede TRH’ye (triiod salgı-

latıcı hormon) TSH (triiod uyarıcı hormon) cevabı da normaldir. Obez kişilerden elde edilen monosit nükleer ekstratlarında T3 reseptörleri düşük olarak saptanmıştır [85]. Ağır bir obezite oluşumuna kadar genellikle serbest triiod hormon düzeyleri normaldir, obezite ile serbest triiod hormon oranı azalır. Bazı morbid obezlerde serbest triiod hormon düzeyleri de azalmış bulunur [86].

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı obezitenin yaygın özelliklerindedir ve kilo alımı ile artar, kilo kaybı ile azalır. İnsülin rezistansı, diğer depolardaki yağlardan daha çok, intra-abdominal yağ ile ilişkilidir. Obezite ile insülin rezistansı arasındaki moleküler bağ yıllardır araştırılmaktadır.

- 1) İnsülinin kendisinin reseptör azaltmaya başlatması;
- 2) Arttığı bilinen ve insülin fonksiyonunu bozabilen serbest yağ asitleri;
- 3) Adipozitetlerde üretilen, obez adipozitetlerinde aşırı miktarda bulunan ve insülini inhibe edebilen sitokin TNF- α 'dır.

İnsülin rezistansına karşın, çoğu obez bireyde diyabet gelişmez, bu da diyabetin ortaya çıkmasında obezitenin yol açtığı insülin rezistansı ile bozulmuş insülin sekresyonu gibi, diyabete yol açan diğer faktörlerin etkileşmesi gerektiğini göstermektedir. Obezite yine de diyabet rahatsızlığında önemli risk sebeplerindedir ve tip 2 diyabetli vakalarda % 80 kadarı şişmandır. Kilo kaybı, çok az bile olsa, artmış insülin sensitivitesi ile ilişkilidir ve sıklıkla diyabette glukoz kontrolünü düzeltir [87]. Yağ dokusunun insülin direnci patogeneğinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan bazı metabolitler, hormonlar ve adipozitozinler insülin aktivitesini değişik basamaklarda etkileyerek insülin direncine yol açmaktadır [88]. Artan serbest yağ asitleri kaslarda insüline bağımlı glukoz kullanımını ve insülinin hepatik klirensini inhibe etmekte ayrıca, hepatik glukoz çıktısını arttırmaktadır [89].

Obezite ve dislipidemi, Özellikle visseral tipte görülen obezite çeşitli lipit bozukluklarına neden olur. Trigliserid seviyesindeki artış, yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesinde azalma ve düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) artması kolesterolde artışa neden olmaktadır. Serbest yağ asit salınımının artması kara karaciğerde toplanarak trigliserid açısından zengin çok düşük yoğunluk-

lu lipoprotein (VLDL) meydana gelmesine neden olur [90] .

1.2.10. Obezite ve kanser riski

Bazı kanserler ile obezite arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle meme ve endometriyum kanseri ilişkisi ile ilgili olarak yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [91].

Obez erkeklerde, kalın barsak, rektum ve prostat kanseri yaygındır. Obez kadınlarda ise safra kesesi, safra kanalları, göğüs, endometrium, serviks ve over kanseri mortalitesi daha fazladır [87,91]. Yağlı diyet alımı ile kanser riskinde artışın nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte, çoklu doymamış yağ asitleri, artan östrojen ve safra asit üretiminin nedeni olduğu belirtilmektedir [92]. Postmenapozal kadınlarda östrojenin majör kaynağı adipoz dokudur ve yapımı, vücut yağının derecesi ile ilişkilidir [91].

1.2.11. Obezite ve oksidatif stres

Stres, oksidatif stres serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin artışıyla meydana gelir ve biyolojik makro moleküllerde önemli hasara neden olarak metabolik ve fizyolojik defektler oluşturur. Hücreler oksidatif yıkıma karşı hayati işlevlerini devam ettiren bir sistem aracılığı ile yaşar. Bu sistem, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, bazı eser mineraller ve vitamin A, E ve C'yi içerir. Son çalışmalarda, obezite ile ilgili hastalıklarda süperoksit oluşumunun arttığı ve süperoksit dismutazın enzimatik olmayan glikozillenmesi ile engellendiği ve hatta hiperlipideminin endotel hücrelerinin süperoksit oluşmasını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle süperoksitlerin obezitenin kardiyovasküler ve metabolik etkilerinin fizyopatolojisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir [93].

Adaptif termogenez, birçok memelide enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan kahverengi yağ doku (KYD)'da gerçekleşir. Enerjiyi lipid şeklinde

depolayan beyaz yağ doku (BYD)'nun aksine KYD, depolanan enerjiyi ısı olarak harcar. KYD'deki bir mitokondrial 'uncoupling protein' (UCP-1) oksidatif solunum zincirindeki hidrojen iyon gradientini bozar ve enerjiyi ısı olarak açığa çıkarır. KYD'nin metabolik aktivitesi, bu dokuyu yoğun bir şekilde innerve eden sempatik sistem üzerinden etki eden leptinin, santral aktivitesi ile artırılır. Kemirgenlerde KYD eksikliği obezite ve diyabete sebebiyet verirken, KYD'nin spesifik bir adrenerjik agonist (β_3 -agonist) ile uyarılması, diyabet ve obeziteye karşı korur [87].

Yağ hücresi ve yağ dokusu, lipid depolayan yağ hücresi ve öncü yağ hücrelerinin bulunduğu stromal/vasküler kompartmandan meydana gelir. Yağ kitlesinde artma, yağ hücrelerinde sayıca artış ve yağ hücrelerinde lipid birikimiyle olur. Yağ hücrelerinin mezenkimal preadipozitlerinden gelişimi, spesifik transkripsiyon faktörleri kaskadının yönettiği bir seri differansiyasyonu gerektirir. Anahtar transkripsiyon faktörlerinden biri, bir nükleoreseptör olan "peroksisome proliferator-activated reseptör γ " (PPAR γ)'dir. PPAR γ , tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin sensitize edici ilaçlardan thiazoladinedione grubunu bağlar [87].

Yağ hücresi bir yağ deposu olup aynı zamanda kontrollü olarak salgı yapan bir endokrin hücredir. Bunlar, enerji dengesini düzenleyici leptin, TNF- α gibi sitokinler, faktör D gibi kompleman faktörleri (adipsin olarak da bilinir), plazminojen aktivatör inhibitör I gibi protrombotik ajanlar ve kan basıncı regüle edici sistemin bir komponenti olan anjiotensinojen'dir. Bu faktörler, lipid homeostazı, insülin duyarlılığı, kan basıncı kontrolü ve koagülasyon fizyolojisinde rol oynar ve obezite ile ilgili patolojilerde etkili görünmektedirler [87].

1.3. Anjiogenez Nedir?

Varolan damarlardan yeni kan damarlarının meydana gelmesi olarak adlandırılan anjiogenez, vücutta doğal bir şekilde meydana gelen bir olay olup, bazı hallerde patolojik de olabilir [94]. Proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki denge bozulduğunda anjiogenez kontrol edilemez. Yangı, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında anjiogenez patolojik şekilde ortaya çıkmaktadır.

Periferik arter rahatsızlıklarında ve geciken yara onarımında ise anjiogenezin eksikliği söz konusudur [95,96].

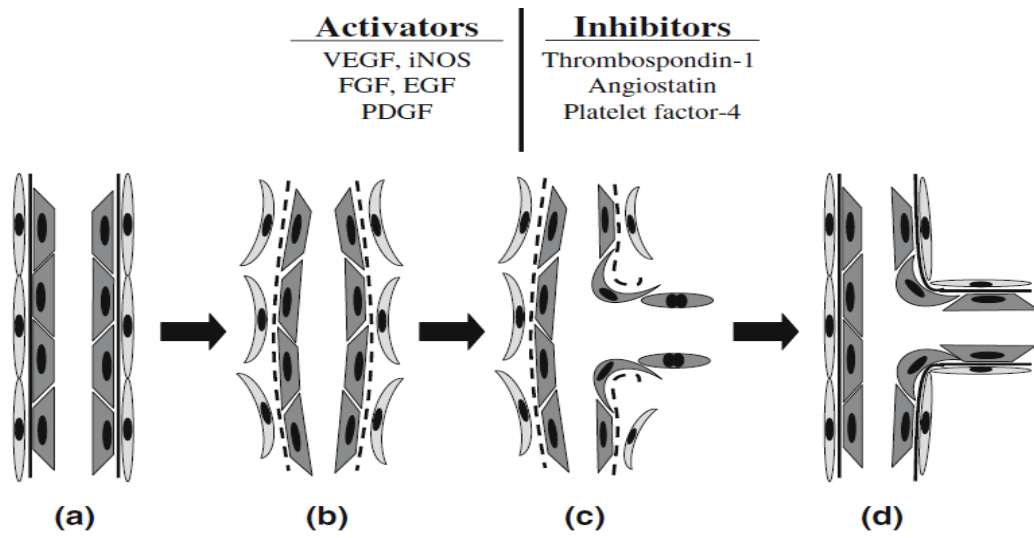
1.3.1. Anjiogenezin temel moleküler mekanizmaları

Damar ağlarının artması ve gelişmesi için yeni kılcal damarların meydana gelmesi, daha önce var olan damarların yeniden düzenlenip yeni damarların oluşması ile olur [97]. Yeni oluşan damarların daha da gelişmesi ise perivasküler hücrelerin baştan oluşmasına ve hücrenin bazal membranında gelişmeyi sağlayıcı etmenlerin varoluşuna bağlıdır. Embriyonal damar ağının meydana gelmesi sırasında embriyonun ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddeleri, yetişkin bir canlıda anjiogenez oluşumuna, bilhassa oksijen azlığının uyardığı metabolik tepkilerle benzerlik göstermektedir [98,99]. Anjiogenez çok kompleks bir olgu ile gerçekleşir. ECM'yi kuşatan hücrelerden serbest bırakılan birçok büyüme faktörleri, sitokinler ile reseptörleri damar oluşumunda asıl rolü oynarlar [100,101]. Damar endotel hücreleri, anjiogenez mekanizmasında görev alan asıl hücrelerdir. Bu hücreler perisitlerle beraber kılcal kan damarı duvarını oluştururlar ve damarları oluşturacak genetik bilgiyi taşırlar [102]. Yetişkin bireylerde vasküler endotelial hücrelerinin yıkılma-yapılma hızları normalde düşüktür ancak, hücreler yaşadığı sürece yeni kan damarlarını oluşturma için çoğalma yeteneğine sahiptirler. 70 kg ağırlığında bir insan bir trilyondan daha fazla endotelial hücreye sahiptir. Endotelial hücrelerin hayat döngüsü 1000 günden fazladır. Anjiogenez işlevinin güçlü bir şekilde kontrol edildiği dişi üreme sistemi ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik olgular haricinde anjiogenez olayı organizmalarda oldukça sınırlı düzeydedir [103].

Anjiogenezin düzenlenme safhaları çok sayıda büyüme faktörü ve regülatör proteinlerin kontrolündedir. Büyük oranda anjiogenik faktörler ve anjiogenez önleyicileri arasındaki denge, normal halde damar kaynaklı etkenlerin etkili olmaması ile sağlanır. Anjiogenik faktörlerin artması ve anjiogenez engelleyicilerin azalması anjiogenezisi başlatır. Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler Çizelge 1.2'de gösterilmiştir [104].

Yeniden damar meydana gelmesi aşağıda gösterilen süreçleri içeren çok aşamalı bir olaydır:

1. Hücrenin bazal membranını proteolitik enzimler yıkar,
2. Endotel hücreler aktifleşir, hücre çoğalması ve göç başlar,
3. Tübül oluşur ve olgunlaşır, damar kararlı hale gelir ve ECM yeniden şekillenir (Şekil 1.3.) [105,106].



Şekil 1.3. Anjiogenezin basamakları: (a) Endotel hücrelerine sahip normal durgun damar (koyu gri), perisitler (açık gri) ve bazal lamina (siyah çizgi); (b) ayrılmış perisitlerin ve vazodilatasyonun ardından bazal membranın parçalanması; (c) endotel hücrelerinin anjiogenik uyarılara göçü ve çoğalması; (d) lümen oluşumu, perisit tutunması ve bazal membran birikimi [107].

1.3.1. 1. Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması

Anjiogenezin mekanizması, damarların endotel kısmını döşeyen hücrelerin, kollajen, laminin gibi glikoprotein ve heparan sülfat gibi proteoglikandan meydana gelen bazal membranının proteolitik enzimlerle yıkılması ile başlar [108]. Endotelial hücreler göç etmek ve çoğalmak için uyarıldıklarında membran ve hücreler arasında bir bölünme gerçekleşir.

Normal durumda, endotelial hücreler yayılma göstermez ve tek bir yüzey meydana getirir, ancak anjiogenez esnasında çoğalarak yayılırlar. Normal ve hasta dokulardan üretilerek salınan anjiogenik faktörler yakınındaki dokulara difüze olur. Anjiogenik faktörler yakındaki damarların endotel hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Büyüme faktörlerince uyarılan proteolitik enzimler hücrenin bazal membranını ve endotel hücrelerin ECM bileşenlerinin yıkılmasını sağlar. Bunu ECM'nin enzimlerle parçalanması, endotel hücrelerin aktifleşmesi ve kılcak kan damarı oluşumu izler [109]. Endotelial hücrelerin istila ve göç etme mekanizmaları, plazminojen aktivatör (PA) ve matriks metalloproteinaz (MMP) sisteminin birlikteliği ile aktive olur ve bunu ECM içeriklerinin parçalanması, MMP-1, MMP-3, MMP-9, elastaz gibi matriks MMP'lerinin uyarılması takip eder. [110,111].

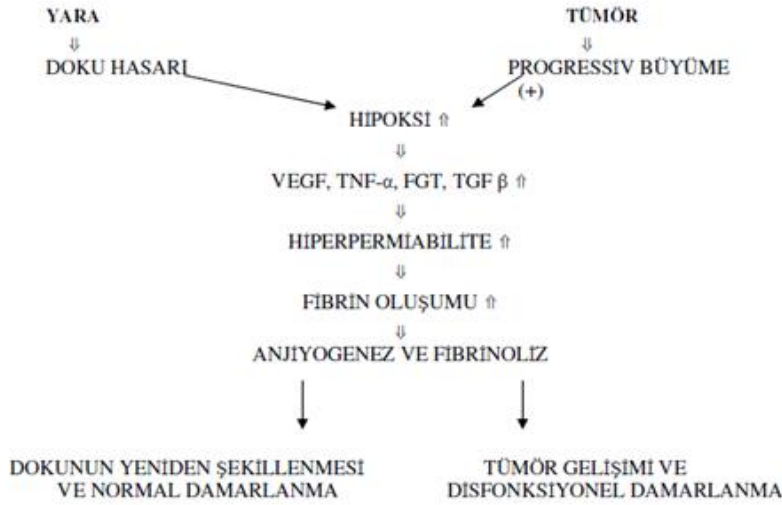
Çizelge 1.2. Anjiogenik faktörler ile anjiogenez önleyici faktörler [105,106].

Anjiogenik Faktörler	Anti-Anjiogenik Faktörler
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktör)	Trombospondin- 1
FGF (Asidik, bazik fibroblast büyüme faktör)	Anjiostatin
FGF-3 (Fibroblast büyüme faktör-3)	Endostatin
FGF-4 (Fibroblast büyüme faktör-4)	Vazostatin
TGF- α (Transforme edici büyüme faktör- α)	Vasküler endotelial büyüme faktörü
TNF- α (Tümör nekroz faktör- α)	inhibitörü
IL- 8 (İnterlökin-8)	İnterferon- α - β
Anjiogenin	Anjiopoetin-2
Proliferin	

1.3.1.2. Kapiller oluşumu ve damar olgunlaşması

Endotelial hücre artışından sonra ECM bileşenlerinin birikmesi ve bir araya gelmeleri için hücre dışı proteolitik yıkım mutlak bir şekilde bölgesel olarak engellenmelidir. Kılcak damar şekillenmesi başladıktan sonra bu damarların ucunda henüz oluşan ECM'de yıkılma devam eder ve bu şekilde daha ileri yayılma gerçekleşir. Hücre bazal membranının parçalanması endotelial hücrenin göç etmesine ve dallanmaya imkan verir.

Endotelial hücrenin uzaması sırasında hücreler arası boşlukta, damarların meydana geldiği lümenler oluşur. Böylelikle, ECM'nin proteolitik yıkımını izleyen uyarılma ve engellemeler sonucu kılcal damarlar meydana gelir. Proteolizis ve endotelial hücre göçünden sonra yeni meydana gelen kılcal damarlar, yeni hücre bazal membranını meydana getirirler. Bu nedenle, endotelial hücrelerin yeni kılcal damarlar meydana getirmesi için birbirlerine ve ECM'ye tutunmaya gereksinim duyarlar. Kılcal damar şekillenip anjiogenez olduktan sonra anjiogenik faktör düzeylerinde azalma gözlenirken, anti-anjiogenik faktörlerde artış görülür [104,112]. Kısaca, fibroblast büyüme faktörü (basic-FGF) ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin uyarılması, hücrelerin artmasını ve ECM'ye göç etmesini uyarır. İntegrin gibi membran proteinleri de bu mekanizma içinde yer alır ve endotelial hücrelerin birbirlerine ve ECM'ye tutunmalarını kolaylaştırır, bu şekilde yeni kılcal damarlar meydana gelir. Anjiogenik faktörlerin inhibisyonu veya antianjiogenik faktörlerin olması anjiogenezisi azaltılır (Şekil 1.4.) [105,106].



Şekil 1.4. Normal doku onarımı ve tümörlerde anjiogenezi uyarıcı ortak yollar [105,106].

Kanser dokusunda meydana gelen bu patolojik anjiogenez, 1970'lerden sonra onkolojide ilgi çeken konu olmuştur [113,114].

Gelişen teknolojiye bağlı olarak anjiogenez süreçleri anlaşılmaya çalışılmış ve anjiogenez, metastaz aşamaları içerisinde öncelikli yerini almıştır [114,115].

Hızlı büyüme gösteren kanserler, kanser kitle boyutu 1-2 mm'lik büyüklüğe ulaştıkça oksijen ve besin desteği almak için anjiogenezi uyarırlar. Tümörler yeni damar yapamadıkları zaman etrafındaki damarlardan difüzyon yoluyla beslenirler ve en fazla 0,5-1 cm'lik boyuta kadar gelişebilirler. Bu boyuttan sonra çoğalmak ve metastaz yapmak için anjiogeneze gerek duyarlar [113,114]. Tümörün büyüklüğü 0,5 mm³'ü aşınca tümörün beslenmesi anjiogeneze bağımlıdır, 0,5 mm³'den daha küçük

bir tümör, oksijen ve besini difüzyonla alabilir [116,117].

