

**TC
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ SIÇANLARDA ADRENOMEDULLİN'İN
ETKİLERİ VE ANJİOGENİK ÖZELLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

AYŞE ASİYE CULUM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALATYA
TEMMUZ 2013**

Tezin Başlığı: Obez Sıçanlarda Adrenomedullin'in Etkileri ve Anjiogenik Özelliklerin Araştırılması

Tezi Hazırlayan: Ayşe Asiye CULUM

Sınav Tarihi: 30.07.2013

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Dilek ASMA
İnönü Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Şebnem ERENLER
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet ALPASLAN
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Obez Sıçanlarda Adrenomedullin’in Etkileri ve Anjiogenik Özelliklerin 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.

Ayşe Asiye CULUM

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

OBEZ SIÇANLARDA ADRENOMEDULLİN'İN ETKİLERİ VE ANJİOGENİK ÖZELLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe Asiye CULUM

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

97 + ix Sayfa

2013

Danışman: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Günümüz dünyasının en yaygın hastalığı olan obezite aynı zamanda en eski hastalığıdır. Vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunması olarak tarif edilen obezite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 300 milyonun üstünde insanı etkilemektedir. Adrenomedullin (AdM) ilk kez feokromasitoma dokusundan izole edilmiştir. Bu tezde, AdM'nin vasküler endotelial işlevin düzeltilmesi ve adipogenezin ayarlanması gibi işlevlerinden dolayı obezitedeki etkileri araştırıldı.

Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde üretilen 12 aylık 60 adet Wistar dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 1- kontrol grubu, 2- obezite grubu, 3- AdM uygulanan obezite grubu, 4- kalori kısıtlaması yapılan grup ve 5- AdM uygulanan kalori kısıtlaması yapılan grup olmak üzere beş gruba ayrıldı. AdM uygulaması günde bir kez 2,5 nmol/kg intraperitoneal olarak dört gün süreyle yapıldı. Obezite gruplarındaki sıçanlar ağırlıklarının %20'sini aldıklarında ve kalori kısıtlaması gruplarındaki sıçanlar ağırlıklarının %20'sini kaybettiklerinde ötenazi yapılarak karaciğer, akciğer, kahverengi ve beyaz yağ dokuları toplandı. Dokular homojenize edildikten sonra enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle AdM ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri ölçüldü.

Beyaz adipoz dokusu (WAT) vücutta fazla enerjinin depolanmasından sorumludur. Fakat kahverengi adipoz dokusu (BAT) enerji tüketimini arttıran bir sisteme sahiptir. Deney sonuçlarında, AdM uygulanan obezite grubunda BAT VEGF miktarı artmıştır. Fakat AdM uygulanan kalori kısıtlaması grubunda ise ilginç olarak WAT VEGF miktarı artmıştır. AdM'nin VEGF ile sinerjistik etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca VEGF güçlü bir proanjiogenik faktördür ve miktarları anjiogenez hakkında bilgi verir. Sonuç olarak, AdM'nin obeziteye karşı koruyucu etkisi olabilir. Bireyin adipoz dokusunun metabolik durumuna göre AdM uygulaması, obez bireylerde BAT'ın damarlanmasını artırarak enerji tüketimini sağlayabilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların daha kapsamlı olarak diğer dokularda da araştırılmasına gerek duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Adrenomedullin, obezite, yüksek yağ diyeti, VEGF.

ABSTRACT

Master Thesis

THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS AND ANGIOGENIC FEATURES OF ADRENOMEDULLIN IN OBESE RATS

Ayşe Asiye CULUM

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

97 + ix Pages

2013

Supervisor: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Being the most common disease of today's world, obesity is also the oldest disease. According to the data of World Health Organisation (WHO), described as the presence of excessive scale of adipose tissue, obesity affects people over 300 million. Adrenomedullin (AdM) has first isolated from pheochromocytoma tissue. In this thesis, the effects of AdM in obesity is investigated, due to its functions as arranging vascular endothelial function, and adjusting adipogenesis.

In this study, 60 female Wistar rats aged 12 months breded in İnönü University Experimental Animals Reproduction and Research Center were used. Rats were separated five groups as 1- control group, 2- obesity group, 3- obesity group treated AdM, 4- calorie restricted group, 5- calorie restricted group treated AdM. AdM treatment was applied once a day for four days as 2.5 nmol/kg intraperitoneal (i.p.). When the rats in obesity groups were gained 20% of their weights, and when the rats in calorie restricted groups were lost 20% of their weights, by applying euthanasie liver, lung, brown and white adipose tissues were collected. After the tissues were homogenised, AdM and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

White adipose tissue (WAT) is responsible for storing excessive energy in body. But brown adipose tissue (BAT) has a system that increases energy consumption. In experiment results, VEGF levels of BAT have elevated in obesity group treated AdM. But in calorie restricted group treated AdM, interestingly, VEGF levels of WAT have elevated. There are studies demonstrating AdM has a synergistic effect with VEGF. VEGF is also a potent proangiogenic factor and its levels give information about angiogenesis. Consequently, AdM may have a protective effect towards obesity. According to metabolic situation of individual's adipose tissue, AdM application may provide consumption of energy by increasing vasculature of BAT in obese individuals. The results that obtained from this study need further comprehensive investigation also in other tissues.

KEYWORDS: Adrenomedullin, obesity, high fat diet, VEGF

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ'ye;

Çalışmanın yürütülmesinde proje desteğinden dolayı İnönü Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (proje no: 2012/178),

Bana laboratuvarını açan Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Burhan ATEŞ ve çalışmalarında bana yardım eden yüksek lisans öğrencisi Sevgi BALCIOĞLU'na,

Sonuçların hesaplanması ve istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Biyoloji Bölümünden hocalarım Doç. Dr. Abbas GÜNGÖRDÜ ve Arş. Gör. Miraç UÇKUN'a,

Engin bilgilerini paylaşan Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarından Dr. Fatma ÖZYALIN'a

Çalışmalarım boyunca bana destek olan Yakınca MYO öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Harun KAYA, biyolog Zişan KAYA, tenis grubundan arkadaşlarım Aslı BERKTAŞ ve Hüseyin GÜRER, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi sevgili Sezin DEMİRTAŞ, anabilim dalımızdan arkadaşlarım doktora öğrencileri Fuat KARAKUŞ ve Meral DAĞ'a;

Tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen değerli aileme,
Ve büyükbabama...

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Adrenomedullin	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Adrenomedullin geni ve protein yapısı	3
1.1.3. Adrenomedullin sekresyonu	5
1.1.4. Adrenomedullinin biyolojik etkileri	6
1.2. Obezite	16
1.2.1. Obezite tanısı	17
1.2.2. Obezite tipleri	23
1.2.3. Obezite etiyolojisi	24
1.3. Anjiogenez	27
1.3.1. Tarihçe	27
1.3.2. Anjiogenez tanımı	27
1.3.3. Anjiogenezin fizyolojik etkileri	27
1.3.4. Biyolojik anjiogenez süreci	30
1.3.5. Anjiogenik faktörler	34
2. KAYNAK ÖZETLERİ	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM	46
3.1. Deneylerde Kullanılan Sıçanlar	46
3.1.1. Kalori kısıtlaması uygulanması	46
3.1.2. Obezite oluşturulması	46
3.1.3. Adrenomedullin uygulanması	47
3.2. Dokuların Toplanması	47
3.2.1. Karaciğer, akciğer, kahverengi ve beyaz yağ dokularının toplanması ve homojenizasyonu	48
3.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ölçümü	48
3.4. Adrenomedullin Ölçümü	48
3.5. İstatiksel Yöntem	49
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	50
4.1. Gruplar Arasında Karaciğer Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması	51
4.2. Gruplar Arasında Akciğer Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması	52
4.3. Gruplar Arasında Beyaz Yağ Dokusu Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması	53
4.4. Gruplar Arasında Kahverengi Yağ Dokusu Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması	54
4.5. Gruplar Arasında Karaciğer Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması	55
4.6. Gruplar Arasında Akciğer Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması	56

4.7.	Gruplar Arasında Beyaz Yağ Dokusu Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması.....	57
4.8.	Gruplar Arasında Kahverengi Yağ Dokusu Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması.....	59
4.9.	Beyaz Yağ Dokuları ve Kahverengi Yağ Dokuları Arasında Grup İçi Adrenomedullin ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması.....	60
4.10	Akciğer Dokusunun Grup İçi Beyaz ve Kahverengi Yağ Dokuları Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması.....	62
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	64
6.	KAYNAKLAR.....	68
7.	ÖZGEÇMİŞ.....	97

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Adrenomedullin geni, preproadrenomedullin ve adrenomedullin sentezinin şematik gösterimi	3
Şekil 1.2.	Adrenomedullin sentezi ve posttranslasyonel değişimi	5
Şekil 1.3.	Adrenomedullinin daha küçük peptidlere sıralı degradasyonu ve sürecin fizyolojik içeriği	8
Şekil 1.4.	Endotelyum	31
Şekil 1.5.	Damar oluşumunun aşamaları	32
Şekil 1.6.	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D'nin gen yapıları	37
Şekil 1.7.	Vasküler endotelial büyüme faktörünün basitleştirilmiş yolu	38
Şekil 3.1.	Kurumaya bırakılan HDF peletler	47
Şekil 4.1.	Adrenomedullin miktarları.....	50
Şekil 4.2.	Vasküler endotelial büyüme faktörü miktarları.....	51
Şekil 4.3.	Gruplar arasında karaciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	52
Şekil 4.4.	Gruplar arasında akciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	53
Şekil 4.5.	Gruplar arasında beyaz yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.6.	Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.7.	Gruplar arasında karaciğer dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.8.	Gruplar arasında akciğer dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.9.	Gruplar arasında beyaz yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.10	Beyaz yağ dokusu.....	58
Şekil 4.11.	Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.12	İnterskapuler kahverengi yağ dokusu.....	60
Şekil 4.13.	Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.14.	Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.15.	Akciğer dokusunun grup içi beyaz yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.16.	Akciğer dokusunun grup içi kahverengi yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	63

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	BMI'ye bağlı yetişkin zayıf, fazla kilolu, ve obez sınıflandırma tablosu	18
Çizelge 1.2.	Anjiogenik aktivatörler ve inhibitörler.....	35
Çizelge 3.1.	Standart sıçan yem içeriği	47
Çizelge 4.1.	Adrenomedüllin miktarları.....	50
Çizelge 4.2.	Vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarları.....	51
Çizelge 4.3.	Gruplar arasında karaciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.4.	Gruplar arasında akciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	53
Çizelge 4.5.	Gruplar arasında beyaz yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.6.	Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	55
Çizelge 4.7.	Gruplar arasında karaciğer dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	56
Çizelge 4.8.	Gruplar arasında akciğer dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	57
Çizelge 4.9.	Gruplar arasında beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.10.	Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.11.	Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması.....	60
Çizelge 4.12.	Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	61
Çizelge 4.13.	Akciğer dokusunun grup içi beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.14.	Akciğer dokusunun grup içi kahverengi yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AdM	Adrenomedullin
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
Ang-1	Anjiopoietin-1
Ang-2	Anjiopoietin-2
ANP	Atriyal natriüretik peptid
AP-2	Antikor protein-2
BAT	Kahverengi adipoz dokusu
bFGF	Bazal fibroblast büyüme faktörü
BMI	Vücut kitle indeksi
BNP	Beyin natriüretik peptid
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin gen related peptid
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormonun
CRLR	Kalsitonin reseptör benzeri reseptör
C-terminal	Karboksil terminal
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentetaz
ER	Endoplazmik retikulum
FSH	Folikül stimüle hormon
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GFR	Glomerular filtrasyon oranı
GH	Büyüme hormonu
HFD	Yüksek yağ diyeti
HIF	Hipoksiya indüklenebilir faktör
HIF-1 α	Hipoksiya indüklenebilir faktör-1 α
IF- α/β	İnterferon- α/β
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	İnterlökin
IL-1 β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
i.m.	İntramüsküler
i.p.	İntraperitoneal
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MMP	Matriks metalloproteinaz
MSG	Monosodyum glutamat
MSS	Merkezi sinir sistemi
NF- κ B	Nükleer faktör- κ B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
NPR-C	Natriüretik peptid reseptör-C
N-terminal	Amino terminal
PA	Plazminojen aktivatör
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktör

PDGF-B	Trombosit kaynaklı büyüme faktör- β
PDGFR-B	Trombosit kaynaklı büyüme faktör- β reseptör
PGF	Plasenta büyüme faktörü
PAMP	Proadrenomedullin N-terminal 20 peptid
RAMP	Reseptör aktivite modifiye eden protein
RAMP-2	Reseptör aktivite modifiye eden protein-2
RAMP-3	Reseptör aktivite modifiye eden protein-3
RIA	Radyoimmunoassay
TGF	Transform edici büyüme faktör
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TGF- β	Transform edici büyüme faktör- β
TIMP	Metalloproteaz doku inhibitörü
TSP	Trombospondin
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGF-A	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A
VEGF-B	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-B
VEGF-C	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-C
VEGF-D	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-D
VEGF-E	Vasküler endotelyal büyüme faktörü-E
VEGFR-2	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-2
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WAT	Beyaz adipoz dokusu

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi yağ dokusunda sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır [1]. Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı, kompleks, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır ve dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkar [2]. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha kilolu olanları; obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. WHO obezite için uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir. Vücut kitle indeksi; 25-29.9 kg/m² arası fazla kilolu, 30-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır. 25 kg/m²'nin üzerindeki düzeyde aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu komplikasyonların gelişme riski artmaktadır [3].

Obezite; hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, inme, safra kesesi hastalıkları, osteoartrit, uyku apnesi, respiratuar problemler ve meme kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri gibi hastalıklarla birliktedir. Ayrıca yüksek kilo ile tüm sebeplere bağlı mortalite arasında artmış bir ilişki mevcuttur [4, 5].

İlk kez 1993 yılında feokromasitoma dokusundan izole edilmiş olan adrenomedullin 52 aminoasit içeren vazodilatör bir peptiddir [6]. Adrenomedullin başlıca adrenal medullada olmak üzere miyokard, akciğerler, merkezi sinir sistemi, endotel ve vasküler düz kas hücreleri, adipoz doku gibi birçok dokuda sentezlenmektedir [7]. Adrenomedullin; vazodilasyon, vasküler endotelyal işlevin düzeltilmesi, kardiyovasküler değişimin engellenmesi, adipogenezin ayarlanması ve insülin direncinin azaltılması gibi çok çeşitli etkileri gösteren biyolojik olarak aktif bir peptiddir [8]. Adrenomedullin dolaşımında da görülür, plazma adrenomedullin seviyeleri hipertansiyon, obezite, kalp yetmezliği, akut miyokardiyal infarkt ve aterosklerotik damar hastalıklarında artmaktadır [9, 10]. Biyolojik işlevlerine dayanarak, adrenomedullinin metabolik veya kardiyovasküler hastalıkların gelişimi veya ilerlemesine karşı rol oynayan mekanizmalara katıldığı varsayılmaktadır [11-13].

Anjiyogenez ya da önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşumu, embriyonal gelişim ve sonrasında, yetişkin hayatında, çeşitli fizyolojik olaylarda (örneğin korpus luteum oluşumu), malignite ve kronik inflamasyon gibi patolojik durumlarda esas rolü oynar. Bu olay fizyolojik koşullarda oldukça önemlidir [14, 15]. Yara iyileşmesi, fertilizasyondan sonra plasenta gelişmesi, menstruasyondan

sonra uterus iç tabakasının yenilenmesinde angiogenez yer alır [16]. Angiogenik basamak çok basamaklı bir süreçtir. Sıralı temel membran bozulmasından sonra endotel hücre göçü ve proliferasyonu meydana gelir. Endotel hücreler kapiller lümeni oluşturmak üzere kendi başlarına organize olurlar. Sonraki basamakta endotelial proliferasyon durdurulur, temel membran oluşur ve periendotelial hücrelerin birikimi bunu izler [17, 18]. Bu basamaklardan herhangi birinin değişimi yeni damarların oluşumunu etkileyecektir. Ancak kan dolaşımı yoluyla kolay erişilebilir ve genetik olarak kararlı olan endotelial hücreler, angiogenezi artırma ve durdurmayı amaçlayan tedaviler için şu anda en ilgi çeken hedef olarak kabul edilmektedirler [19, 20].

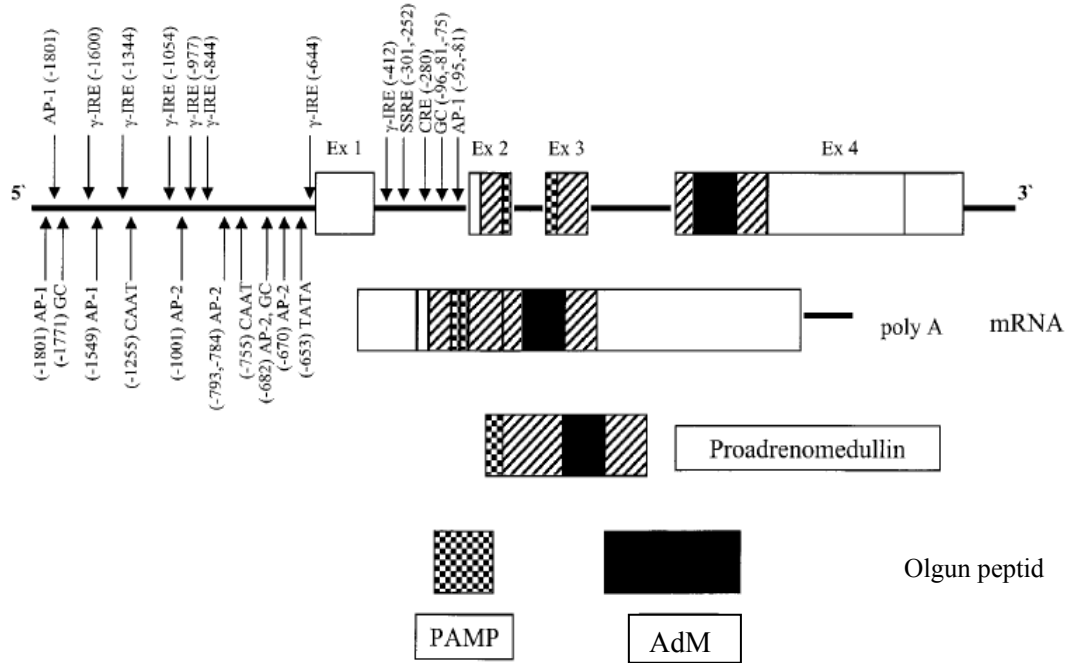
1.1. Adrenomedullin

1.1.1. Tarihçe

Japonya’da bir grup bilim adamı, feokromasitomadan izole edilen peptidleri incelerken yeni bir düzenleyici peptid keşfetmişlerdir. Peptidlerin trombositlerdeki siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırıp artırmadığını deneyerek biyolojik aktivite bulmaya çalışmışlardır. Bilim adamları bu aktiviteye sahip bir peptid bulmuşlar, saflaştırmışlar ve sekans analizini yapmışlardır. Adrenal medulladan izole edildiği için “adrenomedullin” adını vermişlerdir. Adrenomedullin hakkındaki ilk makale Nisan 1993’te yayınlanmıştır. Makale, bu peptidin sadece saflaştırılmasını değil; ayrıca kan basıncı üzerindeki etkisi ve dolaşımdaki AdM’yi ölçen özgül radyoimmunoassay (RIA) yöntemini de anlatmıştır [6]. Üç ay sonra insan adrenomedullinini kodlayan genin sekans analizi yapılmıştır [21]. Eylül ayında sıçan geni bunu takip etmiştir [22]. İki yıl içinde plazma AdM düzeyleri birçok klinik koşulda ölçülmüş, ilk adrenomedullin aday reseptörü tanımlanmıştır [23]. Daha sonra, özellikle inflamatuvar sitokinlerin uyarılması üzerine, vasküler endotelial ve düz kas hücrelerini de içeren birçok hücre tarafından AdM’nin üretildiği anlaşılmıştır [24-26].

1.1.2. Adrenomedullin geni ve protein yapısı

AdM geni, insanın 11. kromozomunun kısa kolunda (p11.1-3) yerleşmiştir ve 4 ekson ve 3 introndan oluşur. Genin 5' ucunda çeşitli transkripsiyon faktörleri ve regülatör proteinlerine cevap veren elementlerin yanında TATA, CAAT ve GC kutuları bulunur. Burada aktivatör protein-2 (AP-2) ve cAMP-regüle enhansır element bağlanma bölgeleri bulunur (Şekil 1.1). Ayrıca AdM geninin promotorunda nükleer faktör- κ B (NF- κ B) bölgeleri de bulunmuştur [27]. İlk intron transkripsiyonel regülasyonu sağlayan çeşitli elementleri de içerir. Böylece AdM üretimi büyük ölçüde düzenlenir [28]. AdM, preproadrenomedullin denilen daha büyük bir prekürsör molekülün parçası olarak sentezlenir.

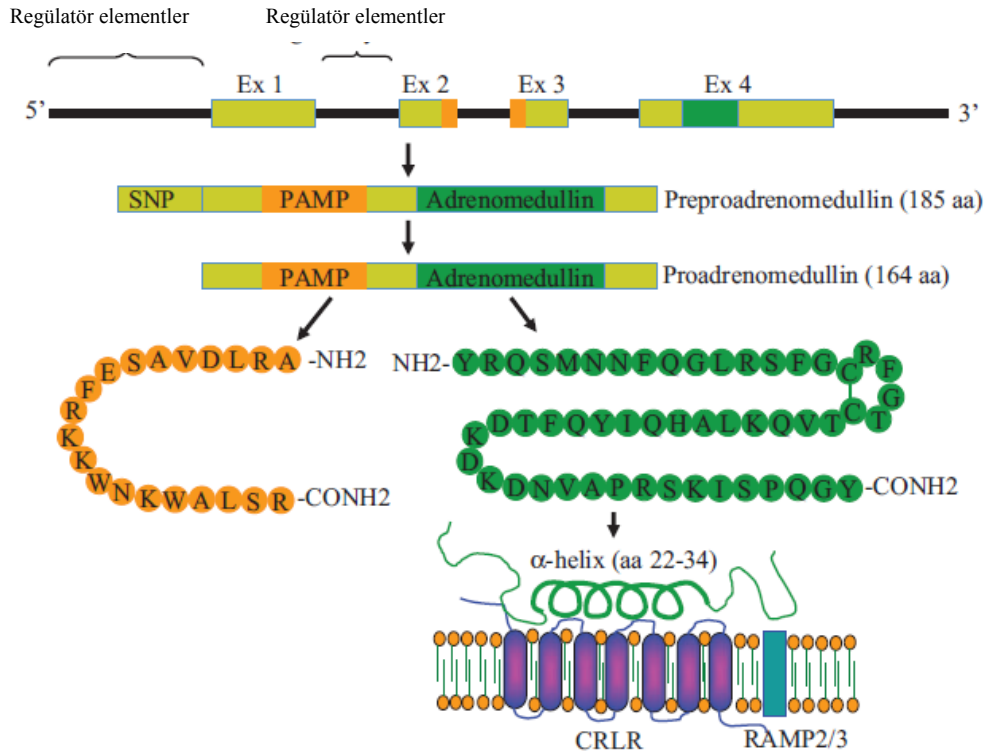


Şekil 1.1. Adrenomedullin geni, preproadrenomedullin ve adrenomedullin sentezinin şematik gösterimi. Oklar 5' ucunda kodlanmayan bilinen regülatör sekansları ve insan adrenomedullin geninin intron 1 bölgesini göstermektedir [29]

Hem sıçanda hem de insanda bu prokürsör 185 aminoasitten oluşmaktadır [21, 22] ve bu molekül amino terminalinde (N-terminal) düz endoplazmik retikulumu (ER) hedefleyen 21 aminoasitli bir sinyal peptid bulundurur. Preproadrenomedullinden 21 aminoasitli N-terminal sinyal peptidin ER'nin lümeninde ayrılmasından sonra proadrenomedullin olarak bilinen 164 aminoasitli peptid meydana gelir. Bu prohormon, salgı granüllerine gitmek üzere ER'den Golgi

aparatına doğru giderken ekzopeptid, endopeptid ve amidasyon enzimleriyle işlenerek biyolojik olarak aktif iki hormonu oluşturur: AdM, tamamen 4. eksonda yerleşmiştir ve proadrenomedullin N-terminal 20 peptid (PAMP) 2. ve 3. eksonlar tarafından kodlanır [30, 31]. AdM prekürsöründen oluşan üçüncü fragment proadrenomedullin 45-92 ise son zamanlarda tanımlanmıştır [32]. AdM ve PAMP'ın tersine inaktif ve stabildir. AdM ve PAMP ekzositoz ile salgılanır [30, 31]. *AdM* geninden, alternatif splayzla sırasıyla iki farklı preprohormonu kodlayan iki değişik mRNA meydana gelir. Kısa olan mRNA ekson 1-4'ü içerir, AdM ve PAMP peptidlerini oluşturur. Uzun mRNA'ya, erken bir sonlandırma kodonu içeren 3. intron birleşmiştir. Sonuç olarak sadece PAMP transle edilir [30].

İnsan AdM'si, 16. ve 21. aminoasitleri arasında bir disülfid köprüsü olan ve karboksil terminalinde (C-terminal) bir aminlenmiş tirozini bulunan 52 aminoasitli bir peptiddir. Bu disülfid bağ altı aminoasitli halka yapı oluşturur. Halka yapı ve C-terminalindeki aminlenmiş tirozin, molekülün fonksiyonları için önemlidir [6, 33, 37]. AdM'nin sekonder yapısında 22-34 aminoasit uzunluğunda merkezi bir α -helikal bölge ve hem C hem de N-terminallerinde düzensiz segmentler bulunur (Şekil 1.2) [34]. AdM'nin olgun formu, glisin uzantılı prokürsörden enzimatik aminasyonla oluşur. Plazmada her iki formun da olmasına rağmen, dolaşımda en çok bulunan serbest AdM, olasılıkla dokuda üretim süreçlerini [35] veya plazma bağlama proteinine öncelikli bağlama modelini yansıtan glisin uzantılı formdan oluşur. Kalsitonin gen related peptid (CGRP) %24 sekans homolojisi gösterir [6, 36]. İntramoleküler disülfid köprü ve C-terminal amin yapı korunmuştur. Benzer biyolojik ve farmakolojik aktivitelerden dolayı kalsitonin/CGRP/amilin peptid ailesine eklenmiştir. AdM biyolojik etkilerini reseptörleri olan reseptör aktivite modifiye eden protein (RAMP-2 veya RAMP-3) kombinasyonu ile kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CRLR) aracılığıyla gösterir. Sıçan AdM'si insan peptidiyle karşılaştırıldığında, 2 delesyon ve 6 substitisyon ile, 50 aminoasite sahiptir [22].



Şekil 1.2. Adrenomedullinin sentezi ve posttranslasyonel değişimi [33]

1.1.3. Adrenomedullin sekresyonu

Adrenomedullin geni birçok dokuda ifade edilir. AdM immünoreaktivitesi kardiyak miyositler, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, renal distal ve toplayıcı tübüller, sindirim sisteminde mukozal ve glandüler epitel ile respiratuar ve üreme sistemindeki epitelde, endokrin ve nöroendokrin sistemlerde, hipotalamusta supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleusun magnoselüler alanında, kanda, idrarda, serebrospinal sıvı ve amniyon sıvısında tespit edilmiştir [38]. Adrenomedullin mRNA'sının dağılımından bahseden ilk raporlar, en yüksek ifade seviyelerinin adrenal medulla, ventrikül, böbrek ve akciğerde görüldüğünü öne sürmektedir [21]. Adrenomedullin geninin endotelial hücrelerde adrenal medulladan bile daha fazla ifade edildiğinin keşfedilmesinden bu yana [24], bu peptid nitrik oksit (NO) ve endotelin ile birlikte vasküler endotelin bir salgı ürünü olarak görülmeye başlandı. Bu nedenle, adrenomedullin ekspresyonu vücudun bütün dokularında görülür ve dokunun kanlanma derecesine göre dokular arasındaki AdM miktarında farklılık olabilir. Ancak adrenomedullin geni, vasküler endotelial hücelere ek

olarak, birçok farklı hücre tipinde ifade edilir. Ek olarak birçok tümör hücresinde adrenomedullin geni ifade edilir [39].

Adrenomedullinin plazma seviyesi 2-3 pM olup cinsiyetle ya da yaşla değişkenlik göstermemektedir [40]. Adrenomedullinin sürekli sentezlendiği [41], depolanmadığı düşünülmektedir [42]. Ancak pankreas endokrin hücrelerinde ve adrenal medulla hücre granüllerinde depolanıyor olabileceği ileri sürülmektedir [43]. Dolaşımdaki adrenomedullinin metabolizması hızlıdır ve yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu tespit edilmiştir [44].

1.1.4. Adrenomedullinin biyolojik etkileri

Adrenomedullin hakkındaki ilk makalede bu peptidin kardiyovasküler etkileri anlatılmasına rağmen, bugün artık adrenomedullinin basit bir vazodilatörden daha fazlası olduğu bilinmektedir. Adrenomedullinin hormon sekresyonunu ayarlayarak, hücresel büyümeyi ve farklılaşmayı düzenlemekten antimikrobiyal etkilere kadar, dikkate değer oranda faaliyetlerinin olduğu bilinmektedir. AdM'nin esas fizyolojik rolünün hem sistemik dolaşımda [6, 45, 46] hem de pulmoner vasküler katmanda [47] vazodilasyon olduğu görülmektedir. Adrenomedullin bir dolaşım hormonu olarak görev yapabilir ve kardiyovasküler sistem, böbrek fonksiyonları ve kan basıncının düzenlenmesine karışarak otokrin parakrin bir aracı olarak da işlev görebilmektedir [48]. Adrenomedullin endotelial hücrelerce NO üretimini artırır. Adrenal bezlerde potasyum ve angiotensin-II ile uyarılan aldoosteron salınmasını engeller. Adrenomedullin'in natriüretik ve diüretik hareketi peptidin tübüler fonksiyon ve renal kan basıncı üzerine etkilerini yansıtır [49].

A. Vasküler etkiler

AdM'nin vasküler yapı üzerine vazodilasyon, vasküler düz kas hücre çoğalmasının regülasyonu, endotelial apoptozisin inhibisyonu ve anjiogenezin ilerletilmesini içeren önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir [50]. Sıçan, kedi, koyun ve insanda AdM'nin intravenöz infüzyonu, güçlü ve sürekli hipotansiyona neden olur [51-60]. AdM'nin intravenöz olarak verilmesinin ardından, vazodilasyon etkisiyle hem sistolik hem de diastolik kan basıncında doza bağımlı kademeli düşüş görülür [61]. Endotel bağımlı ve endotel bağımsız mekanizmalar yoluyla sistemik ve pulmoner kan damarlarında nonadrenerjik ve nonkolinerjik vazodilasyon cevabı oluşur ve kalp, böbrek, adrenal bez ve akciğerlere giden kan miktarı artar [45]. Hem

vasküler düz kas hücrelerinde hem de endotel hücrelerde AdM ve CGRP reseptörleri vasıtasıyla intraselüler cAMP konsantrasyonu artışı meydana gelir [62-65]. Vasküler endotelial hücrelerde cAMP artışı bifazik (önce hücre içi depolardan kısa süreli olarak, sonra iyon kanalından) intraselüler kalsiyum artışıyla sonuçlanır. Nitrik oksit sentaz (NOS) aktive olur. Oluşan NO'ı guanilat siklaz aktivasyonu izler [66]. Aktive guanilat siklaz iki mekanizma ile vazodilatasyona sebep olur. Birincisi protein kinaz A aktivasyonu ile miyozin hafif zincir kinaz inhibisyonu sonucu kontraksiyon inhibe olur. Diğer mekanizmaya göre ise protein kinaz A miyozin-aktin birleşmesinin inhibisyonu adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını (K^+ -ATP) aktive eder, düz kas hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyum duyarlı potasyum kanallarının açılması güçleşir [59]. Venlerde ise endotel bağımlı mekanizma ile relaksasyon görülmesine karşın CGRP ve AdM reseptörlerinin aktivasyonu gösterilememiştir [65].

Ateroskleroz plağındaki makrofajlarda da tespit edilen AdM'nin aterogenezi inhibe ettiği [67] ve bu etkisinde vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve endotel hücre apoptozisini inhibe etmesinin, ayrıca antiinflamatuvar etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir [68]. Anjiogenik etkisiyle endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle edici etkisi, hasar gören damarlardaki endotelin yenilenmesinde önemlidir [69].

Hipertansif hastalarda AdM plazma seviyeleri, kan basıncı artışı ve hastalığın şiddetiyle uygunluk gösterir [70-72]. Ek olarak, AdM seviyeleri ile kardiyak ve arteriyel hipertirofi arasında da bir ilişki vardır [73, 74]. Bu durum, AdM salınımı ve kan basıncı artışı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. AdM'nin artan kan damarı tonusuna karşı koruyucu bir mekanizma olarak salgılandığı olasıdır. Ancak etkili antihipertansif tedavi uygulanan hastalarda bile plazma AdM seviyelerinin yüksek kaldığı bulunmuştur [72]. Tuz seviyeleri değişiklikleri, AdM seviyelerini değiştirmemiştir [75].

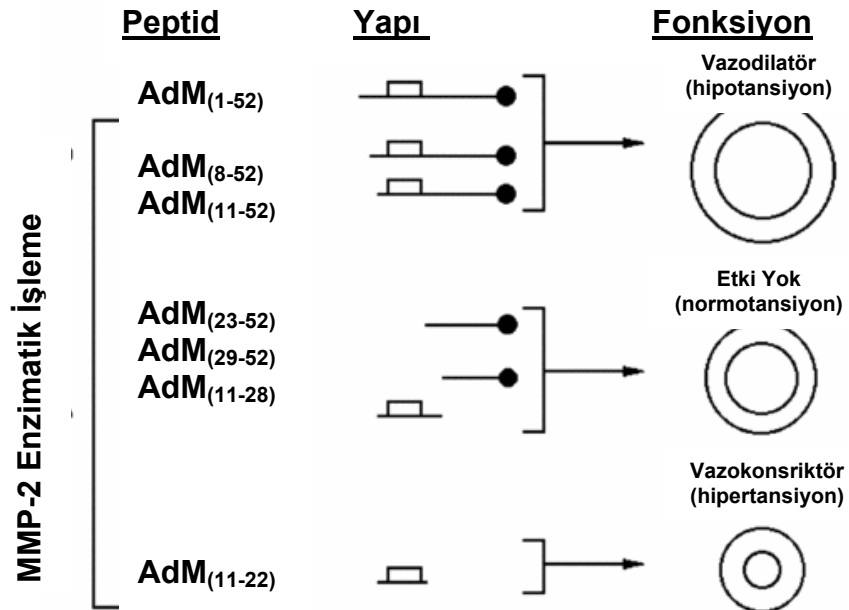
B. Kardiyovasküler etkileri

Adrenomedullinin kardiyovasküler sistemdeki karakteristik etkisi, sistemik vasküler direnci düşürerek hipotansiyona neden olması ve bunun sonucu olarak kardiyak çıktıyı artırmasıdır [76]. Kardiyak çıktıda artış artıyükün düşmesine neden olmaktadır. Periferik dirençte ve kan basıncında düşme, refleks taşikardiye neden

olarak kalp hızını artırmaktadır. Ancak AdM'nin oluşturduğu hipotansiyon, diğer vazodilatatörlerin indüklediğinden daha fazladır [77].