Tümörlerin gelişmesi ve yayılması için gereken en önemli adım anjiogenezdır ve değişik aşamalardan meydana gelir:

- Damar genişlemesi
- Bazal membran ve matriks yıkımı (MMP-2 ve MMP-9 rol alır.)
- Endotelial hücre çoğalması ve göçü üç mekanizmayla ortaya çıkar;
 - Tümör hücrelerinden sentez yoluyla
Tümör hücrelerinin uyardığı hücrelerden salınım
 - ECM'deki depo bölgelerinden mobilizasyon yoluyla
Lümen oluşumu
- Olgunlaşma yoluyla.

Kanserle bağlantılı anjiogenezin bu aşamaları; özel büyüme faktörlerine, endotelial hücre reseptörlerinin aktifleşmesine ve endotelial hücrelerin çoğalma yetenekleri ile buna aracı olan ECM bileşenlerine bağılıdır. Bu faktörleri anjiogenik faktörler olarak adlandırabilirler [114]. Tümörün gelişmesi esnasında kılcal damarlar, kanser dokusuna besin, oksijen ve büyüme faktörleri temin etmek için önemli derecede artış gösterir. Tümör anjiogenez süreci normal fizyolojik anjiogeneze göre farklılık gösterir. Aktivatörler ve inhibitörler arasında bulunan denge bozulur ve bu dengenin bozulmasında kanser ve endotelial hücreler önemli rol oynarlar.

Bir ya da daha fazla anjiogenik faktör bariz şekilde çok yüksek oranda salınmadıkça, tümör büyümesinin olmayacağı gösterilmiştir. Anjiogenezi harekete geçirmek için sadece anjiogenik faktörlerin çoğalması değil, kanserin anjiogenik özellik kazanması için antianjiogenik faktörlerin de düşmesi gerekmektedir [118,119].

Anjiogenezin tümörün metastaz yapmasındaki işleviyle birlikte metastazı kolaylaştırdığını destekleyen, deneysel ve klinik çalışmalar vardır [119,120]. Bir kanser hücresi metastaz yapmak için, dolaşım sistemine girmeli, dolaşımında canlı kalmalı, dolaşım sisteminden dışarı çıkmalı, hedef organda büyümeli ve anjiogenezi harekete geçirme gibi çeşitli engelleri aşmalıdır [121]. Klinik veriler metastaz özelliğinin anjiogenezin şiddetine bağlı olduğunu gösterir [122,123].

Son yıllarda anjienez hakkında yapılan çalışmalarda kanser tedavisinde yeni yaklaşımların da olduğu bildirilmiştir [124]. Antianjiogenik ilaçların kimyasal tedavi ve ışın tedavisi ile kombine edilmesi çalışmaları artmış ve antianjiogenik faktörlerin, farklı mekanizmalar ile etkili olduğu bildirilmiştir [125]. Bu mekanizmalar arasında, matriks yıkılmasının inhibe edilmesi, anjiogenik faktörlerin inhibisyonu veya endotelial hücrelerin inhibisyonu gibi işlevler bulunur. Antianjiogenik faktörlerin, kemoterapik tedavi ile birleşmesi daha iyi sonuçlar ortaya çıkarmıştır ve daha az yan etki görülmüştür [126]. Tümör metastazında asıl rolü oynayan VEGF ve reseptörleri, kanser tedavisinde iyi bir hedef olabilir [123].

1.3.2. Anjienez ve genetik

Kanser oluşması genetik ve çevresel faktörlere de bağlıdır. Kanser oluşumuna bağlı olarak yapılan genetik çalışmalarda kanser oluşmasının çok aşamalı bir süreçle oluştuğu gösterilmiştir. Onkogenlerin uyarılması ve tümör baskılayıcı genlerin inaktive edilmesine paralel olarak anjienez, metastazın oluşmasında genetik etmenler belirleyici bir işleve sahiptirler [114,127].

Yukarıda söz edilen faktörlere ilaveten metastazın her bir aşamasında hizmet eden pek çok gen gösterilmiştir. Onkogenler bu genler arasında yer almaktadır. Örneğin mutant RAS ve RAF-MAP kinaz enziminin aktif hale gelmesi pekçok farklı kanser hücrelerinde metastatik fenotip ile sonuçlanmaktadır [127].

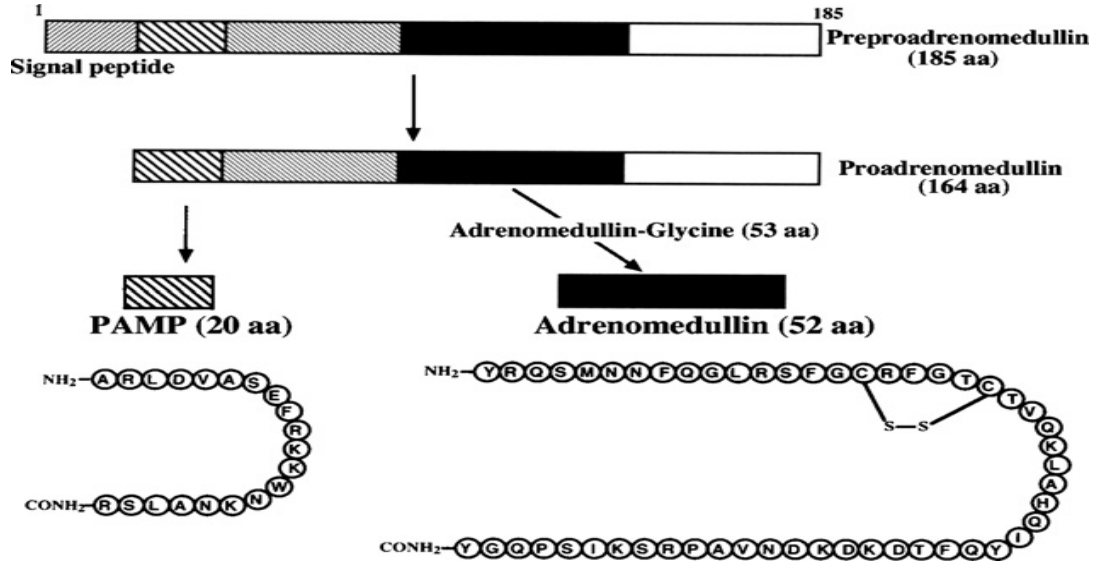
MET, SERINE/THREONINE KINASE; MOS and RAF, TYROSINE KINASES SRC, FMS and FES gibi onkogenlerin ektopik ifadeleri de transfekte hücrelerde yine metastaz ile sonuçlanır [114,128].

1.4. Adrenomedullin (ADM)

Kitamura ve arkadaşları (1993) yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile sıçan trombositlerinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyi değişiklikleri üzerinde çalışırken yeni bir peptid keşfetmişler ve bu peptide yalnızca feokromasitomada değil, normal adrenal medullada da olduğu için ADM adını vermişlerdir [129,130]. Sonraki iki yıl içinde de birçok klinik olayda ADM düzeyleri ölçülmüş, ilk ADM reseptörleri belirlenmiş ve pekçok çalışma yapılmıştır [131,132]. Daha sonra yapılan araştırmalarda adrenal medulla dışındaki dokulardan da salındığı gözlenen ADM hem dolaşımda bulunan bir hormon, hem de pekçok biyolojik aktivitesi olan lokal parakrin bir peptiddir [130,133].

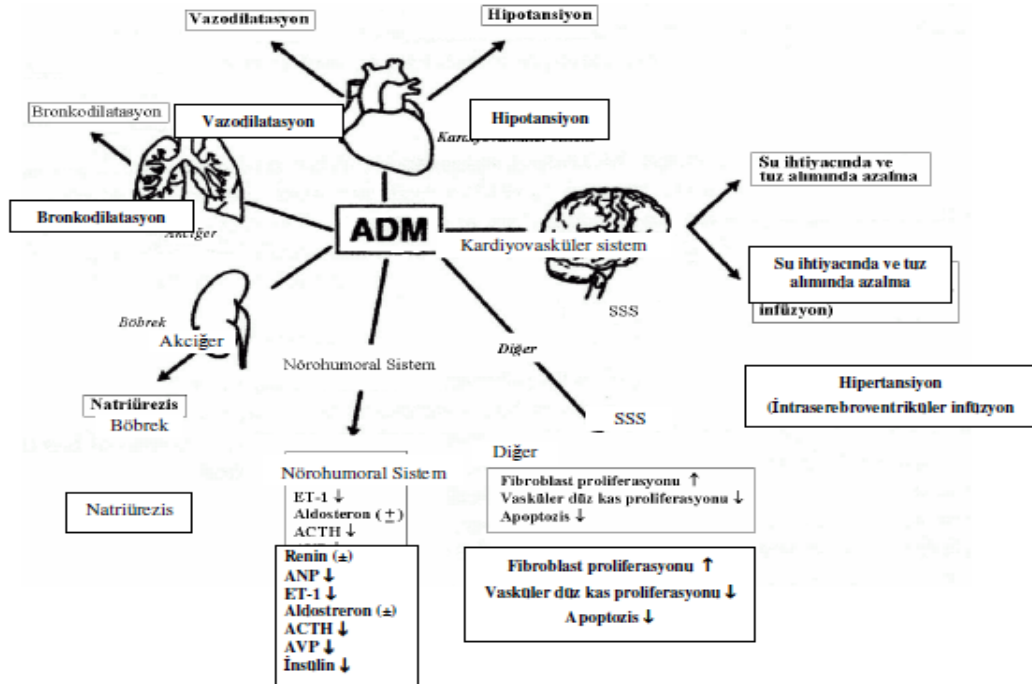
1.4.1. Adrenomedullinin yapısı ve sentezi

İnsan ADM'si karboksil ucunda tirozin aminoasiti bulunan, 52 aminoasitten meydana gelen peptid yapıda bir molekül olup sıçan adrenomedullini 50 aminoasitten meydana gelmiştir [134]. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile benzerlik gösterdiği için, CGRP, amilin peptid ailesinde bulunmaktadır [131,134-136]. ADM öncülü 185 aminoasitten meydana gelmiştir. Bu öncü molekülden aminoasitlerin uzaklaştırılmasıyla önce proadrenomedüllin [131,135-137] daha sonra da 53 aminoasit içeren ADM ve enzimatik yıkılmada olgun forma dönüşür (Şekil 1.5.) [137]. Hızlı bir şekilde üretilen ADM depolanmaz ve sentezlenince hemen salgılanmaktadır. Bununla birlikte pankreas endokrin hücrelerinde ve adrenal medulla hücre granüllerinde depolanabileceği belirtilmektedir (Şekil 1.6.) [138]. ADM plazmada spesifik olarak adrenomedüllin bağlayan protein-1 (AMBP-1) adı verilen bir protein tarafından taşınmaktadır [139]. Dolaşımdaki ADM'nin metabolizma hızı yüksektir ve yarılanma ömrü 20 dakikadır [140].



Tyr-Arg-Gln-Ser-Met-Asn-Gln-Gly-Ser-Arg-Ser-Thr-Gly-Cys-Arg-Phe-Gly-Thr-Cys-Thr-Met-Gln-Lys-leu-Ala-His-Gln-Ile-Tyr-Gln-Phe-Thr-Asp-Lys-Asp-Lys-Asp-Gly-Met-Ala-Pro-Arg-Asn-Lys-Ile-Ser-Pro-Gln-Gly-Tyr-NH₂

Şekil 1.5. İnsan adrenomedüllinin şematik gösterimi [134, 141].



Şekil 1.6. Adrenomedullin'in sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri [142].

1.5. Matriks Metaloproteinaz (MMP)

Matriksinler olarak da adlandırılan MMP; ECM ve bazal membran bileşenlerini yıkma özelliğine sahip aktif bölgesinde çinko bulunan homolog bir enzim ailesidir. MMP'ler; proteinaz enzim grubunun 5 alt sınıfından biri olan metallo proteinazlar enzim ailesindedir. MMP'lerin çoğunu bağ dokusu hücreleri ve inflamatuvar fagositler salgılamaktadır. Enzimler, dokunun tekrardan oluşturulması, morfogenez, yara iyileştirilmesi ve normal gelişim mekanizmaları gibi fizyolojik olaylarda önemli role sahip oldukları gibi kanser hücresi istilası, anjiogenezis ve metastaz gibi patolojik işlevlerde de rol oynarlar [143-145]. MMP ailesinin önceden bilinen 7 üyesine yeni MMP'lerin ilavesiyle bugün 18 den fazla enzim olduğu ifade edilmektedir [144].

1.5.1. Matriks metalloproteinaz ailesi

MMP ailesinin özellikleri aşağıdaki gibidir [146-148].

1. Bu proteinazlar ECM'in en az bir bileşenini parçalarlar.
2. Çinko (Zn^{+2}) iyonu içerdikleri için şelatlayıcı ajanlarla inhibe olurlar.
3. İnaktif olarak salınırlar. Proteolitik işlevlerini göstermek için aktive olurlar.
In-vitro olarak organo civa bileşenlerle aktif olabilirler.
4. MMP'ler özel doku inhibitörleri ile inhibe olurlar.
5. MMP'lerin moleküler klonlama yöntemleriyle enzim ailesinde yer alan üyelerin aminoasit benzerlikleri saptanmıştır.

MMP enzim ailesi, kollojenazlar, stromelizinler, jelatinazlar ve membrana özgü MMP'ler şeklinde 4 ayrı gruptan meydana gelir [149,150]. Ayrıca yeni belirlenen MMP-4, -5, -6, -19 ve -20 enzimleri bu grupların içinde değildir.

Çizelge 1.3. MMP'lerin etkilediği substratlar [151].

MMP alt tip	Proteaz ismi	Biyoaktif substratlar	Aktive edilen proMMP
MMP-1	Kollojenaz-1	Pro IL-1 β , pro-TNF- α ,	proMMP-1 proMMP-2
MMP-2	Jelatinaz A	Pro IL-1 β , pro-TNF- α ,	proMMP-1 proMMP-2
MMP-3	Stromelizin-1	Pro IL-1 β , pro-TNF- α , pro-HB-EGF, IGFBP-3,	proMMP-1 proMMP-3
MMP-7	Matrilizin	pro-TNF- α , pro- α -defensin, pro-HB-EGF,	proMMP-1 proMMP-2
MMP-8	Kollojenaz-2	pro-TNF- α , IGFBP,	proMMP-8
MMP-9	Jelatinaz-B	Pro IL-1 β , IL2R α , pro IL-8	proMMP-2 proMMP-9
MMP-10	Stromelizin-2		proMMP-1 proMMP-8
MMP-11	Stromelizin-3	IGFBP-1, α 1-antitripsin,	
MMP-12	Metalloelastaz	pro-TNF- α , plazminojen, endostat.	
MMP-13	Kollojenaz-3	pro-TNF- α , SDF-1, MCP-3,	proMMP-9 proMMP-13
MMP-14 M	MT-1MMP	pro-TNF- α , CD44, SDF-1, MCP-3	proMMP-2
MMP-15	MT-2MMP	pro-TNF- α , doku transglutaminazı	proMMP-2 proMMP-13
MMP-16	MT-3MMP	pro-TNF- α , doku transglutaminazı,	proMMP-2 proMMP-13
MMP-17	MT-4MMP	pro-TNF- α	proMMP-2
MMP-24	MT-5MMP	KISS-1/metastin	proMMP-2 proMMP-13
MMP-25	MT-6MMP	α 1-proteinaz inhibitörü	proMMP-2 proMMP-9
MMP-26	Matrilizin-2	IGFBP-1, α 1-proteinaz inhibitörü	proMMP-9

Kollojenaz enzimleri, kollojen tip I, II, III, VII, ve X gibi fibriler kollojenlerin yıkımını sağlarlar. MMP-2 ve MMP-9 jelatinaz grubunda bulunan, 72 kDa ve 92 kDa tip IV kollojenazlardır.

1.5.2. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin fizyolojik işlevleri

Normal fizyolojik şartlarda, MMP'ler embriyonal büyümede, doku morfogenezinde ve büyüme devamlılığının sağlanması için bağ dokuda yapılmaktadır. Bu üretim, trofoblast implantasyonunda, menstrüel döngüde, ovulasyon, doku hasarının tamirinde ve yara iyileşmesindeki fizyolojik mekanizmalarda çok önemlidir [143,149]. MMP'leri, dokuların tekrar oluşturulmasındaki işlevlerine ait araştırmalar yapıldığı rapor edilmiştir [143,145,149,152-155]. Kolojenaz 2 ve kolojenaz 3 doğum sonrası rahimin eski halini almasında artış gösterir [156,157]. MMP-2 ve MMP-3 enzimleri ergenlikte meme bezlerinin gelişmesini düzenler [145] ve yağ hücre farklılaşmasına neden olarak adipogenezde görev yaparlar [158].

Hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda MMP-1'de görülen proteolizis aktivitesi keratin hücre göçü için lüzumlu olduğu gösterilmiştir [152]. MMP'leri yara iyileştirmedeki işlevi, MMP-3 yönünden eksik farelerde yara iyileşmesindeki bozulma ile belirlenmiştir [159]. Kolojenaza dirençli farelerde de yara iyileşmesinde gecikme saptanmıştır [160].

MMP'ler damar işlevlerini de düzenlemektedir. Örneğin, MMP-2 enzimi damar daralmasını sağlayıcı görevi yapan endotelinin salınımını arttırırken, damar genişlemesine neden olan kalsitonin geni ile alakalı peptid düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada farelerde MT1-MMP geninin inaktivasyonuna bağlı olarak iskelet ve bağ dokuda özellikle anjiogenezde bozukluklara neden olduğu belirlenmiştir [161].

1.5.3. Metalloproteinazlar ve anjiogenezis

Kanser hücrelerinin yayılması ve anjiogenezisin işlevi olarak pekçok yönden benzerlikleri vardır.

Kanser oluşumu ile başlatılmış anjiogenezişte ilk gösterge bazal membranda yer alan yıkımdır. Anjiogenezişi oluşturan faktörler, tipIV ve tipV kollajen içeren bazal membranın yıkılımı için MMP üretimini artırırılar. ECM'den salınan enzimlere ilaveten konak fibroblastları ve mast hücreleri kollajen eritici etki gösterirler ve bu durumda da bazal membran yıkımını hızlandırırılar. Yayılan hücreler bağ dokusu engelini geçtikten sonra hücre çoğalması ve devam eden yayılma hareketi ya yeni damar boşluğu oluşması ile ya da metastatik bir olguyla sonuçlanır. Yeni damar oluşumunun önlenmesinde MMP inhibitörlerinin kullanılabileceği yönünde araştırmalar yapılmıştır [162]. Örneğin doğal MMP engelleyicileri olan TIMP-1 (doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1)'in ve TIMP-2 (doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-2)'in topikal olarak verilerek civciv koriyoallantoik membranda sperm ile uyarılmış anjiogenezişin engellendiği rapor edilmiştir [163].

TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta) TIMP-1 için etkili bir uyarıcı etken olması nedeniyle endoteliyal hücre çoğalmasını engelleyerek antianjiogenik faktör gibi hareket eder. Böylece anjiogenezişin engellenmesiyle spesifik MMP doku inhibitörleri tümör büyümesi ve yayılmasında sınırlayıcı rol oynamaktadır [163-167].

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Corvera ve Gealekman [168] adipoz doku anjiogenezinin obezite ve tip-2 diyabet üzerine etkilerini araştırmışlardır. Anjiogenez ile yeni kan damarları oluşumunun doku içinde önceden var olan yağ dokudaki damar genişlemesi yoluyla gerçekleştiğini, uygun olmayan anjiogenezin tip-2 diyabet risk oluşumunu artırarak obezitede yağ doku fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceğini ve buna ek olarak, genetik ve gelişimsel faktörlerin de damarlanma yapısına etkili olabildiğini ifade etmişlerdir. Aynı zamanda tip-2 diyabet riski ile ilişkili çeşitli yağ doku depolarının büyüme ve genişlemesinin de bu çalışma ile tanımlanabilir olacağını söylemişlerdir. İnsülin direnci ve obezite metabolik hastalığa katkıda bulunan bir faktör olarak yağ dokuda anjiogenezin önemli bir miktarda veri noktalarının bir eksikliği olduğunu ve ortaya çıkan bu bulgular eşliğinde metabolik hastalık tedavileri için yeni hedeflerin bir kaynağı olarak yağ doku damarlanması fikrini desteklemekte olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca Yüksek yağlı diyet boyunca yetersiz anjiogenez olayında hipoksiyada HIF1- α 'ın salgılanması inflamasyon ve adipoz doku fonksiyon bozukluğuna yol açtığını belirtmişlerdir.

Blüher [169], adipoz doku içindeki yangılı süreçler ve bozulmuş adipoz dokudaki mitokondriyal fonksiyon, baskılanmış adipoz doku, hipoksiya, ektoptik yağ birikiminin, adipozit hipertrofinine yol açtığını söylemiştir. DSÖ beklentilerine göre 2020'de ateroskleroz, diyabet ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalık ve/veya hastalıkların bir sonucu olarak ortalama yaşam ömrünün azalacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, obezite tedavisi için terapötik müdahalelerle sadece sınırlı ölçüde başarı sağlandığını, fiziksel aktivitenin artırılmasının yanı sıra besinsel ve psikolojik destek ve negatif enerji dengesinin sağlanması için hiç karşılaşılmamış yeni farmakolojik tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir. Adipoz doku işlevsizliği obezitede birincil kusurlara aittir ve artan tip 2 diyabet riski, karaciğer yağlanması ve kalp-damar hastalıkları da dahil olmak üzere birçok sağlık problemlerinin sebebi obeziteyle bağlantılı olabilir. Adipokinler, glukoz metabolizmasının önemli düzenleyicileridir. Çünkü; adipokinler öncelikle normalden ayrı yağ dağılımı, değiştirilmiş iştah ve doyma, bozulmuş insülin duyarlılığı veya insülin salgılanması ve inflamasyona katkıda bulunabilir.

Bunun bir sonucu olarak, bozulmuş adipoz doku işlevi; proenflamatuar, aterosjen ve diyabetojenik durumuna katkıda bulunur ve mekanik olarak obezite ile bağlantılı bozuklukların gelişmesi ile bağlantılı olabilir. Biyomarkırların veya obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde adipokinlerin moleküler hedeflerini ve potansiyel klinik öneminin işlevinin tanımlanması giderek artan bir ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Li vd. [141] ADM'nin, çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan ve üretilen çok fonksiyonlu düzenleyici olan bir peptit olduğunu bildirmişlerdir. ADM'in salgılanması ve üretimi, adipoz dokularda ve kültürü yapılmış adipozitelde gösterilmiştir. TNF- α ve lipopolisakarit gibi inflamatuvar sitokinler, adipozitelde ADM'nin sentezi için güçlü birer uyarıcıdır. Ayrıca, artmış obezitede adipoz dokuda ADM sentezi ve ADM plazma konsantrasyonları obez kişilerde artmıştır. Adipoz dokuda ADM sentezinin obezlerde artması, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde ADM'in olası katılımını düşündürmekte olduğunu söylemişlerdir. Raporlar, adipoz dokularda ADM sentezinin obez bireylerde arttığını ve bundan başka, enfeksiyöz hastalıklar gibi iltihaplı koşullarda da arttığını göstermektedir.

Christiaens ve Lijnen [170] çalışmalarında; Obezitenin gelişimi, yağ dokusu yapısının önemli modülasyonu ile ilişkilidir. Yağ dokusunun plastisitesi, yetişkinlikte ömrü uzatmak için büyümek veya boyutunu azaltmak için olağanüstü yeteneği ile yansıtılır. Yağ dokusunun genişlemesi damar gelişimi ile bağlantılıdır. Aslında adipoz doku eksplantlarının (dokuların asıl yerlerinden alınarak büyümesi için yapay ortama taşınan kısmı) kan damarı oluşumunu tetiklediği bulguları ile adipogenez sıklıkla anjiogenez ile ilişkilidir, buna karşılık yağ dokusu endotel hücreleri preadiposit farklılaşmasını teşvik eder. Yağ dokusunda anjiogenezde rol oynayan farklı bileşenler tanımlanmıştır. Anjiogenezin modülasyonunun, yağ dokusu gelişimini bozma potansiyeline sahip olabilirdiği ve bu nedenle obezitenin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım sağlayabileceğini söylemişlerdir. BYD ve KYD'nin her ikisinin de proanjiogenik faktörlerin pek çok farklı türlerinden üretimi ve salgılanması, örneğin, vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve hepatosit büyüme faktöründe (HGF) olduğu gibi adipozitel tarafından üretilen iki te-

mel anjiojenik faktördür. Proanjiojenik etkileri ile diğer adipoz doku kaynaklı faktörler şunlardır; vasküler endotelial büyüme faktörü-B (VEGF-B), vasküler endotelial büyüme faktörü-C (VEGF-C), plasenta büyüme faktörü (PIGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), SPARC/osteonektin, anjiopietin-1 (Ang-1), anjiopietin-2 (Ang-2), leptin, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), tümör nekroz faktörü (TNF), doku faktörü (TF), MMP, plazminojen aktifleştiricileri ve katepsinler olduğunu belirtmişlerdir.

Poher vd. [171] termojenik ayırıcı protein1 (UCP1) ifadesi ile karakterize edilen KYD varlığı, son zamanlarda yetişkin insanlarda tanımlanmıştır. BYD "bey hücreler" gibi UCP1'de klasik kahverengi adipozitlerde salgılanır. KYD'nin termojenik aktivitesi ağırlıklı olarak sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Örneğin; Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ve kemik morfojenik protein faktörü-9 (BMP-9) olan endokrin faktörler, esas olarak karaciğerde üretilmesinin yanı sıra BYD'nin "esmerleşmesinin" KYD'nin termogenez aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokusunun iki farklı tipi tanımlanmıştır: beyaz adipozitlerin çoğunluğu tarafından belirlenen esas kahverengi adipozitlerden oluşan KYD ve BYD'nin her ikisi de dokularda hücre içi lipid damlacıkları halinde birikebilirler. BYD bir enerji depolama dokusudur ve evrimsel açıdan ağırlıklı olarak trigliseridler ve açlık dönemleri boyunca serbest yağ asitleri şeklinde enerjinin depolanması, insanlarda uzun süren öğünler arasında hayatta kalabilmeyi sağladığını belirtmişlerdir.

Kim vd. [172] çalışmalarında adipoz dokuda HIF-1 aktivitesine sahip östrojen ve östrojen reseptörlerinin metabolik koruyucu etkisi ile ilişkili bağlantısını araştırmışlardır. HIF-1 adipoz dokularda inflamasyon ve fibrozisi uyarırken, östrojenler ve östrojen reseptörü α (ER α) bunlara karşı ters etkiye sahiptir. Araştırmacılar bu çalışmada östrojen reseptör element (ERE)'in Phd3'ü desteklediğini, 17- β östrojen (E2)/ER α Phd3 transkripsiyon aracılığı HIF1- α 'nın ubikuitinlenmesi sonucunda HIF-1'in negatif enzim düzenleyicisi olduğunu göstermişlerdir.

Leisherer vd. [173] adipoz doku üzerine hipoksiyanın karmaşık etkisini aydınlatmak için, diyabet ve insülin direncini mikrodizin analiz çalışma yöntemi ile olgun adipozitlerde araştırmışlardır. Sonuçta, insülin direnci ve diyabet için hastalık biyomarkırları ve üst düzenleyici genlerin hastalıkla sıkı ilişkili olduğunu, glikolizize müdahil olan genlerin transkripsiyon oranlarında önemli derecede artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Kessenbrock vd. [174] MMP'lerin tümör oluşumu ile ilişkili proteinazların en belirgin ailesini temsil ettiğini bildirmişlerdir. Son bilimsel gelişmeler tümörün mikro modülatörleri olarak MMP'leri belirgin olarak anlamamızı sağlamıştır. ECM hacmi ve kanser hücresi göçü rollerine ilave olarak, MMP'ler, hücre büyümesi, iltihap ya da, anjiogenezin kontrol edilmesi ve hatta non-proteolitik şekilde çalışabilir sinyal yolları düzenler. MMP işlevinin bu yönleri kanser tedavisine yaklaşımımıza yeni bir yön vermiştir. Destekleyici kanıtlar, MMP'ler gibi hücre dışı proteinaz, tümör gelişimi boyunca mikro çevresinin değişikliklerinin birçoğunun hücre yoluyla aracılık ettiği görüşünü desteklediği görülmektedir. Bu enzimlerin, fizyolojik süreçlerde ve sinyal etkinlikleri düzenlediği ve böylece tümör ve stroma arasındaki moleküler iletişimde anahtar oyuncularını temsil etmekte olduğu görülmüştür.

Demirel ve Çetinkaya [175] HIF-1'in oksijen homeostazında önemli bir rol oynadığını belirtmiştir. HIF-1 aynı zamanda anjiogenezis, eritropoezis, demir metabolizması ve glukoz metabolizması gibi metabolik mekanizmaların transkripsiyonel regülatörüdür. Ayrıca doğum öncesi ve sonrası yaşam sürecinde önemli fizyolojik sistemlerin düzenlenmesinde gereklidir. HIF-1 heterodimer proteini oksijen düzenlenmesinde görev yapan HIF1- α ve nükleusta bulunan HIF1- β alt ünitelerinden meydana gelir. HIF-1'in α alt ünitesinin kararlılığı ve aktivitesi; hidroksilasyon, ubikütinasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlarla sağlanır. Araştırmacılar tarafından HIF-1'in yüksek salınımı çeşitli tip kanser olgularında saptanmış ve HIF-1'in hedeflenmesinin kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür.

Ray vd. [176] obezite, akciğer, göğüs duvarı ve diyafram arasındaki ilişkiyi değiştirdiği için solunum fonksiyonlarını değiştirmesini beklediklerini bildirmişlerdir.

Çalışmalarında; obez, sigara içmeyen, spirometri, azot yıkama ile akciğer hacmi ölçümü ve karbon monoksit (DLCO) için tek nefes difüzyon kapasitesi olan 43 yetişkin üzerinde çalışmışlardır. Solunum fonksiyonlarındaki değişiklikler, obezitenin derecesine ekspiratuar rezerv hacmi (ERV), DLCO ve yalnızca aşırı obezite ile değişenlere orantılı olarak değişen hayati kapasite, toplam akciğer kapasitesi ve maksimum kendi isteğine göre değişen iki tipte havalandırma uygulamışlardır. Sık kullanılan tahmini denklemler ile karşılaştırıldığında aşırı obeziteye sahip olanların kilo (kg) / boy (cm) oranının 1.0'ı aşması dışında, obezite derecesine göre gruplandırılmış deneklerin ortalama değerleri, tahmin edilen değerlere çok yakın olduğunu tespit etmişler. Ortalama 56 kg'ı kaybeden 29 denekte, DLCO'da belirgin bir azalma ile birlikte hayati kapasite, ERV ve maksimal gönüllü ventilasyonda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Çoğu kişi, tahmin edilen değerler için genel kabul görmüş % 95 güven sınırları içine girdiğinden, obezitenin genellikle normal öngörücülerin kullanımını engellemediği sonucuna varmışlardır. Anormal bir pulmoner fonksiyon testi değeri; aşırı obezite dışında obezite ile değil, iç akciğer hastalığından kaynaklandığı düşünülmeli gerektiğini belirtmişlerdir.

Maffeis vd. [177] çalışmalarında, bir grup çocuğun besin alımı, besin alımının bölünmesi, ebeveynlerinin kilolu olması ve yağlanması arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Yaşları 7-11 arasındaki 530 çocuk üzerinde çalışma yapmışlar ve bunların; 278'i erkek, 252'i de kadındır. Çocukların yağlanmasının ebeveynlerinin VKİ, karbonhidrat ve yağ alımı ile akşam yemeğinde alınan enerjinin oranı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Sonuçta, diyet bileşiminin, ebeveynlerin fazla kiloları dikkate alındığında çocukların yağlanmasını açıklamaya katkıda bulunmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, özellikle akşam yemeğinde, farklı yemekler arasında enerji alımının yüzdelik dağılımına baktıklarında her iki cinsiyetten çocuklarda şişmanlığın bireyler arası varyansını açıklamaya katkıda bulunduğunu gördüler. Huang vd. [178] obezitenin, hipertansiyon riskini arttırdığını, ancak orta derecede ve uzun vadede kilo değişikliklerinin etkileri tam olarak ölçülmemiş olmasından dolayı bu konu üzerine çalışmışlar. Araştırma, çalışan hemşire topluluğunda yapılmış. 1976'dan bu yana her iki yılda 30 ila 55 yaş arası 82.473 ABD'li çalışan kadın hemşire topluluğu izlenmiştir.

Takip % 95 oranında gerçekleştirilmiş. İncelenen birincil risk faktörleri: 1) 18 yaş ve orta yaşdaki VKİ değerleri, 2) uzun vadeli ve orta vadeli ağırlık değişimleri olan hipertansiyonlu çalışan hemşire topluluğu araştırılmış. 1992'ye gelindiğinde, 16.395 çalışan hemşire topluluğunda hipertansiyon teşhisi konmuş. Birden fazla ortak değişken için düzeltme yapıldıktan sonra, 18 yaş ve orta yaştaki VKİ, hipertansiyon oluşumu ile pozitif ilişkili olduğu görülmüş (eğilim $P < 0.001$). 18 yaşından sonra uzun süreli kilo kaybının, hipertansiyon riskini önemli ölçüde azalttığını ve ağırlık artışının ise artırdığını tespit etmişler. VKİ'nin orta yaş kadınlar arasında kilo kaybı daha belirgin bir fayda sağlamıştır. Ağırlık değişikliği ile hipertansiyon riski arasındaki ilişki, 45 yaşın altındaki kadınların, 55 yaşın üzerindeki kadınlardan daha fazla risk altında olduklarını belirtmişlerdir. 1976 sonrası orta vadeli ağırlık değişimleri, hipertansiyon riski ile benzer ilişkiler göstermişler. Sonuç olarak erişkinlerde aşırı kilo ve az oranda kilo alımının, önemli ölçüde hipertansiyon risk faktörünü arttırdığını ve kilo kaybının ise hipertansiyon riskini azalttığını belirtmişlerdir.

Cicuttini vd. [179] orta yaştaki kadınların çeşitli eklem bölgelerinde obezite ve osteoartrit (OA) ilişkisini incelemişler ve OA ile ilişkili ağırlık farkının büyüklüğünü tahmin etmeye çalışmışlardır. 48-70 yaşlarındaki ikiz kadınlara dayalı popülasyon tabanlı bir eş-ikiz kontrol çalışması gerçekleştirmişlerdir. Obezite; ellerin, diz ve carpometakarpal (CMC) eklemlerinin tibiofemoral ve patellofemoral eklemlerinde OA gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu ve vücut ağırlığındaki kg artış başına OA riskinin % 9-13'lük önemli artışın meydana geldiğini görmüşler. Bu, OA için önleyici bir sağlık önlemi olarak hafif kilo vermenin bile potansiyel önemini vurgulamışlardır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmada Kullanılan Sıçanlar

Çalışmada, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tarafından üretilen 5 aylık Sprague Dawley ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık/karanlık, havalandırılmalı, 24°C oda ısısında, özel kafeslerde barındırıldı. Obezite grubu dışındaki sıçanlara standart sıçan yemi ve su verildi. Obezite oluşturulmak istenen gruba ise yüksek yağ içerikli diyet yemi ve su verildi. Sıçanların yem ve su ihtiyaçları deneyin başlangıcından sonlanmasına kadar günlük olarak takibi yapıldı. Haftada bir kez ve haftanın aynı günü sıçanların tartımı yapıp ağırlıkları kaydedildi. Bu işlemler yapılırken sıçanların gözle fiziki muayenesi de takip edildi. Sıçanları obez yapmak için 23 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyet yem ile beslendi. Obez oluşturulmak istenen sıçanlarda % 20-25 ağırlık artışı sağlandı. Ortalama ağırlıkları 450-534 g arasında değişkenlik gösterdi.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan sıçan grupları, sayıları ve beslenme içerikleri

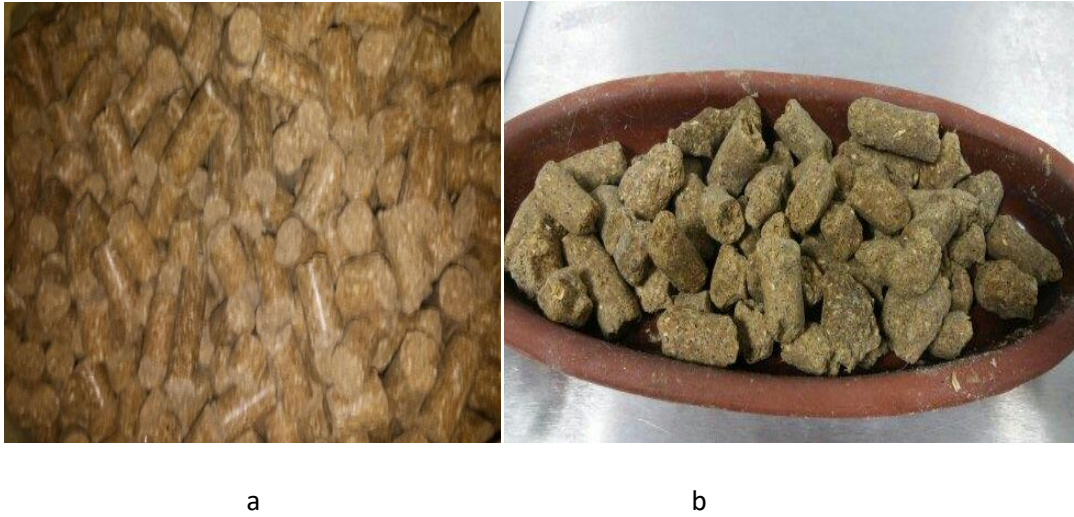
1. Grup	6 Adet Sıçan	Standart Sıçan Yemi / Normal Oksijen (NB/NO)
2. Grup	6 Adet Sıçan	Standart Sıçan Yemi / Düşük Oksijen (NB/DO)
3. Grup	6 Adet Sıçan	Yüksek Kalorili Beslenme /Normal Oksijen (YKB/NO)
4. Grup	6 Adet Sıçan	Yüksek Kalorili Beslenme /Düşük Oksijen (YKB/DO)

3.1.1. Standart sıçan yem içeriği

Deneyde kullanılacak olan iki grup sıçan, standart sıçan yem ile beslendi. Su ihtiyaçları ise normal musluk suyu ile karşılandı. Sıçanların su tüketim miktarı serbest bırakıldı (Şekil 3.1.a.).