Adrenomedullinin plazma konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gözlenmiştir. Primer arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü sonrasında ve sol ventrikül hipertrofisi ile nefroskleroz gibi hipertansiyon komplikasyonu olan kişilerde normalden daha yüksek bulunmuştur [78, 81]. Hipertansiyonda adrenomedullinin artması peptidin natriüretik ve vazodilatatör özellikleri ile miyokardiyal yüklenmeyi azaltarak koruyucu rol oynamakta ve bu şekilde miyokardiyal hipertrofiyi de sınırlandırmış olmaktadır [79]. Bu yüzden plazma adrenomedullinin β -adrenerjik antagonistlerle tedavide hastalara yardımcı olabileceği düşünülmektedir [80].

AdM'nin büyük peptidleri, tam AdM'nin karakteristik vazodilatör kapasitesini sürdürür. Fakat ara peptidlerin vazomotor aktivitesi yoktur ve küçük peptid AdM (11-22) bir vazokonstriktördür (Şekil 1.3) [82].



Şekil 1.3. Adrenomedullinin daha küçük peptidlere sıralı degradasyonu ve sürecin fizyolojik içeriği [82]

Ayrıca plazma AdM konsantrasyonu miyokard infarktüsünün akut fazında yükselmektedir. 2. ve 3. günde maksimum seviyeye ulaşır 3 haftada normale inmektedir [83]. Hem miyositlerde hem de miyosit olmayan hücrelerde

adrenomedullin üretilir, adrenomedullin gen ifadesi interlökin-1 β (IL-1 β) tarafından uyarılır [84]. Aşırı yük, izole edilmiş, perfüze edilmiş sıçan kalplerinin sol ventrikülünde adrenomedullin mRNA ve protein içeriğini artırır [85]. Miyokart infarktüs hastalarındaki yüksek peptid düzeyinin negatif prognostik faktör olduğu düşünülmektedir [83]. AdM salınımı artışı miyokardiyal iskemide koruyucu olabilir. Çünkü AdM'nin miyokard hücrelerindeki oksidatif stresi azalttığı ve lokal koroner vazodilatasyon ile miyokardiyal iskemiye sınırlandığı gözlenmiştir. Kardiyomiyositlerin apoptozisini inhibe ettiği, infarkt alanını düşürdüğü, ventriküler fibrilasyon oluşumunu azalttığı, ayrıca kan basıncını etkilemeyen düşük dozda kronik AdM infüzyonunun deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsünde kardiyak değişiklikleri engellediği saptanmıştır [79]. Sonuç olarak AdM'nin izole kardiyomiyosit ve kardiyak fibroblastlardan sentez ve sekrete edilmekte olup, miyokardiyal hipertrofi, arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin iyileşmesini parakrin veya otokrin olarak düzenlediği ileri sürülmektedir [86].

C. Merkezi sinir sistemine etkileri

AdM ve reseptörleri, merkezi sinir sistemi (MSS) ve hücrel bileşenlerinde bulunur. Özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir. Serebral korteks ve diğer alanlardaki geniş dağılımıyla nörotransmitter, nöromodülatör ve nörohormon olarak görev yapmaktadır [87]. Fakat AdM etkisinin kesin yeri tam belli değildir. Ancak paraventriküler nukleus ve supraoptik nukleuslar en olası etki bölgeleridir. Çalışmalar AdM immünoreaktivitesi ve bağlanma bölgelerinin buralarda bulunduğunu göstermiştir [88, 89].

Fokal beyin iskemisi, insanda inmeye neden olan en yaygın durumdur. AdM'nin buradaki rolünün, iskemik beyin hasarını kolletral dolaşımı artırarak önlediği ileri sürülmektedir [90, 91].

Çoğu vazoaaktif peptit için MSS aktivitesi, periferel etkileriyle beraber gitme eğilimindedir. Örneğin kalsitonin ailesi peptidleri ve atriyal natriüretik faktörün (ANP) natriüretik ve diüretik etkiler oluşturdıkları bilinmektedir. Ayrıca MSS içerisinde besin ve su alımını azaltmada rol almaktadırlar [92-94]. Hipotalamus anoreksiyaya neden olan ana hedef olarak tanımlanmıştır [95]. AdM ve reseptörünün burada bulunduğu da bilinmektedir. Bu gözlemlere dayanarak, AdM'nin MSS'deki etkilerinin su içme [96] ve tuz isteğini [97] azaltan periferel etkileri sağlayabileceği

tahmin edilmektedir. AdM'nin su içme ve tuz isteği üzerine olan MSS etkileri, fizyolojik ilgisi olduğu gösterilen ilk biyolojik etkilerdir. Endojen AdM'yi pasif olarak nötralize etmek üzere AdM antikorlarının kullanımı, aşırı su ve tuz alımına yol açmıştır [97]. AdM'nin intraserebroventriküler enjeksiyonu, sıçanlarda doza bağımsız besin alımının da azalmasına yol açmaktadır [92]. AdM'nin MSS etkisiyle gastrik boşalma engellenmektedir [98].

AdM'in periferdeki hipotansif etkisine beyinde rastlanmaz [99]. AdM'in beyindeki en önemli rolü, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin düzenlenmesinden sorumlu olmasıdır [100].

D. Renal etkileri

AdM immünoreaktivitesi ve gen ifadesi, böbreği de içeren memeli organlarında geniş bir dağılım gösterir [101, 102]. AdM insan plazma ve idrarında da bulunur ve üriner seviyeler plazma seviyelerinden yüksektir. Bu kanıt, böbreğin AdM üreten ana organlardan biri olabileceğinin göstergesidir [103]. Vazodilasyon etkisinin yanında, glomerular filtrasyon oranındaki (GFR) artış ve distal tubuler sodyum geriemiindeki düşüşe neden olan AdM'nin diüretik ve natriüretik etkileri bulunmaktadır [101]. Klinik olarak, plazma AdM seviyeleri, kronik renal yetmezliği olan hastalarda artar. Bugünkü gözlemler, AdM'nin sıvı ve elektrolit homeostazını sağlayan renal regülasyonda önemli bir rol oynadığını ileri sürmektedir [104].

Böbrekte hem dolaşımdan gelen hem de lokal olarak glomerül, distal tübül ve medüller toplayıcı tübüllerde üretilen AdM, böbrek fonksiyonları üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Lokal intrarenal olarak veya intravenöz uygulanması renal vazodilatasyona neden olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını yükselterek idrar miktarını ve sodyum atılımını artırmaktadır. Ayrıca tubuler sodyum geriemiini de inhibe etmektedir [105].

Peptidin böbreklerdeki diğer hedef hücresi mezengial hücrelerdir. Bu hücrelerde cAMP seviyesini artırarak gevşemeye yol açmakta ve glomerüler filtrasyonun artmasına bu yolla da katkıda bulunmaktadır. Ayrıca mezengial hücre migrasyon ve proliferasyonunu inhibe edici etkisiyle kronik nefropatinin gelişimini hafifletebileceği ileri sürülmektedir [106].

E. Endokrin etkileri

a. Hipofiz

1995'te iki grup, AdM'nin hipofiz üzerine etkilerini tanımlamıştır. İlk çalışmada sıçan anterior hipofiz hücreleri primer kültürleri AdM'ye maruz bırakılmış ve ortamdaki adrenokortikotropik hormon (ACTH) birikimi ölçülmüştür. AdM, doza bağımlı olarak hücrelerden ACTH salınımını engellemiş ve kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) uyardığı ACTH üretimini azaltmıştır [107]. İkinci çalışmada koyunlara intravenöz AdM enjekte edilerek plazma ACTH seviyeleri ölçülmüştür. İnfüzyondan bir saat sonra plazma ACTH seviyelerinde önemli düşüşler gözlenmiştir [58]. Bu iki çalışma da AdM'nin ACTH salınımını engellemede rolü olduğunu göstermektedir.

b. Adrenal Bez

AdM hem insanda hem de sıçanda adrenal korteksin salgı aktivitesini etkilemektedir. Bir çalışmada sodyumdan yoksun diyet veya bilateral nefrektomi oluşturularak aldosteron salgısı uyarılmıştır. Her iki durumda da AdM enjekte edilmiştir. Adrenal renin ve aldosteron konsantrasyonları ölçülmüştür. Çalışma sonunda AdM'nin aldosteron üretimini önemli ölçüde engellediği fakat plazma kortikosteron veya K^+ seviyelerini etkilemediği görülmüştür [108].

c. Üreme sistemi

Overde granüloza hücrelerinde üretilen ve foliküler faz boyunca artan AdM hem bu hücrelerin büyümesini stimüle etmekte, hem de folikül stimülan hormonun (FSH) etkisini artırmaktadır [105].

AdM ve reseptör bileşenleri uterin endometrium [109], fetal membranlar [110], plasenta [111], stromal makrofajlar [112] ve trofoblast hücreler [113-116] gibi üreme sistemi dokularında çok miktarda ifade edilir. Uterin damarlarında endotel hücrelerden salınan AdM'nin lokal seviyeleri, gebelikle ilişkili vazodilasyonda önemli bir rol oynayabileceğini öne süren belirli vazodilatasyona neden olabilir [117]. AdM ifadesi, üreme fizyolojisine dahil olan çoklu faktörler tarafından düzenlenir. Hipoksiya indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α) yoluyla hipoksiya, plasental sitotrofoblast hücrelerini içeren çoklu doku tiplerinin kültüründe AdM ifadesini etkili biçimde artırır [118-120]. Hipoksiyada AdM'nin HIF-1 α yoluyla

düzenlenmesi, özellikle gebelikle ilgilidir. Çünkü birinci trimester plasentasında fizyolojik hipoksiya, normal trofoblast invazyonu, düzgün plasental ve embriyonik gelişim için gereklidir [121]. Tersine, birinci trimester gelişimi için gerekli olan düşük oksijen, gebeliğin sonraki aşamasında patolojik sayılabilir ve geç gebelik hipoksiyası, intrauterin büyüme kısıtlaması komplikasyonlarına neden olur [122]. Bu nedenle gebelikteki normal ve anormal oksijen seviyeleri, üreme sistemi dokularından AdM ifadesi ve salgısına doğrudan katkıda bulunması olasıdır.

Dişi üreme sistemi dokularında AdM ifade miktarı, insan gestasyon süreci esnasında önemli değişiklikler gösterir. Normal gebelik esnasında plazma AdM konsantrasyonu gittikçe artar, üçüncü trimesterde gebelik öncesinin üç-dört katına ulaşır [111, 123-127]. Plazma AdM seviyeleri doğumdan sonraki 24 saat içerisinde gebelikten önceki seviyelerine hızla düşer. Bu düşüş maternal AdM'nin çoğunlukla plasentadan kaynaklandığı görüşünü destekler [111].

AdM geninin homozigot delesyonu, kalp ve lenfatik vasküler sistemin anormal gelişmesiyle embriyonik letaliteye neden olur [128]. Bunun nedeninin kan damarları, umbilikal arterlerin yetersiz gelişimi ve hydrops fetalis oluşumu olduğu düşünülmektedir [129, 130].

AdM uterus kontraktilesi, embriyogenez, plasental büyüme ve anjiogenezi düzenleyebilir. Ayrıca hamileliğin indüklediği hipertansiyonun gelişiminde AdM yokluğunun rol oynayabileceği ileri sürülmektedir [131]. Meme dokusundaki epitel hücrelerde üretildiği ve anne sütünde de bulunduğu tespit edilen adrenomedullinin büyümenin regülasyonu, neonatal intestinal epitel maturasyonu, gastrointestinal sekresyon ve motilitesi, ayrıca antimikrobiyal defansta etkili olabileceği ileri sürülmektedir [132].

d. Pankreas

İlk olarak, izole edilen sıçan isletlerinden AdM'nin insülin sekresyonu üzerine uyarıcı etkileri bildirilmiştir [133]. Bunun tersine, AdM'nin insülin sekresyonu üzerine *in vitro* engelleyici bir rolü olduğu gösterilmiştir [134]. Araştırmacılar sonra AdM'nin *in vivo* etkilerini çalışmışlardır: AdM oral glikoz direncine karşı insülin cevabını yavaşlatmış ve ertelemiştir. AdM'nin vazodilatör etkisi, pankreatik perfüzyon oranını artırarak insülin sekresyonu üzerine bazı etkiler yapabilir [36].

E. İnflamasyon ve sepsise etkileri

Memelilerde birçok antimikrobiyal peptid mukozal epitel tarafından üretilir. AdM respiratuar mukozal yüzeylerdeki epitel hücrelerinde, gastrointestinal ve üriner yolda, oral kavite ve deride sentezlenmekte ve antimikrobiyal korunmada rol oynamaktadır [135]. AdM ifadesi ve birikiminin epitel yüzeyi (deri, akciğer, ürogenital sistem, sindirim sistemi ve diğerleri) ve vücut sıvılarında (plazma, ter, süt, tükürük, amniyotik sıvı ve diğerleri) [30, 136] olması antimikrobiyal ajan olma ihtimaline işaret etmiştir. AdM'nin tükürükteki konsantrasyonu plazmadan 8 kat, gingival servikal sıvıda 20000 kat daha yüksek bulunmuştur. İlginçtir ki AdM'nin gingival servikal sıvıdaki konsantrasyonu periodontiti olanlarda sağlıklı kişilere göre üçte biri kadardır. Bu da AdM'nin bu hastalıktaki koruyucu rolüyle ilgili olabilir [137].

AdM diffüze edilmiş disklerle yapılan çalışmada, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin AdM'nin indüklediği lizise eşit derecede duyarlı oldukları görülmüştür. *Candida albicans*'ta hiçbir etki gözlenmemiştir [135].

AdM antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Mikrobiyal ürünlerin varlığında, AdM gibi antimikrobiyal peptidlerin salgılanması artar ve mukozal savunma mekanizmasını güçlendirirler. Epitel yüzey ve vücut sıvılarında bulunan AdM'nin seviyesi, bir antimikrobiyal peptid olarak fonksiyon gösterebilecek yeterli konsantrasyonlara ulaşır [138]. Çeşitli çalışmalar septik şok esnasında hastalarda plazma AdM seviyelerinin arttığını göstermiştir [139, 140]. AdM sepsisin erken aşaması sırasında hiperdinamik cevap üretmede çok önemli bir role sahiptir [141]. Endotel hiperpermabilite ve vasküler reaktivitenin bozulması sepsisin göstergesidir. Bu göstergelerin hiperdinamik fazdan hipodinamik faza geçişten sorumlu olduklarına inanılır. AdM'nin *in vitro* vasküler sızıntıyı önlediği bulunmuştur. AdM proinflamatuvar sitokin sekresyonunu inhibe eder ve artan reaktif oksijenler, endotoksinler veya sitokinlerin endotel permeabilitesini azaltarak inflamatuvar eksuda oluşumunu sınırlandırmaktadır [142]. Sepsis sırasında ince bağırsak, plazma AdM'nin önemli bir kaynağıdır [143]. AdM, α -toksin-indükleyen mikrosirküler rahatsızlığı azaltarak ve endotel bariyer fonksiyonu stabilize ederek ileumu korur [144].

Nötrofiller genellikle inflamator bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir ve kalıtsal konakçı cevabın en önemli hücresel efektörüdürler [145]. AdM nötrofiller

tarafından üretilir [146] ve bir IL-1 β -bağımlı mekanizma yoluyla deride bu hücre tipinin önemli derecede birikimini artırır [147]. Ancak, bazı durumlarda AdM nötrofil aktivasyonu ve göç potansiyelini engeller [148]. Nötrofil göçünde AdM'nin engelleyici potansiyeli, iskemik beyin hasarı durumunda da önerilmiştir [149]. Bu sonuçlara bakıldığında AdM'nin nötrofil biyolojisi üzerine etkisi doku çevresi ve hastalık durumuna bağlıdır. AdM salgısının artışı şiddetli hipoksik-iskemik ensefelopatili yenidoğan lökositlerinde bildirilmiştir [110]. Ayrıca antijenin aktive ettiği T hücrelerin sürdürülmesi için AdM çok önemli bir faktördür [150]. Mast hücresi regülasyonunda AdM'nin de rolü vardır. PAMP ve AdM mast hücrelerinde degranülasyona neden olmaktadır [151].

F. Kanserde etkileri

AdM'nin, özelliklerinden dolayı, özellikle metastatik gelişimin başladığı aşamada, tümörün devamlılığını sağlayan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kolonize edici kanser hücreleri, damarsız bölgelere doğru göçleri aracılığıyla, tipik olarak hipoksik ortamlara maruz kalırlar. Hipotetik olarak, bu koşullar altında AdM ifadesi düşük oksijen miktarıyla artmaktadır ve bu peptid hem anjiogenik hem de vazodilatör özellikleri yoluyla kanı bölgeye sağlamada yardımcı olacaktır. Aynı zamanda AdM'nin mitojenik aktivitesi ve apoptozisi önleme yeteneği ile hücre büyümesi artacaktır. Bu hipotez birçok kanser hücre soyları ve tümör örneklerinin; reseptörleri, normal hücre ve aynı kökenli dokular ile karşılaştırıldığında yüksek seviyede AdM sentezlediği buluşuyla desteklenmiştir [152]. AdM'nin tümör proliferasyonu ve anjiogenezi artırarak, apoptozisi engelleyerek karsinogenez ve tümör gelişimine karıştığı gösterilmiştir. İnflamatör sitokinler ve hipoksiyanın indüklediği tümör hücrelerindeki AdM ekspresyonunun bu süreci yürüttüğü düşünülmüştür [153].

Bazı fazla AdM ifade eden karsinoma hücreleri, farklı derecelerde *in vivo* ve *in vitro* koşullarda aşırı büyüme sergilerler [154, 155]. Son zamanlardaki klinik veriler, AdM'nin kanser hastalarında fazla miktarda ifade edildiğini göstermiştir. Örneğin kolon veya akciğer kanserli hastaların dolaşımlarında, sağlıklı kontrol deneklere nazaran daha fazla AdM bulunmaktadır [156]. Ancak, cAMP'yi artıran ajanlar çoğu kez hücre proliferasyonunu engellerler. Normal insan glial hücreleri ve glial hücre tümörlerinde AdM hücre büyümesi ve hücre içi cAMP'yi baskılar [157, 158].

AdM'nin tümörlerde anjiogenik olduğu görülmüştür. Örneğin leiomyomlar ve bening miyometrial tümörlerde AdM ifadesi, vasküler dansite ve endotel hücre proliferasyon indeksi ile bağlantılıdır [109].

AdM'nin vasküler olgunlaşmada da rolü olduğu ileri sürülmüştür [159]. Vasküler düz kas hücre göçü ve endotel bağımsız vazodilasyonun AdM'yi uyarması vasküler olgunlaşmaya katkı sağlayabilir. Son günlerdeki çalışmalar, AdM'nin sadece kemik iliği kökenli mononükleer hücrelerin farklılaşmasını artırmadığı, vasküler düz kas hücrelerini içeren olgun damarların oluşumunu da sağladığını göstermiştir [159]. Tersine, diğer çalışmalar endojen AdM'nin hipoksiya veya bir hasarla indüklenen arteriyel intimal hiperplazi kısıtlaması ile oluşturulan pulmoner vasküler değişikliğe karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir [160, 161].

AdM hem endotel hem de tümör hücrelerinin apoptozunu engeller. Örneğin AdM, sıçan endotel hücrelerinde serum yokluğunun oluşturduğu apoptozu baskılar [162].

G. Diğer periferel etkileri

a. Gastrik fonksiyon

AdM'nin, çeşitli türlerde ve deneysel modellerde gastrointestinal motor ve salgılayıcı fonksiyonları üzerine büyük etkileri olduğu gösterilmiştir. Bilinçli sıçanlarda AdM'nin intravenöz enjeksiyonu (150-600 pmol) doza bağlı olarak kalorisiz besinin gastrik boşalmasını azaltır [98]. Bilinçli sıçana gastrik kanül ile AdM'nin periferel infüzyonu, hem bazal pentagastrin hem de 2-deoksi-D-glikoz-stimule gastrik asit sekresyonunu engeller [163]. Bir çalışmada AdM'nin gastrik mukozaya bütünlüğü üzerine etkileri bulunmuştur [164]. Gastrik mukozal restorasyon, önemli konakçı savunma/koruma mekanizmasının bir parçası olarak epitel bütünlüğün hızla tekrar yapılanmasını içerir.

b. Kemik

AdM ve reseptörünün ifadesi, rodent embriyogenezinin geç aşamalarında ve fetal fare olgun kondrositlerinde görülmüştür [115, 165]. AdM'nin fetal ve yetişkin rodent osteoblastları üzerine, transform edici büyüme faktör- β (TGF- β) gibi, bilinen osteoblast büyüme faktörleriyle kıyaslanabilir derecede hücre büyümesini artırıcı etkisi olduğu bulunmuştur [166]. Ayrıca AdM *in vitro* protein sentezini, *in vivo*

mineralli ve mineralsiz kemik alanını artırmıştır. Hepsi beraber, bu veriler yaşam boyunca iskelet büyümesinde AdM'nin bir parakrin düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bunun klinik olarak önemli uygulamaları vardır. Örneğin osteoporoz araştırmalarının ana sorunlarından biri, osteoplastik stimülasyon yoluyla kemik kitlesini artıran bir tedavinin geliştirilmesidir [36].

c. Akciğer

Pulmoner vazodilatasyona neden olmasının yanında AdM, histamin ve asetilkolin tarafından oluşturulan bronkokonstriksiyonu engeller [167]. Bu veri, akut astım atakları esnasında görülen dolaşımdaki AdM seviyelerindeki artıştan dolayı anlamlı bir rolü olabileceğini ileri sürmektedir [168, 169]. Örneğin pulmoner hipertansiyonlu hastaların pulmoner dolaşımında olduğu gibi, damarların AdM-gevşetici cevabı koruyucu bir rol de sağlayabilir [170, 99]. Ek olarak, AdM akciğerde inflammatör etkiye sahip olabilir. Özellikle akciğerde makrofajlar, inflammatör sürecin bir parçası olarak, kemotaksiye cevapta nötrofil kemoatraktantlar salgırlar [171]. AdM, doza bağlı olarak, lipopolisakkaritlere cevapta nötrofil kemoatraktantlarının alveolar makrofaj salımını önemli derecede engeller [172].

1.2. Obezite

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin yine aynı örgüt tarafından yürütölen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir [173]. Gelişmiş ölkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ölkelerde de özellikle batılı yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla obezite sıklığı hızla artmaktadır. WHO'ye göre obezite sıklığı 1995'ten 2000'e kadar %50 oranında artış göstermiştir [174]. Giderek artan sıklığı ile obezite tıbbi harcamalar ve iş gücü kaybı nedeni ile yıllık 100 milyar dolardan fazla bir kayba sebebiyet vermektedir [175].