3.1.2. Yüksek yağ içerikli sıçan yemi

Obezite grubu oluşturulacak sıçanlara; 695 gram standart sıçan yemi, 250 gram böbreküstü yağı ve iç yağı karışımı, 20 gram toz kolesterol (Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş), 15 gram toz şeker (Mert Şeker-Mert Gıda Giyim San. ve Tic.A.Ş.), 20 gram biovita (vitamin-amin oasit premiksi) (Industrial Veterinaria S.A.) ve yeterli miktarda su ile iyice karıştırılarak yem (toplam 1000 gram) hazırlandı. Hazırlanan karışım yem yapma makinasından geçirilerek sıkıştırıldı ve peletler elde edildi (Şekil 3.1.b.). Hazırlanan peletler havalandırması iyi olan alana serilerek kurumaları sağlandı. Sıçanların hareket etmelerini kısıtlamak üzere dörderli olarak kafeslere konuldu. Toplam 25 kg standart sıçan yemi bu şekilde taze olarak hazırlandı.



Şekil 3.1. a) Standart sıçan yemi b) Yüksek yağ içerikli sıçan yemi

3.1.3. Çalışma düzeneğinin hazırlanması ve grupların oluşturulması

Çalışmamızdaki deney düzeneği için iç hacmi büyük olan, şeffaf, hava kaçağı olmayan, iki adet hava giriş ve çıkışı, oksijen tüpüne bağlantısı olan kafes temin edildi. % 17'lik oksijen tüpü ve flowmetre kullanıldı. Kafesin hava çıkışı kısmına yarıya kadar içerisinde su bulunan hava çıkışı ve hızını takip amaçlı beher kullanıldı.

Sıçanlar beslenme şekillerine ve hipoksiyaya maruz bırakılma durumuna göre dört gruba ayrıldı. Normal Beslenme/Normal Oksijen (NB/NO), Normal Beslenme/Düşük Oksijen (NB/DO) ve Yüksek Kalorili Diyetle Beslenme/Normal Oksijen (YKB/NO) ile Yüksek Kalorili Diyetle Beslenme/Düşük Oksijen (YKB/DO) şeklinde hazırlanmış olduğumuz sıçanlar kafeslere konuldu. Bu kafeslerden NB/DO ile YKB/DO için hazırladığımız grubu hipoksiyaya maruz bırakmak amaçlı hazırlanan kafese yerleştirilerek çalışma başlatıldı. % 17'lik düşük oksijen basıncına maruz bırakılan sıçanlar 24 saat sonra hipoksiya uygulamasına son verilip kafeslerinden çıkarıldı (Şekil 3.2.). Çalışmada kullanılacak tüm sıçanların dokuları uygun koşullarda alınıp saklandı.

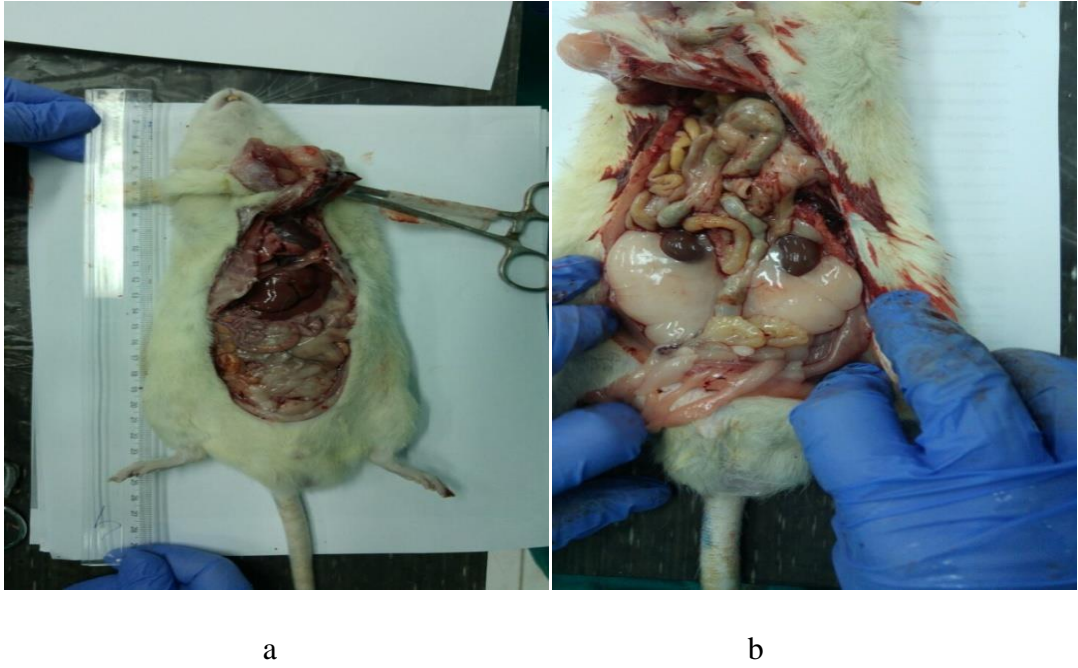


Şekil 3.2. Sıçanlar için hazırlanan düşük oksijen basıncı içeren düzenek ve kabin

3.2. Dokuların Alınması

Anestezi işlemi için anestezik madde olarak 1500 µl/kg ketamin ve 500 µl/kg ksilazin karışımı intramüsküler (i.m.) olarak uygulandı.

Sıçanların bayılmaları, arka ayakları pensetle sıkıştırılarak, bıyıklarının düşmesi ve elle de hafif dokunuşlar ile gözlenerek kontrol edildi. Anestezik madde verilen sıçanların abdomenlerinden bir kesik açılarak göğüs kafesine kadar kesildi (Şekil 3.3.a, Şekil 3.3.b). Göğüs kafesleri de açılarak vena kava kesildi. Kalbin sağ ve sol karıncıklarına 5'er ml serum fizyolojik enjekte edilerek perfüzyon işlemi tamamlandı.



Şekil 3.3. Sıçanlardan doku alınması sırasında gözlenen değişimler. a) Normal beslenen Sıçan b) Yüksek Kalori ile Beslenen Sıçan

Gruplar arasında karaciğer dokusu fiziksel olarak incelendiğinde; YKB/NO ve YKB/DO ile beslenen sıçan karaciğerlerinin, NB/NO ve NB/DO'dakilerden daha yağlı ve renk tonunda beyazlama olduğu gözle farkedilir şekilde görüldü.

Gruplar arasında akciğer dokusu fiziksel olarak incelendiğinde; YKB/NO ve YKB/DO ile beslenen sıçan akciğerlerinin, NB/NO ve NB/DO'dakilerden daha yağlı ve renk tonunda beyazlama olduğu gözle görülür şekilde izlendi.

Gruplar arasında BYD fiziksel olarak incelendiğinde; YKB/NO ve YKB/DO ile

beslenen sıçan BYD'lerini, NB/NO ve NB/DO'dakilerden daha yağlı ve yağ miktarlarının arttığı gözlemlendi. Gruplar arasında KYD fiziksel olarak incelendiğinde; YKB/NO ve YKB/DO ile beslenen sıçan KYD'sinin, NB/NO ve NB/DO'dakilerden daha az miktarda olduğu görüldü.

Gruplar arasında plazma fiziksel olarak incelendiğinde; YKB/NO ve YKB/DO ile beslenen sıçan kan plazmalarının, NB/NO ve NB/DO'dakilerden görüntü olarak daha bulanık ve plazma yüzeyinde yağ tabakasının (yağlanmadan dolayı) oluştuğu görüldü.

Aynı zamanda NB/DO ve YKB/DO grubundaki sıçanların düşük oksijene maruz bırakılmasından dolayı iç organlarının rengi doğal canlı pembemsi renklerinden yeşilimsi mavimsi bir renk halinde oldukları ve en fazla kilo artışı olan sıçanların düşük oksijenli ortamda dayanıklılıklarının daha zayıf olduğu gözlemlendi (Şekil 3.4.a, Şekil 3.4.b).



a

b

Şekil 3.4. Normal ve hipoksiyaya maruz bırakılan sıçan görüntülerinin karşılaştırması. a) Normal sıçan görüntüsü. b) Hipoksiya sonrası sıçan görüntüsü

3.2.1. Karaciğer, akciğer, kahverengi yağ doku, beyaz yağ doku, kan (plazma) dokunun toplanması ve homojenizasyonu

Deneyde kullanılan sıçanların kalbinden öncelikle kan dokusu alınıp EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)'lı tüplere konuldu. Sonrasında perfüzyon işlemi yapıp sıçanın kalbi çıkarılarak ötenazi yapıldı. Akciğer ve karaciğer dokusunun tamamı alındı. Serum fizyolojik ile tekrar perfüze edilerek etiketli aliminyum folyolara sarıldı. Barsaklar kaldırılarak retroperitoneal beyaz yağ dokusu toplandı. Sıçanın dorsal kısmı açılarak interskapüler kahverengi yağ dokusu toplandı. Dokular toplandıktan hemen sonra sıvı azot içerisinde atıldı. Diseksiyon işlemleri bittikten sonra dokular sıvı azot içerisinde çıkarılarak -40 °C'de muhafaza edildi.

Homojenizasyon işleminin tamamı mümkün olduğunca buz içerisinde, hızlı ve seri bir şekilde yapıldı. Dokular bistüri ile kesilip hassas terazide (ATX224) tartımı yapıp içerisinde tampon çözeltisi olan ependorf tüplere alındı. Yaklaşık 0.05-0.06 gram olarak alınan dokuya 1000 µl 0.2 M pH: 7.3 fosfat tamponu eklendi. Buz içerisindeki ependorf tüpleri içerisindeki doku makasla daha küçük parçalara bölündü. Buz içerisinde 30 ile 60 saniye arasında ultrasonifikatörde (BANDELIN SONOPLUS) sonifiye edildi. Parçalanan dokular santrifüj (MicroCL 21 centrifuge) edilip süpernatant kısmı ayrılarak -40 °C'de saklandı.

3.3. Adrenomedullin (ADM) Ölçümü

Karaciğer, akciğer, BYD, KYD homojenat örneklerinde ve plazmada çalışılan ADM miktarı Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. tarafından üretilen Rat ADM Elisa Kit (EA0547Ra) ile 450 nm'de mikrolaka okuyucuda (BioTek® SYNERGY H1) saptandı. Yapılan ölçümler sonucunda kit içeriğinde verilen protokole göre standart grafik çizildi. ADM miktarları standart grafik kullanılarak hesaplandı.

3.4. Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) Ölçümü

Karaciğer, akciğer, BYD, KYD homojenat örneklerinde ve plazmada çalışılan HIF1- α miktarları Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. tarafından üretilen Rat HIF1- α Elisa Kit (EA0210Ra) ile 450 nm'de mikrolaka okuyucuda (BioTek® SYNERGY H1) saptandı. Yapılan ölçümler sonucunda kit içeriğinde verilen protokole göre standart grafik çizildi. HIF1- α miktarları standart grafik kullanılarak hesaplandı.

3.5. Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Ölçümü

Karaciğer, akciğer, BYD, KYD homojenat örneklerinde ve plazmada çalışılan MMP-II miktarı Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. tarafından üretilen Rat MMP-II Elisa Kit (EA0315Ra) ile 450 nm'de mikrolaka okuyucuda (BioTek® SYNERGY H1) saptandı. Yapılan ölçümler sonucunda kit içeriğinde verilen protokole göre standart grafik çizildi. MMP-II miktarları standart grafik kullanılarak hesaplandı.

3.6. İstatiksel Yöntem

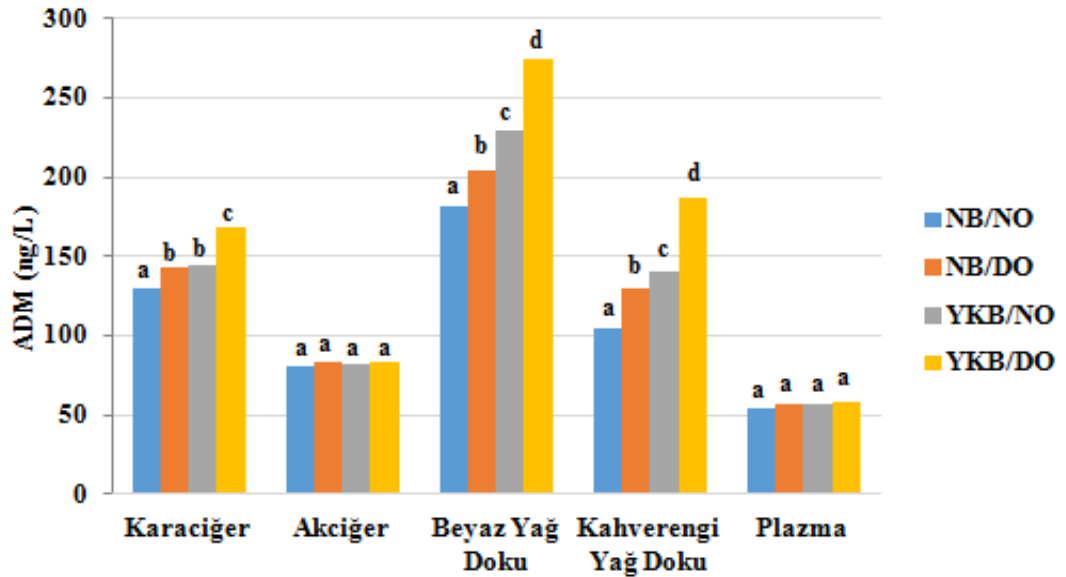
İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows Version 15.0 paket program ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlere ilişkin veriler ortalama \pm standart hata ile verildi. Gruplar arasındaki farkları saptamak için t test yöntemi kullanıldı. Bulunan değer %5 anlamlılık düzeyinde (%95 güven aralığında, $p < 0.05$) değerlendirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Tüm çalışma gruplarında; karaciğer, akciğer, BYD, KYD ve plazmada ADM, HIF1- α ve MMP-II miktarları elisa yöntemi ile ölçüldü. Dokularda ölçülen ADM miktarları Çizelge 4.1’de, HIF1- α miktarları Çizelge 4.2’de ve MMP-II ise Çizelge 4.3’de gösterilmiştir. Grafikselleştirilmeleri ise Şekil 4.1, Şekil 4.2’de ve Şekil 4.3’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sıçan dokularında adrenomedullin (ADM) miktarları (ng/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir. Sonuçlar Ort \pm SH olarak verilmiştir.

	Karaciğer	Akciğer	BYD	KYD	Plazma
NB/NO	130.08 \pm 3,04 ^a	79.99 \pm 2,76 ^a	182.12 \pm 13,08 ^a	104.53 \pm 5,38 ^a	53.44 \pm 1,68 ^a
NB/DO	142.41 \pm 2,78 ^b	83.21 \pm 4,83 ^a	203.56 \pm 7,69 ^b	130.36 \pm 2,38 ^b	56.34 \pm 1,93 ^a
YKB/NO	143.77 \pm 6,79 ^b	81.35 \pm 4,79 ^a	229.33 \pm 12,11 ^c	140.13 \pm 4,13 ^c	56.8 \pm 2,57 ^a
YKB/DO	167.8 \pm 6,73 ^c	83.88 \pm 8,21 ^a	274.45 \pm 10,75 ^d	186.71 \pm 0,91 ^d	58.35 \pm 6,04 ^a

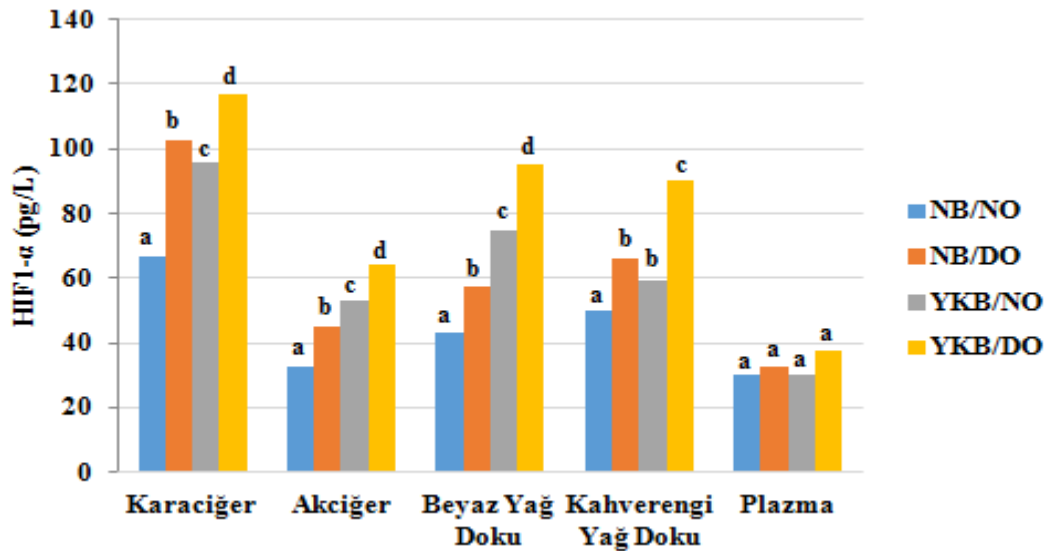


Şekil 4.1. Adrenomedullin (ADM) miktarları

Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'i incelediğimizde, tüm gruplarda (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) ve dokularda (karaciğer, akciğer, BYD, KYD ve plazma) çalışılan ADM düzeylerinde en fazla artışın BYD ve KYD'de olduğu görülmüştür. NB/NO gurubu ile YKB/DO grubunun karaciğer dokusundaki ADM düzeyleri kıyaslandığında YKB/DO grubunda anlamlı artış olduğu görülürken ($p<0.05$), NB/DO ve YKB/NO bu gruplar arasında ise anlamlı bir artış olmamıştır ($p>0.05$). Akciğer dokusu ve plazmada ADM miktarlarında anlamlı bir artış olmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.2. Sıçan dokularında hipoksiya indüklenebilir faktör1- α (HIF1- α) miktarları (pg/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak farklıdır. Sonuçlar Ort \pm SH olarak verilmiştir.

	Karaciğer	Akciğer	BYD	KYD	Plazma
NB/NO	66.65 \pm 1.99 ^a	32.95 \pm 0.70 ^a	43.46 \pm 3.49 ^a	50.29 \pm 4.84 ^a	30.13 \pm 1.51 ^a
NB/DO	102.35 \pm 3.36 ^b	45.20 \pm 1.87 ^b	57.15 \pm 4.96 ^b	66.08 \pm 3.15 ^b	32.71 \pm 0.86 ^a
YKB/NO	95.69 \pm 4.38 ^c	52.79 \pm 1.33 ^c	74.99 \pm 2.99 ^c	59.23 \pm 2.44 ^b	30.41 \pm 1.33 ^a
YKB/DO	117.14 \pm 3.72 ^d	64.19 \pm 3.51 ^d	95.24 \pm 3.01 ^d	90.12 \pm 4.45 ^c	37.79 \pm 2.89 ^a

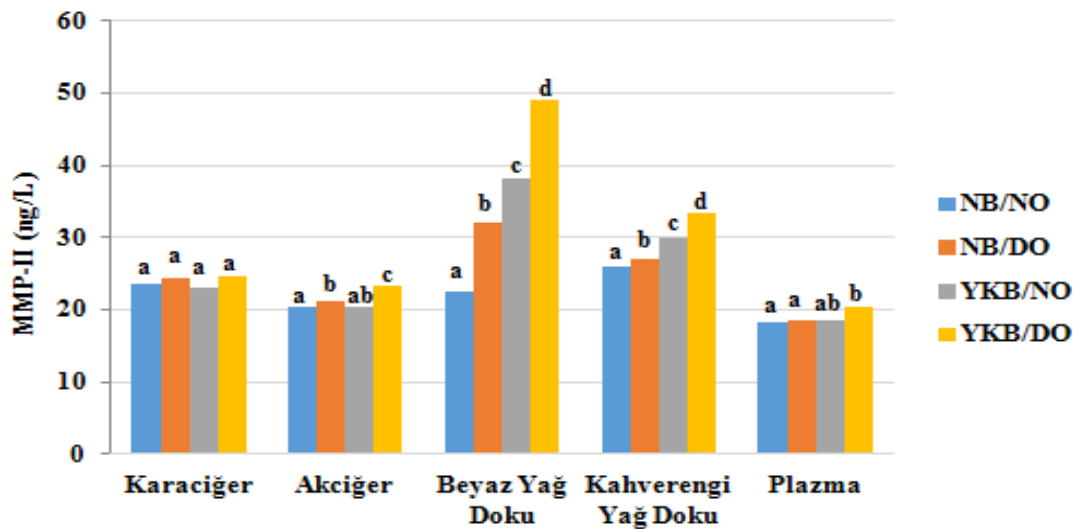


Şekil 4.2. Hipoksiya indüklenebilir faktör1- α (HIF1- α) miktarları

Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2'yi incelediğimizde, tüm gruplarda (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) ve dokularda (karaciğer, akciğer, BYD, KYD ve plazma) çalışılan HIF1- α düzeylerine baktığımızda en büyük anlamlı artışın BYD'de olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Karaciğer ve akciğer dokusundaki HIF1- α düzeyleri de anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$). KYD'ye baktığımızda NB/NO ile YKB/DO grupları arasında anlamlı artış olmuştur ($p < 0.05$). NB/DO ile YKB/NO grupları arasında anlamlı artış olmamıştır ($p > 0.05$). NB/DO, YKB/NO grupları ile NB/NO ve YKB/DO grupları arasında anlamlı fark olmuştur ($p > 0.05$). Plazmada ise gruplar arasında HIF1- α miktarında anlamlı bir artış olmamıştır ($p > 0.05$).

Çizelge 4.3. Sıçan dokularında matriks metaloproteinaz-II (MMP-II) miktarları (ng/L). Sütunlarda farklı harfler arasındaki farklar istatistiksel olarak farklıdır. Sonuçlar Ort \pm SH olarak verilmiştir.

	Karaciğer	Akciğer	BYD	KYD	Plazma
NB/NO	23.60 \pm 0,45 ^a	20.25 \pm 0,36 ^a	22.47 \pm 2,21 ^a	25.92 \pm 0,97 ^a	18.22 \pm 0,32 ^a
NB/DO	24.31 \pm 0,94 ^a	21.13 \pm 0,23 ^b	32.05 \pm 2,43 ^b	27.01 \pm 0,73 ^b	18.48 \pm 0,38 ^a
YKB/NO	22.94 \pm 1,21 ^a	20.47 \pm 0,21 ^{ab}	38.27 \pm 1,88 ^c	30.02 \pm 0,51 ^c	18.62 \pm 0,74 ^{ab}
YKB/DO	24.53 \pm 0,92 ^a	23.23 \pm 0,46 ^c	48.94 \pm 2,78 ^d	33.29 \pm 0,97 ^d	20.32 \pm 0,30 ^b



Şekil 4.3. Matriks metaloproteinaz-II (MMP-II) miktarları

Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'ü incelediğimizde, tüm gruplarda (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) ve dokularda (karaciğer, akciğer, BYD, KYD ve plazma) çalışılan MMP-II düzeylerine baktığımızda en büyük anlamlı artışın BYD'de olduğu görülmüştür ($p<0.05$). MMP-II miktarındaki ikinci anlamlı artış ise KYD'de görülmüştür ($p<0.05$). Karaciğer dokusunda MMP-II miktarında anlamlı bir artış olmamıştır ($p>0.05$). Akciğer dokusunda NB/NO gurubu YKB/DO grubu ile kıyaslandığında YKB/DO gurubunda az da olsa MMP-II miktarında anlamlı bir artış olduğu görülürken ($p<0.05$), NB/DO ve YKB/NO grupları arasında anlamlı bir fark olmamıştır ($p>0.05$). YKB/DO grubu ile diğer üç grup (NB/NO, NB/DO, YKB/NO) arasında MMP-II miktarları açısından kıyaslandığında anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür ($p<0.05$). NB/NO ile NB/DO grupları arasında da anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). Plazmada ise YKB/DO grubu diğer gruplarla kıyaslandığında düşük de olsa anlamlı bir artış olmuştur ($p<0.05$). Diğer üç grup (NB/NO, NB/DO, YKB/NO) arasında ise MMP-II miktarlarının artışında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

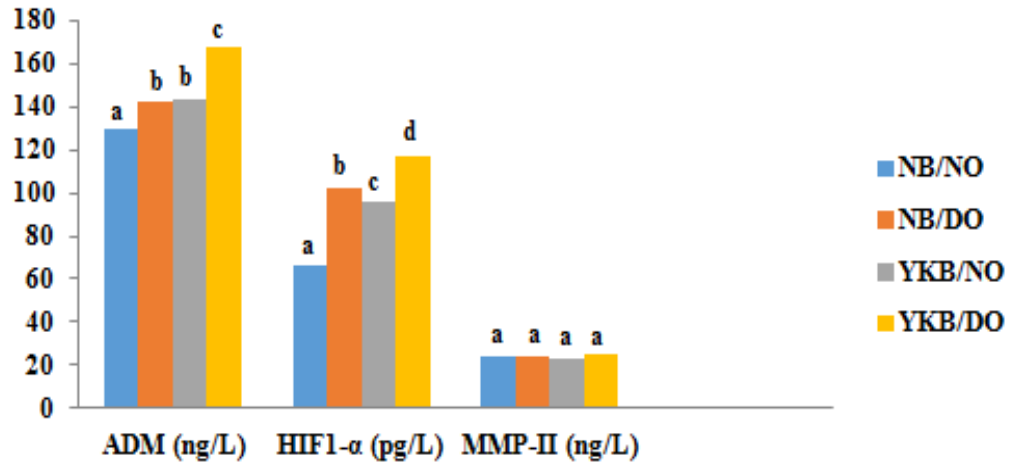
4.1. Karaciğer Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları arasında karaciğer dokusundaki ADM, HIF1- α ve MMP-II miktarlarına baktığımızda en büyük artışın; ADM ve HIF1- α miktarında olduğu görülmüştür ($p<0.05$). ADM ve HIF1- α miktarındaki en büyük artış ise YKB/DO grubunda görülmüştür ($p<0.05$). NB/DO ve YKB/NO grupları ADM miktarları açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). NB/NO gurubuna göre NB/DO ve YKB/NO gurubunda ADM miktarı yönünden anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$). NB/NO ile YKB/DO grupları arasında ADM miktarı açısından anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). NB/NO grubu ile YKB/DO grubu arasında ADM miktarı açısından anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları HIF1- α miktarları açısından kıyaslandığında ise bu dört grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

HIF1- α miktarındaki en fazla artış ise YKB/DO grubunda olmuştur. Yine bu dört grup MMP-II miktarları açısından kıyas yapıldığında ise anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Çizelge 4.4. Karaciğer dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması

	ADM (ng/L)	HIF1- α (pg/L)	MMP-II (ng/L)
NB/NO	130.08 \pm 3,04 ^a	66.65 \pm 1.99 ^a	23.60 \pm 0,45 ^a
NB/DO	142.41 \pm 2,78 ^b	102.35 \pm 3.36 ^b	24.31 \pm 0,94 ^a
YKB/NO	143.778 \pm 6,79 ^b	95.69 \pm 4.38 ^c	22.94 \pm 1,21 ^a
YKB/DO	167.8 \pm 6,73 ^c	117.14 \pm 3.72 ^d	24.53 \pm 0,92 ^a



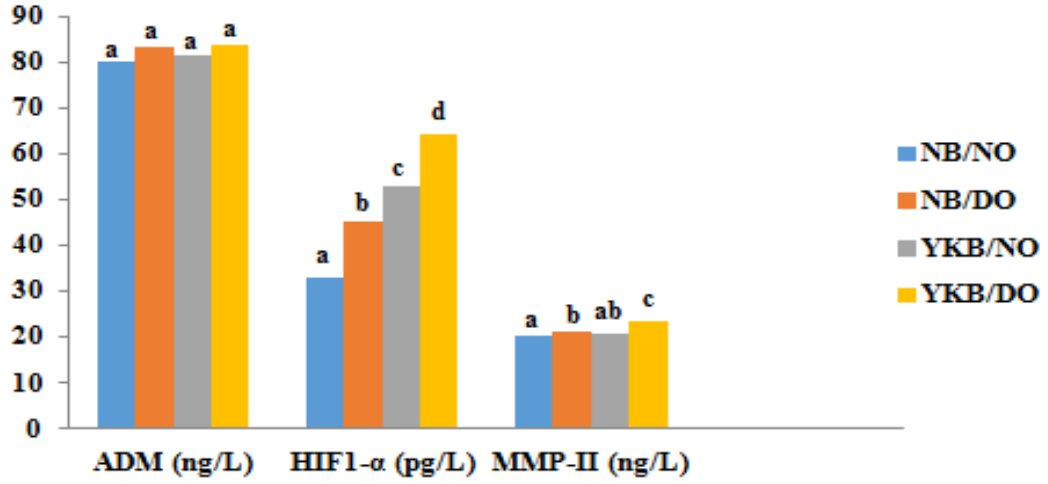
Şekil 4.4. Karaciğer dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması

4.2. Akciğer Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları arasında akciğer dokusundaki ADM miktarı bakıldığında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bu dört grup HIF1- α miktarı açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.05$). HIF1- α miktarı açısından dört grup birbirleri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı farkların olduğu görülmüştür ($p<0.05$). HIF1- α miktarı açısından en anlamlı fark ise YKB/DO grubunda görülmüştür. NB/NO grubu ile YKB/DO grubu arasında MMP-II miktarı açısından anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). YKB/DO grubu MMP-II miktarı açısından diğer üç grup ile kıyaslandığında, YKB/DO grubunda anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). NB/DO ile YKB/NO grupları arasında MMP-II miktarı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.5. Akciğer dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması

	ADM (ng/L)	HIF1- α (pg/L)	MMP-II (ng/L)
NB/NO	79.99 \pm 2,76 ^a	32.95 \pm 0.70 ^a	20.25 \pm 0,36 ^a
NB/DO	83.21 \pm 4,83 ^a	45.20 \pm 1.87 ^b	21.13 \pm 0,23 ^b
YKB/NO	81.35 \pm 4,79 ^a	52.79 \pm 1.33 ^c	20.47 \pm 0,21 ^{ab}
YKB/DO	83.88 \pm 8,21 ^a	64.19 \pm 3.51 ^d	23.23 \pm 0,46 ^c



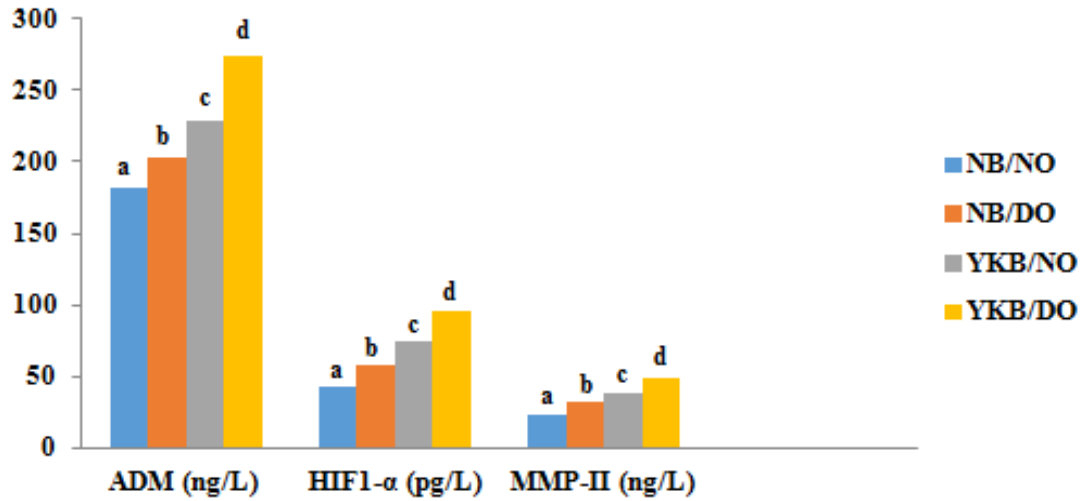
Şekil 4.5. Akciğer dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması

4.3. Beyaz Yağ Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1-α (HIF1-α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Miktarlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları arasında BYD'deki ADM, HIF1-α ve MMP-II miktarlarına baktığımızda büyük ve anlamlı artışın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). YKB/DO grubuna baktığımızda bu üç faktör miktarlarında en büyük anlamlı artışın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Sırayla bu dört grupta (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) ve yine sırayla bu üç faktörde (ADM, HIF1-α ve MMP-II) giderek artan anlamlı artışın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Sırasıyla gruplar (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) arasındaki en büyük anlamlı artış ADM, sonra HIF1-α ve daha sonrasında ise MMP-II miktarında görülmüştür ($p < 0.05$).

Çizelge 4.6. Beyaz yağ dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması

	ADM (ng/L)	HIF1- α (pg/L)	MMP-II (ng/L)
NB/NO	182.12 \pm 13,08 ^a	43.46 \pm 3.49 ^a	22.47 \pm 2,21 ^a
NB/DO	203.56 \pm 7,69 ^b	57.15 \pm 4.96 ^b	32.05 \pm 2,43 ^b
YKB/NO	229.33 \pm 12,11 ^c	74.99 \pm 2.99 ^c	38.27 \pm 1,88 ^c
YKB/DO	274.45 \pm 10,75 ^d	95.24 \pm 3.01 ^d	48.94 \pm 2,78 ^d



Şekil 4.6. Beyaz yağ dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması

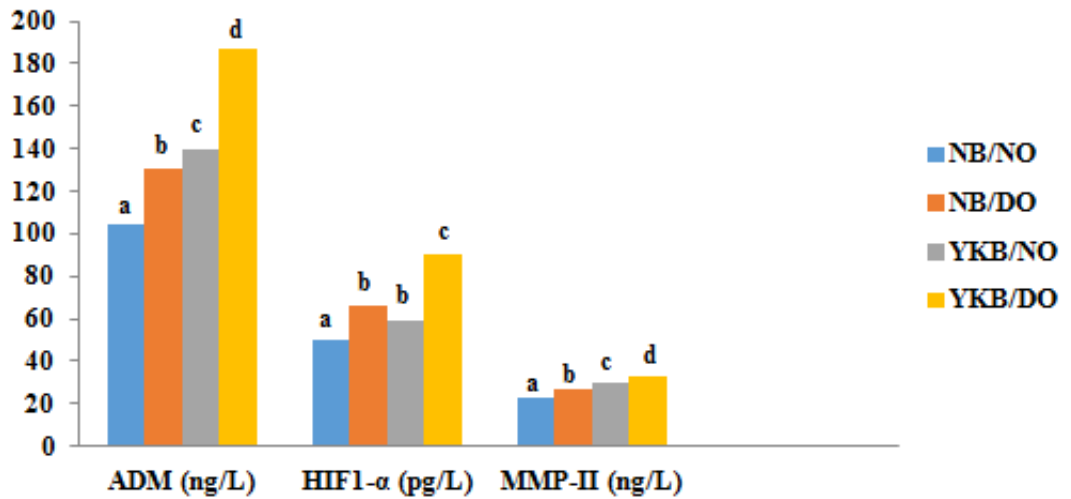
4.4. Kahverengi Yağ Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matriks Metaloproteinaz-II (MMP-II) Gruplar Arasında Miktarlarının Karşılaştırılması

NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları arasında KYD'deki ADM ve MMP-II miktarlarına baktığımızda bu dört grupta da anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

YKB/DO grubunda bu üç faktör içerisinde en büyük anlamlı artış ADM miktarında görülmüştür ($p<0.05$). Sırayla bu dört grupta (NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO) ve yine sırayla iki faktörde (ADM ve MMP-II) giderek artan anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p<0.05$). KYD'de NB/DO ile YKB/NO grupları arasında HIF1- α miktarı açısından anlamlı fark olmamıştır ($p>0.05$). KYD'de NB/NO ile YKB/DO grupları arasında HIF1- α miktarı açısından anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). KYD'de YKB/DO grubunun NB/NO, NB/DO, YKB/NO grupları arasında HIF1- α miktarı açısından anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). KYD'de NB/NO grubu ile NB/DO, YKB/NO grupları arasında da anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Çizelge 4.7. Kahverengi yağ dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması

	ADM (ng/L)	HIF1- α (pg/L)	MMP-II (ng/L)
NB/NO	104.53 \pm 5,38 ^a	50.29 \pm 4.84 ^a	25.92 \pm 0,97 ^a
NB/DO	130.36 \pm 2,38 ^b	66.08 \pm 3.15 ^b	27.01 \pm 0,73 ^b
YKB/NO	140.13 \pm 4,13 ^c	59.23 \pm 2.44 ^b	30.02 \pm 0,51 ^c
YKB/DO	186.71 \pm 0,91 ^d	90.12 \pm 4.45 ^c	33.29 \pm 0,97 ^d



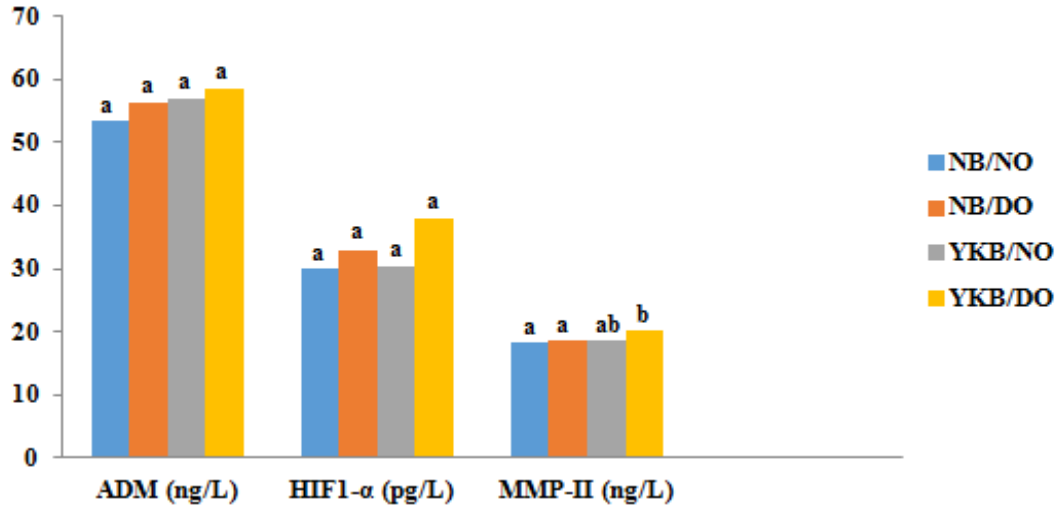
Şekil 4.7. Kahverengi yağ dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması

4.5. Kan (Plazma) Dokusundaki Adrenomedullin (ADM), Hipoksiya İndüklenebilir Faktör1- α (HIF1- α) ve Matris Metaloproteinaz-II (MMP-II) Gruplar Arasında Miktarlarının Karşılaştırılması

NB/NO, NB/DO, YKB/NO ve YKB/DO grupları arasında plazmada ADM ve HIF1- α miktarlarına baktığımızda anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Plazmada NB/NO ve YKB/DO grupları MMP-II miktarları açısından değerlendirildiğinde bu iki grup arasında düşük de olsa anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür ($p<0.05$). MMP-II miktarları açısından NB/NO, NB/DO, YKB/NO grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.8. Plazma dokusunun bazı anjiogenik (ADM, HIF1- α , MMP-II) faktörler yönünden gruplar arasında karşılaştırılması

	ADM (ng/L)	HIF1- α (pg/L)	MMP-II (ng/L)
NB/NO	53.44 \pm 1,68 ^a	30.13 \pm 1.51 ^a	18.22 \pm 0,32 ^a
NB/DO	56.34 \pm 1,93 ^a	32.71 \pm 0.86 ^a	18.48 \pm 0,38 ^a
YKB/NO	56.8 \pm 2,57 ^a	30.41 \pm 1.33 ^a	18.62 \pm 0,74 ^{ab}
YKB/DO	58.35 \pm 6,04 ^a	37.79 \pm 2.89 ^a	20.32 \pm 0,30 ^b



Şekil 4.8. Plazma dokusunda her bir anjiogenik faktörün gruplar arasında karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, DSÖ tarafından; ‘yağ dokusunda ve diğer organlarda sıhhati normal olmayacak biçimde olumsuz etkileyecek veya çok büyük oranda yağın toplanması’ diye tanımlanmıştır [2]. Günümüz insanların başta gelen sıhhat problemlerinden biri haline gelen şişmanlık, dünyadaki hızlı yayılışına bağlı olarak beraberinde getirdiği hastalık riskleri sebebiyle güncelliği devam etmekte olan bir konudur [3]. Sebep olduğu hastalıklar nedeniyle yaşam süresi kısaltmakta ve yaşam kalitesi azalmaktadır [4]. Obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kronik kalp hastalığı, felç, karaciğer yağlanması, demans, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini önemli derecede arttırır. Böylece, DSÖ beklentilerine göre 2020’de ateroskleroz, diyabet ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalık ve/veya hastalıkların bir sonucu olarak ortalama yaşam süresini düşüreceği tahmin edilmektedir [5-7].

Obezitenin gelişmesi adipoz doku yapısının önemli değişimi ile bağlantılıdır. Adipoz dokusunun plastisitesi onun olağanüstü genişleyebilme yeteneği veya yetişkinin ömrü boyunca adipoz doku büyüklüğünün azaltılması ile yansıtılır. Adipoz dokusunun genişlemesi damar gelişimi ile bağlantılıdır [8]. Subkutan adipoz dokusu enerji depolanmasının yanısıra vücuda ısı izolasyonu ve destek de sağlar. Artışı kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara neden olmazken, iç organların etrafını saran adipoz doku bu hastalıkları beraberinde getirir. Bunun sebebi adipoz dokusunun endokrin bez gibi fonksiyon görmesinden kaynaklanabilir. Omental adipoz doku steroid hormonların dönüşümünde görev yapar. BYD ve KYD dokusu arasında damarlanma, yerleşim, fonksiyon ve renk farkı bulunmaktadır. KYD’nin BYD’den daha koyu veya daha kahverengi görünmesinin sebebi sitoplazmalarında koyu rengini çok fazla mitokondri bulundurmalarıdır. Ayrıca mitokondrilerinde termojenik ayırıcı protein (UCP) bulundurduklarından bu proteinler sayesinde oksidatif fosforilasyonda bulunan elektron gradientini ortadan kaldırarak enerjinin ısı halinde harcanmasına yol açarlar. Adipoz dokular arasında görülen bu farklı işlevlerden dolayı ADM seviyelerinin farklı olduğu düşünülmektedir. ADM, çeşitli

hücre tipleri tarafından salgılanan ve üretilen çok fonksiyonlu düzenleyici bir peptittir. Obezitede adipoz dokuda ADM sentezi ve ADM plazma konsantrasyonları obez kişilerde arttığı görülmüştür. Adipoz dokuda ADM sentezinin obezlerde artması, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde ADM'nin olası katılımını düşündürmektedir [15]. ADM sentezleme aynı zamanda, epididimal [16] gibi insan adipoz doku, subkutan, [17-20], mesenterial [18] ve omental [18,20,21] adipoz dokuda tespit edilmiştir [22]. ADM dolaşımında da görülmektedir ve dolaşımdaki (plazma) ADM seviyeleri hipertansiyon, obezite, kalp yetmezliği, akut miyokardiyal infarkt ve aterosklerotik damar hastalıklarında artmış olduğu saptanmıştır [180,181].

Çalışmamızda obez (YKB/NO ve YKB/DO) gruplarda BYD ve KYD'de ADM miktarının diğer gruplara (NB/NO ve NB/DO) göre artmış olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar bizde ADM'nin obeziteye karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği fikrini düşündürmektedir. Örneğin Shibasaki ve ark. Çalışmalarında koroner hastalığı olan hastalarda epikardiyal adipoz doku ADMmRNA seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun da koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir [182]. ADM'nin spesifik bağlanma bölgelerinin en çok akciğer dokusunda olduğu gösterilmiştir [183]. Aynı zamanda BYD ve KYD'de ADM miktarının artış göstermesi, obezlerde anjiogenez oluşumu olduğunu düşündürmektedir ve karaciğer dokusunda da artan ADM miktarı obezite ile bağlantılı bazı hastalıkların da habercisi olabileceğini göstermektedir. HIF'ler, düşük oksijen ya da hipoksik bir ortamda bir hücreye yanıt sağlayabilmek için hücrel metabolizmayı, anjiogenezi, proliferasyonunu ve göçünü düzenleyen çeşitli yolları etkinleştirir. HIF'ler de dahil olmak üzere, mitokondriyal işlev bozukluğu, reaktif oksijen türleri, endoplazmik retikulum, stres ve viral enfeksiyon, oksijene bağımlı ve bağımsız sinyaller tarafından düzenlenir [23]. HIF'leri dengeleyen bir hipoksik yanıtı teşvik etmek için düşük oksijene maruz kalmak yeterli olmaktadır [24-26] HIF'lerin çeşitli etyolojilerinin karaciğer hastalığının patogenezinde bir rol oynadığı bildirilmiştir [23]. Çalışmamızda plazma hariç tüm dokularda HIF1- α miktarlarında artış gözlenmiştir.

Bu HIF1- α miktarının artmış olması bize obezite ve hipoksiya koşullarında obeziteye karşı koruyucu bir rolünün olduğu ve aynı zamanda hipoksik koşullarda vücut homeostazının sağlanmasında rol aldığını düşündürmektedir. Aynı zamanda BYD ve KYD'de HIF1- α miktarının artış göstermesi, obezlerde anjiogenez oluşumu olduğunu, akciğer dokusunda da HIF1- α miktarının artmış olması obezite ile bağlantılı bazı hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

MMP'ler ECM metabolizmasında yer alan çinko içermesinin yanı sıra kollajen, jelatin, fibronektin ve laminin gibi diğer proteinlerin ayrılmasında görevli endopeptidazlardır [29,30]. Bunlar, vasküler duvar içinde çeşitli hücreler tarafından salgılanırlar. Bunların aktivitesi, diğer moleküller tarafından ve plazminde de olduğu gibi MMP'leri doku inhibitörleri aracılığıyla düzenlenir. Çalışmaların büyük bir kısmı, obezitede MMP'ler ile yapılan model çalışmalarında değerlendirilmiştir ve farklı fikir birliği bildirimine (IDF, ATP III, AHA, gibi) göre diyabet, arteriyel hipertansiyon ve dislipidemi metabolik sendrom olarak tanımlanır [30]. MMP'ler tümör oluşumu ile ilişkili proteinazların en belirgin ailesini temsil etmektedir. Son teknolojik gelişmeler tümörün mikro modülatörleri olarak MMP'ler belirgin olarak anlamamızı sağlamıştır. ECM hacmi ve kanser hücresi göçü rollerine ilave olarak, MMP'ler, hücre büyümesi, iltihap ya da, anjiogenezin kontrol edilmesi ve hatta non-proteolitik şekilde çalışabilir sinyal yolları düzenler. MMP işlevinin bu yönleri kanser tedavisine yaklaşımımıza yeni bir yön verdi [31]. Bizde yaptığımız çalışmada BYD, KYD anlamlı artışların olduğunu gördük. Akciğer ve plazmada YKB/DO grubunda MMP-II miktarının arttığını gördük. Bu verilere dayanarak bizde obeziteyi engellemede ve hipoksik koşulda oluşan olumsuz koşullara uyumda pozitif yönde etki edeceği kanaatini uyandırmıştır. Aynı zamanda BYD ve KYD'de artması obezlerde anjiogenez oluşumunda ve bu oluşumun kontrol altında tutulmasında rol aldığını düşünmekteyiz. Adipoz doku anjiogenezinin engellenmesinin obezitede ilk tedavi yolu olarak önerilmesine karşın, bu görüş şimdilerde enerji tüketiminin anjiogenezi gerektirebildiği görüşüyle ters düşmektedir [184]. Obeziteden korunmada BYD'nin geliştirilmesi özellikle doğru yaklaşımlardan biri olabilir. Bu nedenle obezite tedavisinde negatif veya pozitif anjiogenez düzenleyiciden hangisinin kullanılabileceği ise belirsizdir.

Bu durum anjiogenez düzenleyici uygulanan kişinin adipoz dokusunun metabolik durumuna bakılarak kullanılmalıdır. Metabolik olarak aktif olan adipoz dokusunun yani KYD'nin anjiogenik damarlanması arttırılırsa daha fazla enerji tüketecektir. Fakat bunun aksine metabolik olarak pasif olan büyük miktardaki BYD'ye sahip olan obez bireylerde anjiogenezin engellenmesinin daha yararlı olabileceği öne sürülmüştür [185]. Biz yaptığımız çalışmada üç anjiogenik faktörü (ADM, HIF1- α ve MMP-II), beş farklı sıçan dokusunda çalıştık. Elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak bu beş doku; ADM, HIF1- α ve MMP-II'nin miktarlarının arttığını gördük. Bu dokular içerisinde ise en çok ve anlamlı artışınin BYD'de olduğunu tespit ettik. Bu da bize obeziteden korunma yollarında, tanı ve/veya tedavi yollarında anjiogenik faktörlerin de önemli görevler üstleneceği fikrini düşündürmüştür.

Termojenik ayırıcı protein1 (UCP1) ekspresyonu ile karakterize edilen KYD varlığı, son zamanlarda yetişkin insanlarda tanımlanmıştır. BYD'deki "bej hücreler" gibi UCP1'de klasik kahverengi adipozitlerde salgılanır. KYD'nin termojenik aktivitesi ağırlıklı olarak sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Örneğin; Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ve kemik morfojenik protein faktörü-9 (BMP-9) olan endokrin faktörler, esas olarak karaciğerde üretilmesinin yanısıra BYD'nin "esmerleşmesinin" KYD'nin termogenez aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [186]. Biz çalışmamızda, obez yapmak istediğimiz sıçanlarda amaçladığımız BYD miktar artışını YKB/NO ve YKB/DO gruplarında gerçekleştirdik. Artan bu BYD miktarını (tümör oluşma olasılığına imkan vermeden) KYD doku lehine dönüştürmeye yönelik metabolik yollar üzerine yapılacak çalışmaların obeziteyi engellemede ve tedavi yollarına ek fayda getireceğini düşünmekteyiz.

Obezite ve hipoksiyaya bağlı olarak çalıştığımız; BYD, KYD, karaciğer, akciğer ve plazmada anjiogenik faktörlerde saptamış olduğumuz değişikliklerden başka, diğer dokularda da araştırılmasının daha verimli ve faydalı sonuçlar vereceği düşüncesindeyiz. Obezite olgusunun değerlendirilmesinde geçerli olan kriterlere ek olarak anjiogenik faktörlerdeki negatif ve/veya pozitif değişimlerinin de dahil edilmesinin bu olguda daha faydalı olacağı, aynı zamanda tanı ve tedavi aşamalarında da rol oynayabileceği kanaatindeyiz.

Bu nedenle bu çalışmada elde ettiğimiz önemli sonuçların daha kapsamlı olarak diğer dokularda da araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz. BYD vücutta fazla enerjinin depolanmasından sorumlu iken KYD enerji tüketimini arttıran ve aynı zamanda termogenezis etkisi gösteren bir mekanizmaya sahiptir. ADM, HIF1- α ve MMP-II obeziteye karşı koruyucu etkisinin yanısıra BYD'nin KYD'ye dönüşümü tümör oluşum mekanizması devre dışı bırakılacak şekilde sağlanarak, metabolik yollarla enerji harcanmasını ve termogenezis olayını artırma yoluyla obezite ile mücadelede değerlendirilebilir. Bireylerin adipoz dokusunun metabolik durumuna göre, obez bireylerde BYD'nin damarlanmasını artırarak enerji tüketimine yönlendirilmesi sağlanabilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında ADM, HIF1- α ve MMP-II gibi anjiogenik faktörlerin ve diğer angiogenik faktörlerin de diğer dokularda ve dokuların birbirleri ile olan ilişkilerinde daha kapsamlı olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- [1] B. J. Stoll, R. M. Kliegman, *Hypoxia-Ischemia*, In: RE. Behrman, RM. Kliegman, HB. Jenson, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia WB Saunders Co, 2004, 566-568.
- [2] World Health Organisation: *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*, Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, **World Health Organ Techn Rep Ser**, 894 (2000) 1-253.
- [3] J. Vague: *The degree of masculine differentiation of obesities, A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease*, **Am J Clin Nutr**, 4 (1956) 20-34.
- [4] C. P. Liang, S. Han, H. Okamoto, R. Carnemolla, I. Tabas, D. Accili, AR. Tall, *Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages*, **J Clin Invest**, 113 (2004) 764-773.
- [5] M. D. Matthias Blüher, Professor in Molecular Endocrinology, *Adipoze tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases*, **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 27 (2013) 168-177.
- [6] DSÖ. **World Health Organization, Health Report**, (2007) August 07.
- [7] S. J. Olshansky, D. J. Passaro, R. C. Hershow et al., *A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century*, **N Engl J Med**, 352 (2005) 1138-1145.
- [8] V. Christiaens, H. R. Lijnen, *Angiogenesis and development of Adipoze tissue*, **Mol Cell Endocrinol**, 318 (2010) 2-9.
- [9] I. Dahlman, M. Elsen, N. Tennagels et al., *Functional annotation of the human fat cell secretome*, **Arch Physiol Biochem**, 118 (2012) 84-91.
- [10] S. Lehr, S. Hartwig & H. Sell, *Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders*, **Proteomics Clin Appl**, 6 (2012) 91-101.
- [11] L. F. Van Gaal, I. L. Mertens & C. E. De Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease*, **Nature**, 444 (2006) 875-880.
- [12] M. Blüher, *Adipoze tissue dysfunction in obesity*, **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. 117 (2009) 241-250.
- [13] M. Blüher, *Clinical relevance of adipokines*, **Diabetes Metab J.**, 36 (2012) 317-327.
- [14] J. Folkman, and M. Klagsbrun, *Angiogenic factors*, **Science**, 235 (1987) 442-447.
- [15] L. Yin, J. Changtao, W. Xian, Z. Yan, S. Shigeki, T. Kazuhiro, *Adrenomedullin is a novel adipokine: Adrenomedullin in adipocytes and Adipoze tissues*, **Peptides**, 28 (2007) 1129-1143.
- [16] N. Fukai, T. Yoshimoto, T. Sugiyama, N. Ozawa, R. Sato, M. Shichiri, et al., *Concomitant expression of adrenomedullin and its receptor components in rat Adipoze tissues*, **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 288 (2005) 56-62.