Obezite prevalansı ölkemizde de giderek artmaktadır. 24.788 kişinin katıldığı TURDEP 1 çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de kadınlarda %30, erkeklerde

%13 genelde ise %22,3 düzeyinde olmak üzere obezite prevalansı tespit edilmiştir. Yaş dağılımına göre ise obezitenin 30'lu yaşlarda artışı 45-65 yaşlarında zirve yaptığı görülmektedir [176]. Türkiye'de 12 yıl içinde obezite artışı kadınlarda %34, erkeklerde %107 olarak gerçekleşmiştir [177].

1.2.1. Obezite tanısı

Obezitenin görelî sınırı, genel olarak normal standartlardan %20 fazla kilo olarak değerlendirilir. Artmış enerji alımı, azalmış enerji tüketimi veya her ikisinin birlikteliği ile ortaya çıkmaktadır. Vücut ağırlığının %10'u kemik ve kaslardan oluşur. Geri kalan kısmın %75'i yağ ve %25'i bağ ve destek dokularından oluşur. Vücut yağının ideal kilolu kişilerdeki oranı; erkeklerde %12-18, kadınlarda ise %20-30 olmalıdır. Bu oranın erkeklerde %22-25 ve kadınlarda %32-35'den fazla olduğu durumlarda obeziteden bahsedilir [178].

Kişin obez olup olmadığını saptamanın çeşitli yöntemi vardır.

A. Vücut kitle indeksi (BMI)

Şişman kişilerin sınıflandırılmasında ve tedavi yöntemlerinin planlanmasında kullanılan pratik bir yöntemdir. İstatistikçi, astronom, epidemiyolist ve antropometrist Quetelet tarafından 1835 yılında açıklanmıştır. Vücut ağırlığının (kilogram) boy uzunluğunun (metre) karesine oranı BMI değerini verir. WHO sınıflandırmalarına göre BMI 19-24.9 kg/m² arası normal sınırlar, 25-29.9 kg/m² arası kilolu, 30-34.9 kg/m² arası I. derece obez, 35-39.9 kg/m² arası II. derece obez ve 40 kg/m² üzeri III. derece obez olarak isimlendirilir (Çizelge 1.1) [179, 180].

Çizelge 1.1. BMI'ye bağlı yetişkin zayıf, fazla kilolu ve obez sınıflandırma tablosu (WHO 2006'dan uyarlanmıştır [3])

Sınıflandırma	BMI (kg/m ²)	
	Başlıca sınır noktaları	Ek sınır noktaları
Zayıf	<18.50	<18.50
Aşırı zayıf	<16.00	<16.00
Orta zayıf	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif zayıf	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal aralık	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Fazla kilolu	≥25.00	≥25.00
Pre-obez	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obez	≥30.00	≥30.00
Obez klas I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obez klas II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obez klas III	≥40.00	≥40.00

Bazı antremanlı sporcularda aşırı adele kitlesi yanlış olarak BMI ile obezite tanısına yol açabilir. Yaygın ödemli kişilerde de yanlış yüksek sonuçlar elde edilebilir [181].

Aynı BMI değeri olan kişiler arasında kadınların yağ miktarı erkeklerden, yaşlıların yağ miktarı gençlerden ve sarı ırkın yağ miktarı beyazlardan fazladır [182].

B. İdeal vücut ağırlığı

Vücut bileşimini yansıtan bir antropometrik parametredir. Yaş, boy, cins ve vücut yapısına göre düzenlenmiş, ideal vücut ağırlığını gösteren tablolardır [183]. Göreceli ağırlık; kişinin ağırlığının ideal ağırlığa bölümünün 100 ile çarpımıyla bulunur. İdeal kilonun %10 fazla olması fazla kilolu, %20 fazla olması ise obez olarak değerlendirilir [184].

C. Bel çevresi / kalça çevresi oranı

Bel çevresi ölçümü, vücut yağ dağılımı hakkında fikir verebilen ölçümlerden biridir. Bu ölçüme kolumna vertebralis dışında önemli kemikler ve büyük kaslar girmez [185]. Airlie konferansında kabul edilen kriterlere göre gövdenin en dar çapıdır [186]. WHO, sonuncu kosta ile krista iliyaka arasındaki mesafenin ortasını önermektedir [187].

Bel çevresi ölçümü, viseral yağ miktarının iyi bir göstergesidir [188]. Kadınlarda yapılan bir çalışmada, bel çevresinin relatif ağırlığa göre diabetes mellitus ve menses anomalileri ile yakın bir ilişki gösterdiği saptanmıştır [189]. Bel çevresi 100 cm'nin üzerinde olan hastaların büyük bir kardiyovasküler risk altında oldukları ileri sürülmüştür [190].

Jinoid tip obez kişilerde bel çevresi BMI 25 kg/m² değerine uyar. Bu düzeyde bel çevresi kadınlarda 80, erkeklerde ise 94 cm'dir. Bel/kalça oranı ise kadınlarda 0.8 ve erkeklerde 0.95'in üzerindedir. Kardiyovasküler riskte artış mevcut değildir. Kişiler artık kilo almamaları ve yaşam stillerini değiştirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar [191, 193].

Android tip obez kişilerde BMI 30 kg/m² değerine uyar. Bu düzeyde bel çevresi kadınlarda 88, erkeklerde ise 102 cm'dir. Kardiyovasküler risk yaklaşık üç kat artmıştır. Bu kişiler profesyonel yardım almalıdırlar [194].

Kalça çevresi, bacaklar birbirinden 20-30 cm kadar ayırırken trokanterler üzerinde horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçülür [191].

1980'lerin başında, vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel/kalça çevresi oranının üst vücut şişmanlığının, alt vücut şişmanlığından ayırt etmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür [195, 196]. Bel/kalça çevresi oranı cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtır [192]. Normal sınırlar kadınlarda 0.80, erkeklerde ise 0.90 olarak kabul edilir [197,198].

D. Deri kıvrımı kalınlığı

Deri kıvrım kalınlığı vücut yağ oranı ile yakın bir ilişki göstermektedir. Deri kıvrım kalınlığını ölçmek için özel pergeller mevcuttur. Lange tipi Amerika Birleşik Devletleri'nde, Harpenden ve Holtain tipi İngiltere'de yaygın olarak kullanılmaktadır [199]. Vücudun çeşitli yerlerinde ölçülebilir: subskapular, subrailiak, paraumbilikal, triseps, biseps ve midaksiller bölgeler buna örnek olarak verilebilir [200]. Deri

kıvrım kalınlığı yetişkinlerde Durnin ve Womersley [201] veya Jackson ve Pollock [202, 203] formülleri ile vücut yağ oranı hesaplanabilmektedir.

E. Dansitometri

İnsan vücudu yoğunluğu su altındaki ölçüm yöntemiyle hesaplanmaktadır. Yağ kitlesinin yoğunluğu 0.9 kg/L, yağ dışı dokunun ise 1.1 kg/L'dir. Bu nedenle kişilerin yağ miktarı artıkça vücut yoğunluğu azalmaktadır [204].

Archimedes prensiplerine göre suya batırılan bir kişinin taşıdığı su miktarı kişinin hacmini yansıtmaktadır. Kişi maksimum bir ekspirasyon yaparak suyun taşıyıcılığını azaltır ve akciğerde sadece rezidual volüm kalır. Su altındaki ağırlık akciğer hacmine göre düzeltilerek havadaki ağırlıktan çıkarılır, suyun dansitesine göre düzeltilir ve böylece vücut hacmi bulunur. Sonra vücut ağırlığı vücut hacmine bölünerek vücut dansitesi elde edilir. Siri denkleminde yerine konularak vücut yağ oranı hesaplanır [205, 206].

F. Hava yer değiştirme pletismografisi

Kişinin hava içinde yarattığı değişikliklerden yoğunluğu hesaplanmaktadır. Hasta kapalı bir kabin içine alınır ve kabin havası içinde yarattığı değişikliğe göre basınç yoğunluk ilişkisinden vücut hacmi hesaplanır [207].

G. Biyoelektrik impedans analizi

Vücudun elektrik akımı geçirgenliğine dayanarak vücut yağ bileşimini belirleyen bir laboratuvar yöntemidir [208]. Yağ dokusu ve yağsız dokunun elektrik geçirgenliği birbirinden farklılık gösterir. Canlı organizma içindeki intra ve ekstrasellüler sıvı bir elektrik iletken, hücre membranları ise bir kondansatör görevi görür. Düşük frekanslardaki akım ilk önce ekstrasellüler sıvılardan geçer. Daha yüksek frekanslar ise intra ve ekstrasellüler sıvılardan geçmektedir. Hastalara zayıf bir düz elektrik akımı verilerek bir impedans pletismograf ile tüm vücut geçirgenliği hesaplanır. Elektrik akımına karşı direnç, iletkenin yani insan vücudunun hacmi ve iletken uzunluğunun yani boyunun karesi ile ilişkilidir. Su ve elektrolit gibi geçirgenler sadece yağsız kas kitlesinde bulunur. Yağ dokusu ise geçirgen değildir. Elden ayağa, ayakta ayağa, elden ele elektrotlar takılarak uygulanır. Böyle modeller insan vücudunun silindirik bir biçimde olmasına dayanmaktadır. Uzun veya çok kısa bacakları olan kişilerde yanlış sonuçlar elde edilebilir [209, 179].

H. Total vücut suyu

Yağ dokusu ve yağ dokusu dışındaki dokular esasına dayanan bir sistemdir. Yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanır. Dilüsyon teknikleri ile total vücut suyu ölçülerek yağ dışı doku miktarı bulunur ve vücut yağ miktarı hesaplanır. Döteryum, tritium veya oksijen 18 izotopu ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut sıvılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut suyu miktarı bulunur. Bu izotoplar vücutta aynen su gibi dağılım gösterir ve su gibi atılır. Tritium radyoaktif olduğundan çocuklar, fertil kadınlar ve ölçümde tekrar gerektiren durumlarda tercih edilmez. Fakat ölçümü kolaydır. Döteryum ise stabl bir izotoptur, çocuklarda ve gebelerde kullanılabilir ancak ölçümü zordur [210].

Hastaya radyoaktif materyal, genel olarak 300 mL distile veya deiyonize su içinde 10 g döteryum oksit, damar yolundan veya oral olarak verilir. Bir dengeleme döneminin geçmesinden sonra örnek toplanır. Biyolojik sıvılarda nükleer maddenin son yoğunluğu ölçülür. Üriner kayıplara göre düzeltilerek total vücut suyu miktarı bulunur [211].

Yağsız doku kitlesi ortalama %73.2 oranında su içerdiğinden total vücut su miktarı 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur, hastanın ağırlığından çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanır [212, 213].

I. Toplam vücut potasyumu

Potasyumun başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyon olması ve yağ dokusunda bulunmaması prensibine dayanmaktadır. Potasyumun %95'ten fazlası intrasellülerdir. Vücuttaki doğal bir radyoaktif izotop olan total K40 miktarı ölçülür [213]. Vücut hücre kitlesi hakkında bilgi edinmeyi sağlayan pahalı ve güç uygulanabilir bir sistemdir. Yağ dokusu miktarı hakkında dolaylı bir bilgi verir [214].

İ. Bilgisayarlı tomografi

Vücut total yağ miktarının hesaplanmasından daha çok abdominal yağ doku miktarının saptanmasında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi incelenmesinde yağ dokusu organ ve kastan daha farklı bir görüntü vermektedir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayrım sağlayan bir yöntemdir [215, 187].