- [17] R. Harmancey, J. M. Senard, A. Pathak, F. Desmoulin, C. Claparols, P. Rouet, et al., *The vasoactive peptide adrenomedullin is secreted by adipocytes and inhibits lipolysis through NO-mediated beta-adrenergic agonist oxidation*, **FASEB J**, 19 (2005) 1045-1047
- [18] I. Knerr, C. Schirl, T. Horbach, A. Stuppy, R. Carbon, W. Rascher, et al., *Maturation of the expression of adrenomedullin, endothelin-1 and nitric oxide synthases in Adipoze tissues from childhood to adulthood*, **Int JObes (Lond)**, 29 (2005) 275-280.
- [19] T. Nambu, H. Arai, Y. Komatsu, A. Yasoda, K. Moriyama, N. Kanamoto, et al., *Expression of the adrenomedullin gene in Adipoze tissue*, **Regul Pept**, 132 (2005) 17-22.
- [20] O. Paulmyer-Lacroix, R. Desbriere, M. Poggi, V. Achard, M. C. Alessi, F. Boudouresque, et al., *Expression of adrenomedullin in Adipoze tissue of lean and obese women*, **Eur J Endocrinol**, 155 (2006) 177-185.
- [21] P. Linscheid, D. Seboek, H. Zulewski, U. Keller, B. Muller, *Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human Adipoze tissue*, **Endocrinology**, 146 (2005) 2699-708.
- [22] K. R. Oliver, S. A. Kane, C. A. Salvatore, J. J. Mallee, A. M. Kinsey, K. S. Koblan, et al., *Cloning, characterization and central nervous system distribution of receptor activity modifying proteins in the rat*, **Eur J Neurosci**, 14 (2001) 618-628.
- [23] K. W. Garrick, A.T. Daniel, A.M. Jane, *Hypoxia inducible factors in liver disease and hepatocellular carcinoma: Current understanding and future directions*, **J Hepatol**, 61 (2014) 1397-1406.
- [24] K. Jungermann, T. Kietzmann, *Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver*, **Hepatology**, 31 (2000) 255-260.
- [25] M. Nasimuzzaman, G. Waris, D. Mikolon, D.G. Stupack, A. Siddiqui, *Hepatitis C virus stabilizes hypoxia-inducible factor 1alpha and stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor*, **J Virol**, 81 (2007) 10249-10257.
- [26] G. K. Wilson, C. L. Brimacombe, I. A. Rowe, G. M. Reynolds, N. F. Fletcher, Z. Stamataki, et al., *A dual role for hypoxia inducible factor-1alpha in the hepatitis C virus lifecycle and hepatoma migration*, **J Hepatol**, 56 (2012) 803-809.
- [27] E. Berra, E. Benizri, A. Ginouves, V. Volmat, D. Roux, J. Pouyssegur, *HIF prolylhydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1alpha in normoxia*, **EMBO J**, 22 (2003) 4082-4090.
- [28] C. J. Schofield, P.J. Ratcliffe, *Oxygen sensing by HIF hydroxylases*, **Nat Rev Mol Cell Biol.**, 5 (2004) 343-354.
- [29] B. Magnus, F. J. K. Daniel, A. Stefan, *Matrix Metalloproteinases in Atherothrombosis*, **Prog Cardiovasc Dis**, 52 (2010) 410-428.
- [30] E. Hopps, G. Caimi, *Matrix Metalloproteinases in metabolic syndrome*, **Eur J Intern Med**, 23 (2012) 99-104.
- [31] K. Kai, P. Vicki, W. Zena, *Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment*, **Cell**, (2010)141.
- [32] J. Peter, *The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn*, **neoReviews**, 3 (6) (2002) 99-106.

33. <http://zehirlenme.blogspot.com.tr/2008/09/hipoksi-nedir.html> Eylül 2008.

[34] M. E. Rausch, S. Weisberg, P. Vardhana, D. V., Tortoriello, *Obesity in C57BL/6J mice is characterized by Adipoze tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration*, **Int. J. Obes. (Lond.)**, 32 (2008) 451-463.

[35] N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima, Y. Miyata, S. Tanaka, K. Segawa, S. Furukawa, Y. Tochino, R. Komuro, M. Matsuda, I. Shimomura, *Adipoze tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation*, **Diabetes**, 56 (2007) 901-911.

[36] S. Corvera, O. Gealekman: *Adipoze tissue angiogenesis: Impact on obesity and type-2 diabetes*, **Biochim Biophys Acta.**, 1842 (2014) 463-472.

[37] X. Zhang, K. S. Lam, H. Ye, S. K. Chung, M. Zhou, Y. Wang, A. Xu, *Adipoze tissue-specific inhibition of hypoxia-inducible factor 1{alpha} induces obesity and glucose intolerance by impeding energy expenditure in mice*, **J. Biol. Chem**, 285 (2010) 32869-32877.

[38] E. J. Yeo, Y. S. Chun, J. W. Park, et al., *New Anticancer Strategies Targeting HIF-1*, **Biochem Pharmacol**, 68 (2004) 1061-1069.

[39] P. H. Maxwell, *The HIF Pathway in Cancer*, **Semin Cell Dev Biol.**, 16 (2005) 523-530.

[40] G. L. Semenza, *Expression of Hypoxia-İndükleyen Factor-1: Mechanisms and Consequences*, **Biochem Pharmacol**, 59 (2000) 47-53.

[41] W. T. Chen, C. J. Huang, M. T. Wu, S. F. Yang, Y. C. Su, C. Y. Chai, *Hipoxia-indükleyen Factor-1 α is Associated with Risk of Aggressive Behavior and Tumor Angiogenesis in Gastrointestinal Stromal Tumors*, **Japanese J Clin Oncol**, 35(4) (2005) 207-213.

[42] N. Şahin Calapoğlu, *Hipoksiye Karşı Hücreyel Cevabın Düzenleyicisi: HIF-1 Regulator of Cellular Response to Hypoxia*, **Smyrna Tıp Dergisi**, 2016.

[43] P. B. Freeburg, B. Robert, P. L. St John, D. R. Abrahamson, *Podocyte ekspresyon of Hypoxia-inducible factor (hif)-1 and HIF-2 during glomerular development*, **J Am Soc Nephrol**, 14 (4) (2003) 927-938.

[44] J. I. Bardos, M. Ashcroft, *Hypoxia-indükleyen Factor-1 and Oncogenic Signalling*, **BioEssay**, 2 (2004) 262-69.

[45] J. W. Lee, S. H. Bae, J. W. Jeong, S. H. Kim, K. W. Kim, *Hipoxia-indükleyen Factor (HIF1) α : Its Protein Stability and Biological Functions*, **Exp Mol Med.**, 36 (2004) 1-12.

[46] G. Wetzel, B. Relja, A. Klärner, D. Henrich, N. Dehne, B. Brühne, et al., *Myeloid knockout of HIF-1 α does not markedly affect hemorrhage/resuscitation-induced inflammation and hepatic injury*, **Mediators Inflamm**, (2014) Jun 1.

[47] E. A. Sailhamer, Y. Li, E. J. Smith, B. Liu, F. Shuja, C. P. Soupir, et al., *Hypoxic "second hit" in leukocytes from trauma patients: modulation of the immune response by histone deacetylase inhibition*, **Cytokine**, 49 (3) (2010) 303-311.

[48] A. B. Dorian, MPH, T. D. Louis, MD, FACS , K. B. Anastasia, BA, C. Balázs, PhD, B. J. Garrett, MS, R. P. Elina, BS , A. Luca, PhD, A. P. Stefanie, MA, H. N. Zoltan, MD, PhD, *Hypoxia-inducible-factor-1 in trauma and critical care*, **J Crit Care**, 42 (2017) 207–212.

- [49] P. A. Donohoue, *Obesity*. In: *Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders*, (2004) 173-177.
- [50] National Institutes of Health, National Heart, Lung. And Blood Institute: *Clinical guidelines on the idendification, evaluation, and treatment of everweight and obesity in adults-in evidence report, Obes Res*, (1998) 51-209.
- [51] J. H. Himes, W. H. Dietz, *Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services, Am J Clin Nutr*, 59 (1994) 307-316.
- [52] J. E. Raine, M. D. C. Donaldson, J. W. Gregory, M. O. Savage, *Obesity*, In: J.E. Raine, M. D. C. Donaldson, J. W. Gregory, M. O. Savage (eds), *Practical Endocrinology and Diyabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science*, (2001) 161-171.
- [53] D. M. Styne, *Childhood and adolescent obesity, prevelance and significance, Pediatr Clin North Am.*,48 (2001) 823-854.
- [54] W. H. Dietz: *Prevelance of obesity in children*, In: G.A. Bray, C. Bouchard, W. P. T. James (eds), *Handbook of Obesity, New York, Marcel Dekker*, (1998) 93-102.
- [55] G. Enzi, E. M. Ingelman, F. Caretto, F. Rubatella, P. Grello, A. Barithussia, *Adipoze tissue development in utero, Diyabetologia*, 18 (1980) 135-140.
- [56] C. Bouchard, L. Perusse, T. Rice, *The genetics of human obesity, Handbook of obesity, Newyork*, (1998) 157-190.
- [57] Y. C. Chagnon, L. Perusse, S. J. Weisnagel, *The human obesity gene map, Obes Res.*,8 (1999) 89-117.
- [58] Ü. Korugan, *Obezite bir hastalıktır, Obezite Çalışma Grubu Bülteni*, Mayıs, (1994) 67-78.
- [59] A. Archentil, L. Pasqualinotto, *Childhood obesity: the epidemic of the third millenium, Acta Biomed*, 79 (2008) 151-158.
- [60] T. B. Vanitallie, *Prevalence of obesty, Endocrinol Metab Clin North Am.*,25 (4) (1996) 887-905.
- [61] N. Schonfeld-Warden, C. H. Warden, *Pediatric Obesty, Pediatr Clin North Am.*, 44 (1997) 339-361.
- [62] G. Kurdoğlu, *Obezite*, O. Neyzi, T. Ertuğrul, *Pediatric 1, Nobel Tıp Kitabevi*, (1989) 378-382.
- [63] B. Kocaoğlu, O. Köksal, *Sosyo-Ekonomik Koşulların Adölesanlarda Büyüme, Gelişme ve Şişmanlık Üzerine Etkisi, Beslenme ve Diet Dergisi*, 14 (1985) 25-37.
- [64] N.O. Kanbur ve ark., *Int. J Adolesc. Med. Health*, Jan-Mar; 14 (1) (2002) 61-65.
- [65] A. Soylu ve ark., *Pediatr. Int*, Feb; 42 (1) (2000), 37-42.
- [66] T. Damcı, *Kim Obezdir?, Obezite Çalışma Grubu Bülteni*, (1999) 33-47.
- [67] P. J. Geiselman, *Control of food intake, Endocrinol Metab Clin North Am.*, 25 (1996) 815-829.

- [68] P. Cinaz, A. Bideci, G. Günöz, N. Öcal, S. Yordam, *Obesite Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Kalkan Matbaacılık*, (2003) 487-505.
- [69] M. K. Sedula, D. Ivery, R. J. Coates, D. S. Freedman, D. F. Williamson, T. Byers, *Do obese children become obese adults?, A review of the literature*, **Prev Med**, 22 (1993) 167-177.
- [70] Pınar Durukan. *Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2001.
- [71] O. T. Raitakan, K. V. K. Porkka, S. Taimela et al., *Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults*, **Am J Epidemiol**, 140 (1994) 195-205.
- [72] D. M. Matheson, J. D. Killen, Y. Wang, A. Varady, T.N. Robinson, *Children's food consumption during television viewing*, **Am J Clin Nutr**, 79 (2004) 1088-1094.
- [73] R. J. Hancox, B. J. Milne, R. Poulton et al., *Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study*, **Lancet**, 364 (2004) 257-262.
- [74] H. Günöz, G. Öcal, N. Yordam, *Obezitenin endokrin fonksiyonlara etkisi*, **Pediatrik Endokrinoloji**, 1 (2003) 495-497.
- [75] *Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters*, **Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine**, 47 (1) (2008) 35-45.
- [76] J. S. Garrow, J. Webster, *Quetelet's Index (W/H²) as a Measure of Fatness*, **Int. J. Obes**, 9 (1985) 147-153.
- [77] World Health Organisation, *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic* DSÖ: Geneva, 1997.
- [78] J. Aranceta, C. Perez-Rodrigo, L. Serra-Majem, et al. *Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain*, **The SEEDO'97 Study**, **Eur J Clin Nutr**, 55(6) (2001) 430-435.
- [79] R. Rosmond, L. Lapidus, P. Bjorntorp, *The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men*, **Int J Obes Relat Metab Disord**, 20 (7) (1996) 599-607.
- [80] R. Ersoy, B. Cakır, *Obesity*, **Turkish Medical Journal**, 1 (2007) 107-116.
- [81] Sevinç Yücecan, *Beden Kitle İndeksi İle Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki Üzerine Bir Araştırma, Beslenme ve Diyetetik Programı*, **Bilim Uzmanlığı Tezi**, Ankara, 1993.
- [82] P. G. Kopelman, M. Dunitz, *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, İstanbul, (2003) 56-69.
- [83] Dr. ErsinNazlıcan, *Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20-64 Yaşları Arası Kadınlarda Obezite ve İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi*, **Uzmanlık Tezi**, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, 2008.
- [84] D. J. Wilson, D.W. Foster, M. H. Kronenberg, P. R. Larsen, *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

- [85] A. R. Glass, J. Kushner, *Obesity, nutrition and the thyroid*, **Endocrinologist**, 6 (1996) 392-403.
- [86] C.Yılmaz, *Obezitede zayıflamanın seks steroidleri üzerine etkisi*, **İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi**, 1 (1990) 58-62.
- [87] Y. Sağlıker, Çeviri Editörü, Cilt 1, *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, Nobel Tıp Kitapevleri, 15. Edisyon, 2004, 479-484.
- [88] F. Chiarelli, M. L. Marcovecchio, *Insulin resistance and obesity in childhood*, **Eur J Endocrinol**, 159 (2008) 67-74.
- [89] J. D. Wilson, D. W. Foster, H. M. Kronenberg, *William's Textbook of Endocrinology*, 9th Edition, WB, Saunders Company, Philadelphia, 1998.
- [90] H. Kültürsay, O. Yavuzgil, *Obezite ve Kardiyovasküler Risk*, **Türk Kardiyoloji Seminerleri**, 3 (2003) 129-135.
- [91] J. P. Deslypere, *Obesity and cancer*, **Metabolism**, 44 (9) (1995) 24-27.
- [92] N. Gönç, *Obezitenin endokrin sonuçları*, **Katkı Pediatri Dergisi**, 21 (4) (2000) 513-517.
- [93] M. Özata, M.İ. Yılmaz, M. Mergen et al., *Erkek Obezitesinde Bozulmuş Antioksidan Kapasite ve Hipoçinkonemi*, **Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2 (2003) 47-51.
- [94] P. Carmeliet, *Angiogenesis in health and disease*, **Nat Med**, 9 (2003) 653-660.
- [95] R. Issa, J. Krupinski, T. Bujny, S. Kumar, J. Kaluza, P. Kumar, *Vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, in human brain tissue after ischemic stroke*, **Lab Invest**, 9 (1999) 417-425.
- [96] G. Yin, W. Liu, P. An, P. Li, I. Ding, V. Planelles, E. M. Schwarz, W. Min, *Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenesis and pannus formation in inflammatory arthritis*, **Mol Ther**, 5 (2002) 547-554.
- [97] Y. Folkman, Y. Shing, *Angiogenesis*, **J Biol Chem**, 267 (1992) 10931-10934.
- [98] J. Folkman, *Angiogenesis and angiogenesis inhibition: An overview*, **EXS Regul Angiogenesis**, 79 (1997) 1-7.
- [99] M. Intaglietta, P. C. Johnson, R. M. Winslow, *Microvascular and tissue oxygen distribution*, **Cardiovasc Res**, 32 (1996) 632-643.
- [100] W.T. Lawrence, R.F. Diegelmann, *Growth factors in wound healing*, **Clin Dermatol**, 12 (1994) 157-169.
- [101] D. E. Hu, Y. Hori, T. P. Fan, *Interleukin-8 stimulates angiogenesis in rats*, **Inflammation**, 17 (1993) 135-143.
- [102] O. Cleaver, D. A. Melton, *Endothelial signalling during development*, **Nat Med**, 9 (2003) 661-668.
- [103] R. Allure, *Basement membranes: Structure, assembly and role in tumor angiogenesis*, **Nat Rev Cancer**, 3 (2003) 422-433.

- [104] Z. A. Haroon, K. G. Peters, C. S. Greenberg, M. W. Dewhirst, *Angiogenesis and Oxygen Transport in Solid Tumors*, In: Totowa, New Jersey, B. A. Teicher (eds). *Antiangiogenic Agents in Cancer Therapy*, 3- 21, Humana Press, 1999.
- [105] D. Konukoğlu, M.S. Turan, *Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları ve Tümör Anjiyogenezi*, **Cerrahpaşa Tıp Dergisi**, 36 (1) (2005) 42-47.
- [106] D. Konukoğlu, S.M. Turhan, *Molecular basis of angiogenesis mechanisms and tumor angiogenesis*, **Cerrahpaşa J Med**, 36 (2005) 42-48.
- [107] D. Liao & Randall S. Johnson, *Hypoxia: A key regulator of angiogenesis in cancer*, **Cancer Metastasis Rev**, 26 (2007) 281-290.
- [108] P. Mignatti, D. B. Rifkin, *Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis*, **Enzyme Protein**, 49 (1996) 117-137.
- [109] D. H. Ausprunk and J. Folkman, *Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis*, **Microvasc Res**, 14 (1977) 53-65.
- [110] P. A. Andreasen, L. Kjoller, L. Christensen, M.J. Duffy, *The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis*, **Int J Cancer**, 72 (1997) 1-22.
- [111] V. V. Stepanova, V. A. Tkachuk, *Urokinase as a multidomain protein and polyfunctional cell regulator*, **Biochemistry (Mosc)**, 67 (2002) 109-118.
- [112] M. S. Pepper, R. Montesano, S. J. Mandriota, L. Orci, J. D. Vassalli, *Angiogenesis: A paradigm for balanced extracellular proteolysis during cell migration and morphogenesis*, **Enzyme Protein**, 49 (1996) 138-162.
- [113] J. Folkman, *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*, **N Engl J Med**, 285 (1971) 1182-1186.
- [114] İ. Güllü, F. Taş, E. Topuz, *Anjiyenez*, İstanbul, 2007,7-23.
- [115] G. Poste, and I. J. Fidler, *The pathogenesis of cancer metastasis*, **Nature**, 283 (1980) 139-146.
- [116] G. Bergers, L. E. Benjamin, *Tumorigenesis and the angiogenic switch*, **Nat Rev Cancer**, 3 (2003) 401-410.
- [117] D. A. McNamara, J. H. Harmey, T. N. Walsh, H. P. Redmond, D. J. Bouchier-Hayes, *Significance of angiogenesis in cancer therapy*, **Br J Surg**, 85 (1998) 1044-1055.
- [118] R. S. Kerbel, *Tumor angiogenesis: past, present and the near future*, **Carcinogenesis**, 21 (2000) 505-515.
- [119] P. M. Fernandez, F. R. Rickles *Tissue factor and angiogenesis in cancer*, **Curr Opin Hematol**, 9 (2002) 401-406.
- [120] T. Tonini, F. Rossi, P. P. Claudio, *Molecular basis of angiogenesis and cancer*, **Oncogene**, 22 (2003) 6549-6556.
- [121] G. L. Nicolson, *Organ specificity of tumor metastasis: Role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant cells at specific secondary sites*, **Cancer Metastasis Rev**, 7 (1988) 143-188.