J. Magnetik rezonans görüntüleme yöntemi

Vücut yağ miktarının hesaplanmasından daha çok, vücut yağ dağılımının saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Nötron ve protonlardan oluşan atom çekirdeğinin bir mıknatıs gibi davranma esasına dayanır. Bu yöntemde, magnetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgaları ile taranır. Radyo dalgaları vücut dokularına yönlendirildiğinde, bazı çekirdekler radyo dalgasındaki enerjiyi absorbe ederek magnetik alanda değişiklik meydana getirirler. Radyo dalgası kesildiğinde aktive olan çekirdekteki enerji yayılım gösterir ve bir bilgisayar bu enerjiyi bir görüntü haline çevirir [212].

K. Çift foton absorbsiyometre ve çift enerjili X ışını absorbsiyometresi

Çift foton absorbsiyometre yönteminde farklı enerji seviyelerine sahip iki gadolinium ışını kullanılmaktadır. Bu yöntemde hastanın yattığı sedye kayarken yukarıda bulunan enerji kaynağı sabit durmaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazlaca karıştığı vertebra ve femur gibi bölgelerde tercih edilir [212].

Çift enerjili X ışını absorbsiyometresi yöntemi osteoporoz tanısı için geliştirilmiştir. Radyoaktif izotop içermeyen röntgen ışınlarını kullanan bir sistemdir. X ışınları tüpünden iki ayrı enerji seviyesinde ışınlar salınır. Ölçüm esnasında hasta, kalvaryumdan ayak ucuna kadar iki yönlü röntgen ışını ile taranır [216]. Dokuların farklı dalga boyundaki ışınları absorbe etme yeteneklerine dayanarak yapılan bir ölçümdür. Kemik, kas ve yağ kitlesinin hesaplanmasında kullanılır [217].

L. Ultrasonografi

Bir probun içinde elektrik enerjisi ultrasonik enerjiye çevirilir ve vücuda kısa pulslar halinde gönderilir. Bu pulsların bir kısmı proba geri döner, elektrik enerjisine döner ve osiloskop ekranında görüntü haline dönüştürülür. İnsanlarda deri altı yağ dokusunun kalınlığının ölçülmesinde ultrasonografi değerli sonuçlar vermektedir [212].

M. Nötron aktivasyon analizi

İnsan vücudunun multielementer ölçümü için mevcut tek yöntemdir. Vücut içeriğini belirleyerek yağ miktarının hesaplanmasında kullanılır [204]. Total vücut nötron aktivasyon sistemi ile vücut mutlak azot, kalsiyum, sodyum, klorür ve fosfor içeriği de doğru bir şekilde belirlenebilir [218].

1.2.2. Obezite tipleri

Obezite çeşitli özelliklere göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan birisi vücuttaki yağın dağılımına göre yapılmaktadır. Obez kişilerde iki temel yağ dağılım tipi dikkati çekmektedir: android ve jinoid tip obezite [219].

Android obezitede, vücut yağı batin bölgesinde abdomen içinde toplanmıştır ve beraberinde birçok medikal sorunu da taşır [220]. Metabolik sendrom olarak isimlendirilen; insülin direnci, hiperinsülinemi, diabetes mellitus, trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü gibi metabolik risk faktörlerinde artış ile birlikte [221, 222].

Jinoid tipteki obezitede yağ dokusundaki artış: bel, kalça ve bacaklarda olur. Hasta genellikle venöz dolaşım bozuklukları ve eklem hastalıklarından şikayet eder [223].

Android ve jinoid tip şişmanlığı ayırmada genel olarak bel\kalça oranını kullanılır. WHO kriterlerine göre bu oranların kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.95'ten fazla olması android tip şişmanlık olarak kabul edilmektedir [215, 224].

Obezitede yağ hücrelerinin durumuna göre de bir sınıflandırma yapılmaktadır. Hipertrofik obezitede yağ hücreleri normal sayıdadır fakat büyümüşlerdir. Olgun adipositlerin enerji fazlalığı karşısında genellikle çoğalmazlar, büyürler (hipertrofi). Genellikle orta yaşlarda başlayan hafif ve orta derecede obezitede yağ hücreleri hipertrofiktir. Kişi zayıflayınca yağ hücreleri normal boylarına geri dönerler [225, 226].

Hiperplastik obezitede yağ hücresi normal büyüklüktedir fakat sayıları artmıştır. Aşırı enerji alımını ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geri dönerler ve daha sonra çoğalma gösterirler (hiperplazi). Erken ve orta çocukluk çağında gelişen obezitelerde görülür. Fakat erişkin yaşta da görülebilir. Genellikle ciddi obezite vardır. Kişi zayıflayınca yağ hücreleri küçülür fakat sayıları azalmaz [225, 226].

1.2.3. Obezite etiyolojisi

Obezite multifaktöriyel ve kompleks bir etiyolojiye sahiptir [227, 228].

Enerji alınması ve harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan ihtiyaç fazlası kaloringin organizmada depolanmasının sonucu meydana gelen obezitenin etiyolojisinde, daha çok yüksek kalorili diyet ve hareket azlığı gibi faktörler rol oynamaktadır [229].

A. Genetik faktörler

Obezite etiyolojisinde tek gen defektli etiyolojiler oldukça nadirdir ancak oluşabilir. Genetik faktörlerle ilişkili obezitelerin çoğu çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucudur [230, 231].

Genetik olarak mendelyen hastalıklarda obezite veya anormal yağ dağılımı görülebilir. En az 24 mendelyen hastalık çeşitli derecelerde obezite ile beraberdir. Bu hastalıkların bazıları otozomal dominant, bazıları otozomal resesif bir kısmı ise X'e bağlıdır. Albright'ın herediter osteodistrofisi obezitenin genetik geçişine örnek hastalıklardan biridir [232].

İnsanlarda olasılıkla düzinelerce gen vücut ağırlığı üzerinde etki göstermektedir. İnsanlarda obezite ile birlikte seyreden çeşitli dismorfik sendromlar bildirilmiştir. Alstrom sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Carpenter sendromu, Cohen sendromu, Laurence-Moon sendromu ve Prader-Willi sendromu örnek verilebilir. Bu hastalıklar nadirdir ve tutulan kişilerde orta derecede veya ciddi olabilir [233, 234]. Bu tip genetik defektlerin mutad şişmanlıkta rol oynamadığı düşünülmektedir [226, 235].

B. Beslenme şekli

Uterus bireyin yaşadığı ilk çevredir. Gebelik esnasında annenin sağlık durumu, yaşam biçimi, yeme alışkanlıkları ve metabolizması fetal büyümeyi etkilemektedir. Fetus anne karnında iken malnütrisyona uğrarsa gelişme geriliğine uğrar, kendini besin eksikliğine uygun bir şekilde programlar ve düşük ağırlıklı doğar. Doğumdan sonra besinlerin bol bulunduğu bir döneme geçerse obezite gelişme riski yüksektir [236]. Savaşlar gibi açlık döneminde doğan çocukların ilerde şişman oldukları gösterilmiştir [237].

Klasik hayvan yemleri yerine kafeterya diyet verilmesi hayvanların aşırı yemek yemesine neden olabilir [238]. İstemli fazla yeme, genetik faktörler ile birlikte obeziteye yol açabilir [239].

Normalde yemek yeme hızı vücuttaki yağ ve karbonhidrat depolarıyla orantılı olarak düzenlenmektedir. Normal bir insanda bu depolar optimal düzeyi aştığı zaman aşırı depolanmayı önlemek amacıyla beslenme hızı azaltılmaktadır. Ancak obez kişilerde bu durum gerçekleşmez. Bu kişilerde besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece azaltılamaz. Bu durum ya düzenlenmeyi etkileyen psikolojik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden kaynaklanabilir [240].

C. Enerji tüketiminde azalma

Düşük metabolizma hızı ağırlık artışı için risk faktörü olabilir [241]. Günlük enerji tüketiminin önemli bir kısmını fizik aktivite sağlamaktadır. Çalışmaların büyük bir kısmı, obez kişilerde günlük fiziksel aktivitede azalma olduğunu göstermektedir [242]. Bazı çalışmalar obezite oluşumunda enerji tüketiminin azalmasının enerji alımı artışından daha önemli olduğunu göstermektedir [243].

D. Psikolojik ve sosyolojik faktörler

Obeziteye neden olan faktörlerden biri mevsimsel afektif hastalıklardır. Gün ışığının azaldığı kış mevsiminde depresyona giren kişilerde ağırlık artışı görülür [244]. Bazı obez kadınlarda tıkanırcasına yeme bozukluğu [245], gece yeme sendromu [246] ve karbonhidrat açlığı [247] gibi yeme davranış bozukluğu görülebilir. Ayrıca bir yakının ölmesi, ağır hastalık, stres gibi durumlarda ya da mental depresyonda insanların büyük ölçüde kilo aldığı sık görülen bir durumdur. Yemek yeme gerilimden kurtulma çaresi olarak görülmektedir [240].

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde sosyoekonomik durum ile obezite arasında negatif bir ilişki vardır [248].

E. Hipotalamik lezyonlar

Hipotalamusun ventromedial çekirdeklerinde görülen lezyonlar hayvanda aşırı yeme sonucu şişmanlığa neden olur. Bu lezyonlar aynı zamanda aşırı insülin yapımına da neden olur. İnsülin ise yağ depolanmasını sağlar [240]. Doygunluk hissini sağlayan medial hipotalamusun ventromedial nükleus, paraventriküler

nükleus ve arkuat nükleuslarının lezyonlarında ağırlık artışı görülür ve elektrikle uyarıldığı zaman yemek yeme azalır. Hipotalamus bölgesinin çeşitli tümörleri bu nükleusları harap ederek obeziteye neden olabilir [249].

F. İlaçlar

Bazı antipsikotik, antidepresanlar ve antiepileptik ilaçlar, insülin, glukokortikoid ve s lfonil reaların vücut ağırlığını artırdığı bilinmektedir. Çeşitli oral kontraseptifler ve östrojenler de iştah açılmasına ve yağı birikmesine neden olmaktadır. Demirli preperatların mukoza bütünlüğünü düzelterek iştah açtığı söylenmektedir. Serotonin antagonistleri iştah açmaktadır [250].

G. Nöroendokrin nedenler

Obezitenin endokrin nedenleri arasında azalmış büyüme hormonu (GH) salgılanması vücut yağı miktarında artma ile karakterizedir, ancak bu hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri normaldir. Bu hastalarda GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağı miktarı önemli oranda azalır. Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık Cushing sendromudur. Bu hastaların vücudundaki yağılanma karakteristiktir. Yağı birikimi daha çok göğüste, supraklavikuler çukurda ve boynun arka kısmında görülür. Kollar ve bacaklar incidir [226, 235].

Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağı birikiminin artmasına neden olmaktadır. Yaygın inanışın aksine endokrin bozukluklar mutad şişmanlık etiyopatogenezinde çok önemli rol oynamazlar [226, 235].

1.3. Anjiogenez

1.3.1. Tarihçe

Kan damarları ve aktif akış modeli, ilk olarak 17. yüzyılda Harvey ve Malpighi tarafından tanımlanmıştır. Judah Folkman 1971’de anjiogenezi açıklamıştır [251].

1.3.2. Anjiogenez tanımı

Anjiogenez önceden var olan damarlardan yeni damarların oluşumudur [252]. Hücrelere oksijen ve besin sağlar, atık ürünleri uzaklaştırır [20].

Anjiogenez sadece fizyolojik durumlarda önemli olan bir süreç değildir; kanser, diyabetik retinopati ve romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda da önemlidir [17]. Yeni kan damarlarının oluşumunda zorunlu bir süreçtir [253]. Gelişim, üreme ve yara iyileşmesinde esastır. Bu durumlar altında, büyük ölçüde düzenlenen bir süreçtir. Örneğin kısa dönemlerde aktive edilir ve sonra tamamen engellenir [254].