- [122] P. Manders, L. V. Beex, V. C. Tjan-Heijnen, J. Geurts-Moespot, T. H. Van Tienoven, J. A. Foekens, C. G. Sweep, *The prognostic value of vascular endothelial growth factor in 574 node-negative breast cancer patients DSÖ did not receive adjuvant systemic therapy*, **Br J Cancer**, 87 (2002) 772-778.
- [123] L. S. Rosen, *Clinical experience with angiogenesis signalling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers*, **Cancer Control**, 9 (2002) 36-44.
- [124] B. Linderholm, K. Grankvist, N. Wilking, M. Johansson, B. Tavelin, R. Henriksson, *Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment*, **J Clin Oncol**, 18 (2000) 1423-1431.
- [125] S. K. Carter, *Clinical strategy for the development of angiogenesis inhibitors*, **Oncologist**, 5 (2005) 1-54.
- [126] B. A. Teicher, E. A. Sotomayor, Z. D. Huang, *Antiangiogenic agents potentiate cytotoxic cancer therapies against primary and metastatic disease*, **Cancer Res**, 52 (1992) 6702-6704.
- [127] A. F. Chambers, and A. B. Tuck, *Ras-responsive genes and tumor metastasis*, **Crit Rev Oncog**, 4 (1993) 95-114.
- [128] P. S. Steeg, *Perspectives on classic article: metastasis suppressor genes*, **J Natl Cancer Inst**, 96 (2004) 4.
- [129] K. Kitamura, K. Kangawa, M. Kawamoto, Y. Ichiki, S. Nakamura, H. Matsuo, T. Eto, *Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma*, **Biochem Biophys Res Commun**, 192 (1993) 553-560.
- [130] B. Çam Etöz, N. İşbil Büyükcoşkun, *Adrenomedüllin ve Etkiler*, **Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, 31 (2) (2005) 127-132.
- [131] J. P. Hinson, S. Kapas, D. M. Smith, *Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide*, **Endocr Rev**, 21 (2000) 138-167.
- [132] V.A. Cameron, A. M. Fleming, *Novel sites of adrenomedullin gene expression in mouse and rat tissues*, **Endocrinology**, 53 (1998) 979-85.
- [133] S. Kapas, A. Martinez, F. Cuttitta, J.P. Hinson, *Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa*, **J Endocrinol**, 156 (1998) 477-84.
- [134] S. J. Wimalawansa, *Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily*, **Crit Rev Neurobiol**, 11 (1997) 167-239.
- [135] S. Eguchi, Y. Hirata, H. Iwasaki, et al., *Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells*, **Endocrinology**, 135 (1994) 2454-57.
- [136] S. Kalman, *Adrenomedullin: Yeni Bir Renal Düzenleyici Peptid*, **Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi**, Official Journal of the Turkish Society of Nephrology, 11 (4) (2002) 198-201.
- [137] K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto, *Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures and cardiovascular functions*, **Microsc Res Tech**, 57 (2002) 3-13.
- [138] P. H. Joy, K. Supriya, M. S. David, *Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide*, **Endocr Rev**, 21 (2000) 138-167.

- [139] R. Pio, A. Martinez, E. J. Unsworth, et al., *Complement factor H is a serumbinding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners*, **J Biol Chem**, 276 (2001) 12292-300.
- [140] N. Hirayama, K. Kitamura, T. Imamura, et al., *Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans*, **Life Sci**, 64 (1999) 2505-2509.
- [141] Y. Li, C. Jiang, X. Wang, Y. Zhang, S. Shibahara, K. Takahashi, *Adrenomedullin is a novel adipokine: Adrenomedullin in adipocytes and Adipoze tissues*, **Peptides**, 28 (2007) 1129-1143.
- [142] Dr. Ö. GÜNEYSEL, *Multifonksiyonel Bir Peptid; Adrenomedullin*, **T Klin Tıp Bilimleri**, 24 (2004) 159-166.
- [143] J. E. Rundhaug, *Matrix metalloproteinases and angiogenesis*, **J Cell Mol Med**, 9 (2005) 267-85.
- [144] S. Apakkan Aksun, D. Özmen, O. Bayındır, *Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar*, **T Klin Tıp Bilimleri**, 21 (2001) 332-342.
- [145] B. S. Wiseman, M. D. Sternlicht, L. R. Lund, C. M. Alexander, J. Mott, M. J. Bissell, et al., *Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis*, **J Cell Biol**, 162 (2003) 1123-33.
- [146] B. W. Ennis, L. M. Matrisian, *Matrix degrading metalloproteinases*, **J Neurooncol**, 18 (1994) 105-109.
- [147] J. L. Gordon, A. H. Drummond, W. A. Galloway, *Metalloproteinase inhibitors as therapeutics*, **Clin Exp Rheumatol**, 11 (8) (1993) 91-94.
- [148] H. Nagase, G. B. Fields, *Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides*, **Biopolymers**, 40 (1996) 399-416.
- [149] K. Maskos, *Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors*, **Biochimie**, 87 (2005) 249-63.
- [150] J. D. Evans, P. Ghaneh, A. Kawesha, J. P. Neoptolemos, *Role of Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer*, **Digestion**, 58 (1997) 520-528.
- [151] T. H. Vu, Z. Werb, *Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology*, **Genes Dev**, 14 (2000) 2123-2133.
- [152] B. K. Pilcher, J. A. Dumin, B. D. Sudbeck, S. M. Krane, H. G. Welgus, W. C. Parks, *The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix*, **J Cell Biol**, 137 (1997) 1445-1457.
- [153] A. C. Hagglund, A. Ny, G. Leonardsson, T. Ny, *Regulation and localization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the mouse ovary during gonadotropin-induced ovulation*, **Endocrinology**, 140 (1999) 4351-4358.
- [154] T. E. Jr Curry, K. G. Osteen, *The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle*, **Endocr Rev**, 24 (2003) 428-465.
- [155] D. L. Hulboy, L. A. Rudolph, L. M. Matrisian, *Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function*, **Mol Hum Reprod**, 3 (1997) 27-45.

- [156] M. Balbin, A. Fueyo, V. Knauper, A. M. Pendás, J. M. López, M.G. Jiménez, *Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes, Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus*, **J Biol Chem**, 273 (1998) 23959-23968.
- [157] L. A. Rudolph-Owen, D. L. Hulboy, C. L. Wilson, J. Mudgett, L. M. Matrisian, *Coordinate expression of matrix metalloproteinase family members in the uterus of normal, matrilysin-deficient, and stromelysin-1-deficient mice*, **Endocrinology**, 138 (1997) 4902-4911.
- [158] A. Bouloumie, C. Sengenès, G. Portolan, J. Galitzky, M. Lafontan, *Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9 involvement in Adipoze differentiation*, **Diabetes**, 50 (2001) 2080-2086.
- [159] K. M. Bullard, L. Lund, J. S. Mudgett, T. N. Mellin, T. K. Hunt, B. Murphy et al., *Impaired wound contraction in stromelysin-1-deficient mice*, **Ann Surg**, 230 (1999) 260-265.
- [160] A. H. Beare, S. O'kane, S. M. Krane, M. W. Ferguson, *Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant Mouse*, **J Invest Dermatol**, 120 (2003) 153-163.
- [161] Z. Zhou, S. S. Apte, R. Soininen, R. Cao, G. Y. Baaklini, R. W. Rauser, et al., *Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I*, **Proc Natl Acad Sci U S A**, 97 (2000) 4052-4057.
- [162] M. A. Moses, *The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors*, **Stem Cells**, 15 (1997) 180-189.
- [163] R. Khokha, P. Waterhouse, *The role of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in specific aspects of cancer progression and reproduction*, **J Neurooncol**, 18 (1994) 123-127.
- [164] U. P. Thorgeirsson, C. K. Lindsay, D. W. Cottam, D. E. Gomez, *Tumor invasion, proteolysis and angiogenesis*, **J Neurooncol**, 18 (1994) 89-103.
- [165] C. S. Sethi, T. A. Bailey, P. J. Luthert, N. H. V. Chong, *Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders*, **Br J Ophthalmol**, 84 (2000) 654-664.
- [166] J. M. Ray, W. G. Stetler-Stevenson, *The role of Matrix Metalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis*, **Eur Respir J**, 7 (1994) 2062-2072.
- [167] T. L. Haas, J. A. Madri, *Extracellular matrix- driven matrix metalloproteinase production in endothelial cells implications for angiogenesis*, **Trends Cardiovasc Med**, 9 (3-4) (1999) 70-77.
- [168] S. Corvera, O. Gealekman: *Adipoze tissue angiogenesis: Impact on obesity and type-2 diabetes*, **Biochim Biophys Acta**, 1842 (2014) 463-472
- [169] M. Blüher, MD, *Professor in Molecular Endocrinology: Adipoze tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases*, **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 27 (2013) 163-177.
- [170] V. Christiaens, H. R. Lijnen.: *Angiogenesis and development of Adipoze tissue*, **Mol Cell Endocrinol**. 318 (2010) 2-9.

- [171] A. L. Poher, J. Altirriba, C. V. Durebex and F. R. Jeanrenaud,: *Brown Adipoze tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance*, **Front Physiol**, (6) 4 (2015), January 30.
- [172] M. Kim, M. D. Neinast, A. P. Frank, K. Sun, J. Park, J. A. Zehr, L. Vishvanath, E. Morselli, M. Amelotte, B. F. Palmer, R. K. Gupta, P. E. Scherer, D. J. Clegg,: *ERα upregulates Phd3 to ameliorate HIF-1 induced fibrosis and inflammation in Adipoze tissue*, **Mol Metab.**, 3 (2014) 642-651.
- [173] A. Leihener, K. Geiger, A. Muendlein, H. Drexel,: *Hypoxia induces a HIF-1α dependent signaling cascade to make a complex metabolic switch in SGBS-adipocytes*, **Mol Cell Endocrinol**, 383 (2014) 21-31.
- [174] K. Kessenbrock, V. Plaks and Z. Werb1., *Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment*, **Cell** **141**, (2010), April 2.
- [175] Saygın Hasan Demirel, Sümeyra Çetinkaya.: *Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1: Hücrenin Hipoksiye Fizyolojik ve Patolojik Cevabı*. (2004).
- [176] C. S. Ray, D. Y. Sue, G. Bray, J. E. Hansen, K. Wasserman,: *Effects of obesity on respiratory function*, **Am Rev Respir Dis**, Sep;128 (3), (1983) 501-6.
- [177] C. Maffei, S. Provera, L. Filippi, G. Sidoti, S. Schena, L. Pinelli, L. Tatò, *Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity*, **Int J Obes Relat Metab Disord**, Jan;24(1) (2000) 75-80.
- [178] Z. Huang, W. C. Willett, J. E. Manson, B. Rosner, M. J. Stampfer, F. E. Speizer, G. A. Colditz, *Body weight, weight change, and risk for hypertension in women*, **Ann Intern Med**, Jan 15;128 (2) (1998) 81-88.
- [179] F. M. Cicuttini, J. R. Baker, T. D. Spector, *The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study*, **J Rheumatol**, Jul; 23 (7) (1996) 1221-1226.
- [180] T. Shimosawa, T. Ogihara, H. Matsui, T. Asano, K. Ando, T. Fujita, *Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing oxidative stress*, **Hypertension**, 41 (2003) 1080-1085.
- [181] J. Kato, T. Tsuruda, T. Kita, K. Kitamura, T. Eto, *Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels*, **Arterioscler Thromb, Vasc. Biol.**, 25 (2005) 2480-2487.
- [182] I. Shibasaki, T. Nishikimi, Y. Mochizuki, Y. Yamada, M. Yoshitatsu, Y. Inoue, T. Kuwata, H. Ogawa, G. Tsuchiya, T. Ishimitsu, H. Fukuda, *Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial Adipoze tissue in coronary artery disease*, **Reg. Pept.**, 165 (2010) 210-217.
- [183] A. A. Owji, D. M. Smith, H. A. Coppock, D. G. Morgan, R. Bhogal, M. A. Ghatgei, S. R. Bloom, *An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat*, **Endocrinol**, 136 (5) (1995) 2127-2134.
- [184] Y. Cao, *Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity*, **J. Clin. Invest.**, 117 (2007) 2362-2368.
- [185] Y. Cao, *Adipoze tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases*, **Nat Rev Drug Discov.**, 9 (2010) 107-115.

[186] A. L. Poher, J. Altirriba, C. V. Durebex and F. R. Jeanrenaud, *Brown Adipoze tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulinresistance*, **January**, (2015), 6 (4).

7. ÖZ GEÇMİŞ

- Ad Soyad** : Meral DAĞ
Doğum Yeri ve Tarihi: BOZOVA 01/01/ 1974
Adres : T.Ö.T.M. Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı
Biyokimya Departmanı
Battalgazi/ MALATYA
- E-Posta** : meraldag27@gmail.com
Ön Lisans : İnönü Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar Bölümü (1994-1996)
- Lisans** : Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (1999-2002)
- Yüksek Lisans:** : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri
Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dalı, (2005-2008)

BİLİMSEL FAALİYETLER

1. Yüksek lisans'da Bölümle ilgili iki ve Tezimle İlgili bir Seminer.
İngilizce Makale (2006)
Paneth Hücreleri (2006)
Hücreler arası bağlantı kompleksleri (29.05.2006)
2. Doktora'da Bölüm ve Tezimle İlgili İki Seminer.
Paneth Hücreleri ve İşlevleri (30.05.2013)
Obezite ve Obezitenin Moleküler Biyolojisi (21.01.2014)
3. VIII. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji kongresi, (27-30 Haziran 2006)
4. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya
Anabilim Dalı Bahar Toplantısı, (18-19 Mayıs 2007)
5. Certificate of Animal Use in Experimental Research, (27 Nisan-4 Mayıs 2009)

6. IV. Kök Hücre Sempozyumu (TÜBA), 2009
7. Klinik Araştırmacı Eğitim Programı, (17 Mart 2010)
8. Tıbbi Ürünler Eğitim Sertifikası, 2010
9. Türkiyede Bitkisel Ürünlerin Kullanımı, (03 Mayıs 2011)
10. Pedagojik Formasyon sertifikası (27 Haziran 2011)
11. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ‘‘C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanlığı’’ Belgesi (06.06.2014)
12. Sağlık Bakanlığı, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon daire Başkanlığı ‘‘14. Hasta ve Çalışan Güvenliği’’ Sempozyumu (03 Mayıs 2014)
13. ‘‘Hastane Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Direnç ve Tedavi Yaklaşımları’’ Katılım Belgesi (7 Haziran 2014)
14. İnönü Üniversitesi ‘‘Aşkın ve Bağlanmanın Nörobiyolojisi’’ Etkinliği (8 Ocak 2015)
15. Birçok cihaz kullanım Sertifikası.
 - *Eczacıbaşı-Baxter, AMICUS Eğitim (15-16 Temmuz 2002)
 - *Sağlık bakanlığı, KAN BANKACILIĞI UYGULAMALARI Eğitim Sertifikası (01.09.2003-31.10.2003)
 - * ‘‘Ulusal Kan Politikası ve Rehberleri’’ Kursu (15-19 Nisan 2004)
 - *Sante Aferez Temel Eğitimi (Haziran 2008)
 - *Trima Accel Kullanıcı Temel Eğitimi (Haziran 2008)
 - *Turgut Özal Tıp Merkezi, ‘‘Hizmet İçi Eğitim Seminerleri’’ 20 saatlik (Nisan, Mayıs, Haziran 2009)

*Abbott Diagnostics Eğitim Sertifikası, Abbott Architect İ2000Sr ve Axsym
(25-29 Ocak 2010)

*KİTSAN TIBBİ ÜRÜNLER, Diagast Marka Qwalys III Model Kan Gruplama
Cihazı Eğitim Sertifikası (12-16 Nisan 2010)

*Turgut Özal Tıp Merkezin ‘‘ İş Tanımı, Motivasyon, Kaynakların Etkin
Kullanımı, Zaman Yönetimi, Özlük Hakları, Kılık/Kıyafet, İş Ahlakı, Temel
İlkeler, Yazışma Eğitimi; HBYS Programı Kullanımı, Hasta ve yakını ile
İletişim, kurum İçi İletişim, Enfeksiyondan Koruma/Korunma, Radyasyondan
Koruma/Korunma’’ (29.03.2011)

*Turgut Özal Tıp Merkezi ‘‘İş Sağlığı ve Güvenliği’’ Eğitim Programı (29
Haziran 2011)

*Eiken Chemical Marka QC-SENSOR Model Cihaz Kullanım Sertifikası (18-20
Temmuz 2011)

*Abbott Diagnostics Eğitim Sertifikası, Abbott Architect C16000 (24-28 Ocak
2011)

*Immunoassay Unicel DXI 800 Sistem Kullanıcı Eğitim Sertifikası, 2017

*Biobak, KYOWA HM-JACK Kullanıcı Eğitim Sertifikası, 2017

*BİODCP, IQ 200 Cihaz Kullanıcı Eğitim Sertifikası, 2017

*BİODCP, IRICELL 2000 Cihaz Kullanıcı Eğitim Sertifikası, 2017

*Dimension ExL Cihaz Kullanıcı Eğitim Sertifikası, 2017

16. Özel hastanede laboratuvar sorumluluğu ve aktif çalışma (TAM-MED Hastanesi
1996-1997).

17. T.Ö.T.M.Araştırma Hastanesi Kan Bankasında aktif çalışma (1997-2010).
18. T.Ö.T.M.Araştırma Hastanesinde Merkez Loboratuvarı Biyokimya bölümünde aktif olarak çalışmama devam etmekteyim (2010-2017).
19. İskemi-Reperfüzyon Uygulanan Sıçan Jejunum Goblet Hücrelerinin Morfolojik ve Sayısal Değişimi
- The Morphological and Numeral Changes of Goblet Cells in the Jejunum of Ischemia-Reperfusion Applied Rats
- Meral DAĞ^a, Meltem KURUŞ^a, Gökhan SÖĞÜTLÜ^b, Mukaddes EŞREFOĞLU^a, Feral ÖZTÜRK^a, Saim YOLOĞLU^c, Ali OTLU^a, ^aHistoloji-Embriyoloji AD, ^bGenel Cerrahi AD, ^cBiyostatistik AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya **Türkiye, Klinikleri J Med Sci** 2010; 30 (3): 952-61
doi: 10.5336/medsci. 2008-9838.