Anjiogenik anahtar, anjiogenik ve anjiostatik faktörler arasındaki dengeyi ifade eden bir terimdir. Bu dengenin bozulması, kan damarlarının aşırı çoğalması ile karakterize olan çok sayıdaki hastalığa neden olur [255]. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon [256], kanserler, sedef hastalığı, artrit, diyabet [257, 258], obezite, astım ve ateroskleroz bulunmaktadır. Dahası anjiogenezdaki defekt kalp ve beyinde iskemi, nörodejenerasyon, hipertansiyon, osteoporoz, solunum güçlüğü, preeklampsi, endometriyozis, postpartum kardiyomiyopati ve ovarian hiperstimulasyon sendromuna neden olabilir [259].

1.3.3. Anjiogenezin fizyolojik etkileri

A. Anjiogenez ve tümör

Tümör damarları, görünüşte düzensiz organizasyonlarıyla anormal yapı ve fonksiyon gösterirler [260]. Yüksek yoğunluktaki bölgeler, damarsız bölgelere komşudur ve damarlar anormal derecede geniş, düzensiz ve kıvrımlı yılankavi biçimden küçük veya sıkıştırılmış lümenlere kadar çeşitlilik gösterirler. Tümörün her tabakası anormaldir. Mozaik görünüşü olmayan endotel hücreler, birbirlerine zayıf bir şekilde bağlanmışlardır ve zaman zaman çok tabakalıdırlar. Arterio-venöz özellikler de iyi tanımlanmamıştır ve yön değiştirme akışa uyar. Taban membranının kalınlığı ve kompozisyonu düzensizdir ve tümör damarlarını saran hipokontraktil

duvar hücreleri, tümör tipine özgü farklılıklar görülmesine rağmen, daha az, daha zayıf bağlanma gösterirler [261].

Bir tümör 1-2 mm çapa ulaştığında, oksijen ve besin ihtiyacı lokal miktarı aştığında, anjiogenezi artıran onkojenik olaylarla birlikte tipik olarak hipoksik bir mikroçevre ortaya çıkar [262]. Anjiogenez, tümör büyümesi ve uzak bölgelere tümör hücrelerinin dağılımı için önemlidir. Hipoksiya, tümör anjiogenezi için kritik bir süreçtir ve hipoksik süreç öncelikle hipoksiya duyarlı genlerin ve HIF'ın transkripsiyonu aracılığıyla gerçekleştirilir [263, 264]. Hipoksiya vasküler endotelal büyüme faktörü (VEGF), anjiopoyetin-2 (Ang-2) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi anjiogenezin çeşitli aşamalarında katılan farklı genlerin ifadesini artırır [265].

B. Anjiogenez ve üreme sistemi

Yetişkin dişi üreme sistemi dokuları; ovaryum, uterus ve plasenta çok hızlı bir şekilde ve düzenli periyotlarda büyür. Hem gebelik, hem de gebe olmayan dönem karşılaştırıldığında bu periyotlar türe özgüdür [266-268]. Tümörlerin aksine, dişi üreme dokularının büyümesi normal olarak kendini sınırlayan ve yüksek derecede düzenlenmiş bir süreçtir [269, 270]. Bu olağanüstü doku büyüme hızını desteklemek için anjiogenez, dişi üreme organlarında çok yoğundur ve bu dokular olgunlaştıklarında son derece damarlıdır [266, 267]. Yüksek damarlanmalarına bakıldığında, dişi üreme organlarının dokuları herhangi bir yetişkin organına kıyasla birim doku başına en hızlı kan akışına ve yüksek metabolik hıza sahiptir [271, 272].

Anjiogenez, menstrual siklus ve gebelik oluşumu esnasında embriyo implantasyonu için temel bir süreçtir. Birçok anjiogenik faktör endometrium, desidua ve plasentada ifade edilmektedir [273, 274]. Önceki çalışmalar, ovulasyonu takip eden korpus luteumda *VEGF-A* mRNA ekspresyonunun geçici olarak düzenlendiğini göstermiştir [275]. Erken gebeliğin devamı için gerekli olan progesteronu salgılayan korpus luteum yoğun bir anjiogeneze ihtiyaç duymaktadır. Dölllenmiş zigottan salgılanan koriyonik gonadotropin, daha sonra progesteron seviyelerini ve anjiogenezi artırmak için VEGF-A ifadesini uyarabilir [262].

Embriyoda yeni damarlar, mezoderm kökenli endotel öncüllerinin (anjioblastlar) bir araya gelmesiyle *de novo* oluşurlar. Bu hücreler primitif vasküler labirentlere dönüşürler (vaskülogenez) [276] (Şekil 1.5A). Yeni oluşan endotel hücreleri saran perisit ve vasküler düz kas hücrelerinin ilavesi sağlamlığı sağlar ve perfüzyonu düzenler (arteriyogenez) [277]. Yetişkinde damarlar pasiftir ve nadiren yeni dallar

oluştururlar. Ancak endotel hücreler duylara karşı yüksek plastisiteyi devam ettirirler ve anjiogenik sinyallere cevap verirler [261].

C. Anjiogene ve obezite

Anjiogene bütün dokuların büyümesi, gelişmesi ve tamirinde çok önemlidir [16]. Adipoz dokusu ve özellikle kahverengi adipoz dokusu (BAT), her adiposit kapillerlerle kuşatıldığından dolayı, olasılıkla vücutta en çok damarlanan dokudur. Aslında anjiogenezin adipogene ve obezitenin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Obezite ve diyabetik komplikasyonlar, kardiyovasküler bozukluklar ve malignanslar gibi obezite bağıntılı bozukluklar patolojik anjiogene ile birlikte [278].

Büyüyen adipoz dokusunda anjiogenik damarlar sayısız mekanizmalarla adipogeneze katkıda bulunurlar. Vücudun diğer dokularında olduğu gibi, kan damarları adipositlerin büyümesi ve sürekliliği için gerekli olan besin ve oksijeni sağlarlar. Özellikle BAT'daki artmış vasküler perfüzyon yakıtları yakmak için gereken oksijen moleküllerini sağlayarak metabolik hızı daha da artırabilir [278].

Yetişkin adipoz dokusu olasılıkla vücuttaki en plastik dokudur ve yetişkin hayatı boyunca genişler ve küçülür [278]. Damarlanma; adiposit büyümesi, gerilemesi ve fizyolojik fonksiyonlarının saptanmasında, mikrodamar sayısının kontrol edilmesi ve varolan damarların yeniden şekillendirilmesi yoluyla rastgele bir göreve sahip olabilir. Örneğin vasküler yeniden şekillenme adipoz dokuların genişlemesi ve küçülmesiyle sonuçlanan adipositlerin sayısını ve şeklini kontrol eden kan perfüzyonunu değiştirebilir [279].

Endotel hücreler ve adipositler arasındaki karşılıklı etkileşim, bunların herhangi bir bölümündeki fonksiyon bozukluğunun diğer bir sistem üzerinde önemli bir etkiye sahip olacağını akla getirmektedir. Örneğin obez bireylerdeki endotelial bozukluk, tip 2 diyabetin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir katkı sağlamaktadır. Adipoz dokularındaki bozulmuş vasküler fonksiyonlar lipid metabolizmasında değişiklik ve insülin direncinin gelişmesine yol açabilir [280]. Böylece obez bireylerdeki endotelial işlevin normalleştirilmesi birçok hastalığın tedavisi ve hastalıktan korunmada önemli bir yaklaşımdır [279].

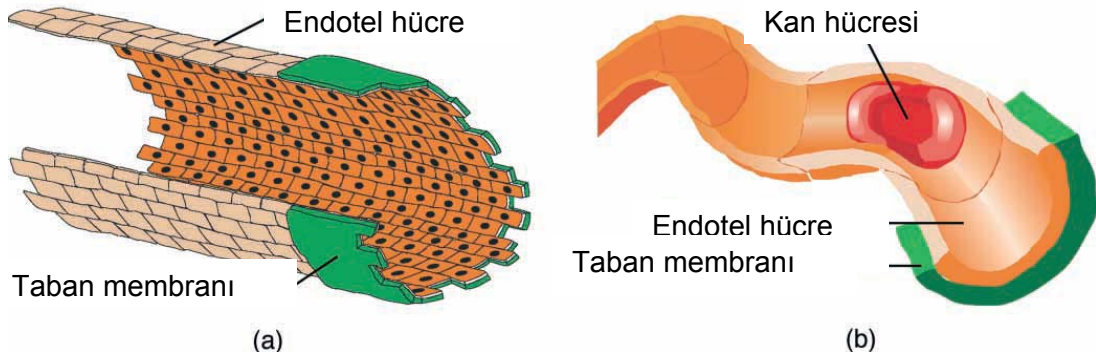
Anjiogenezin obezite tedavisi için hedef olabileceğini ileri süren ilk hipotez, beyaz yağ dokusu (WAT) büyümesi ve genişlemesinin anjiogeneze bağı olabildiği bilgisine dayanmaktadır [281, 282]. Tümör büyümesinde denendiği gibi, adipoz

dokusu anjiogenezinin engellenmesi, WAT büyümesi ve obezite gelişimini engelleyebilir. Anjiostatin [283] ve endostatin [284] gibi endojen anjiogenez inhibitörlerinin obez farenin vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir [282].

Adipoz dokusu anjiogenezinin engellenmesinin obezitede ilk tedavi yolu olarak önerilmesine rağmen, bu kavram şimdi enerji tüketiminin de anjiogenezi gerektirebildiği paradoksuyla çelişmektedir [278, 285]. Obeziteden korunmada BAT'ın geliştirilmesi özellikle doğrudur. Bu nedenle obezite tedavisinde negatif veya pozitif anjiogenez düzenleyiciden hangisinin kullanılabileceği belirsizdir. Bu durum anjiogenez düzenleyici uygulanan kişinin adipoz dokusunun metabolik durumuna bağlı olmalıdır. Metabolik olarak aktif olan adipoz dokusunun (BAT) anjiogenik damarları arttırılırsa daha fazla enerji tüketecektir. Fakat tersine metabolik olarak pasif olan büyük miktardaki WAT dokusuna sahip olan obez bireylerde anjiogenezin engellenmesi daha yararlı olabilir [279].

1.3.4. Biyolojik anjiogenez süreci

Kan damarlarının en önemli bileşeni endotel hücrelerdir. Her damar, aortadan en küçük kapillerlere kadar, endotelyum adı verilen tek tabakalı endotel hücrelerden oluşur. Bu hücreler kan akışı boyunca merkezi lümeni saran mozaik bir yapı oluştururlar (Şekil 1.4a). En küçük damarlarda, endotelyumun enine kesitinde, lümeni oluşturmak üzere etrafını saran tek tabakalı endotel hücreden oluşabilir (Şekil 1.4b). Endotelyum besin, beyaz kan hücreleri, diğer maddelerin kan akışı ve dokular arasındaki geçişini kontrol eder. Endotelyumun dışında taban membranı adı verilen ekstraselüler bir astar bulunur. Bu membran endotel hücreleri etraftaki bağlayıcı dokudan ayırır. Başlıca laminin ve kollajen protein fibrillerinden oluşur [268] ve ayrıca peri-endotelyal destek hücrelerini içerebilir. Bunlar kapillerdeki perisitler ve daha büyük damarlardaki düz kas hücreleridir. Taban membranı, üzerinde endotel hücrelerin bulunduğu bir iskelet yapı olarak görev yapar ve endotelyumun sabit durumunun devamlılığını sağlar [287]. Katherinler ve integrinler gibi adhezyon molekülleri tarafından düzenlenen hücre-hücre ve hücre-taban membran bağlantıları, son derece önemlidir ve birinin veya her ikisinin kaybı endotelyum ve endotel hücre apoptozunun kararsız hale gelmesine yol açabilir [288]. Peri-endotelyal hücreler kan damarlarının kararlı durumunun sürdürülmesinde özellikle önemli bir rol oynarlar ve kan akışının düzenlenmesine karışabilirler [289].

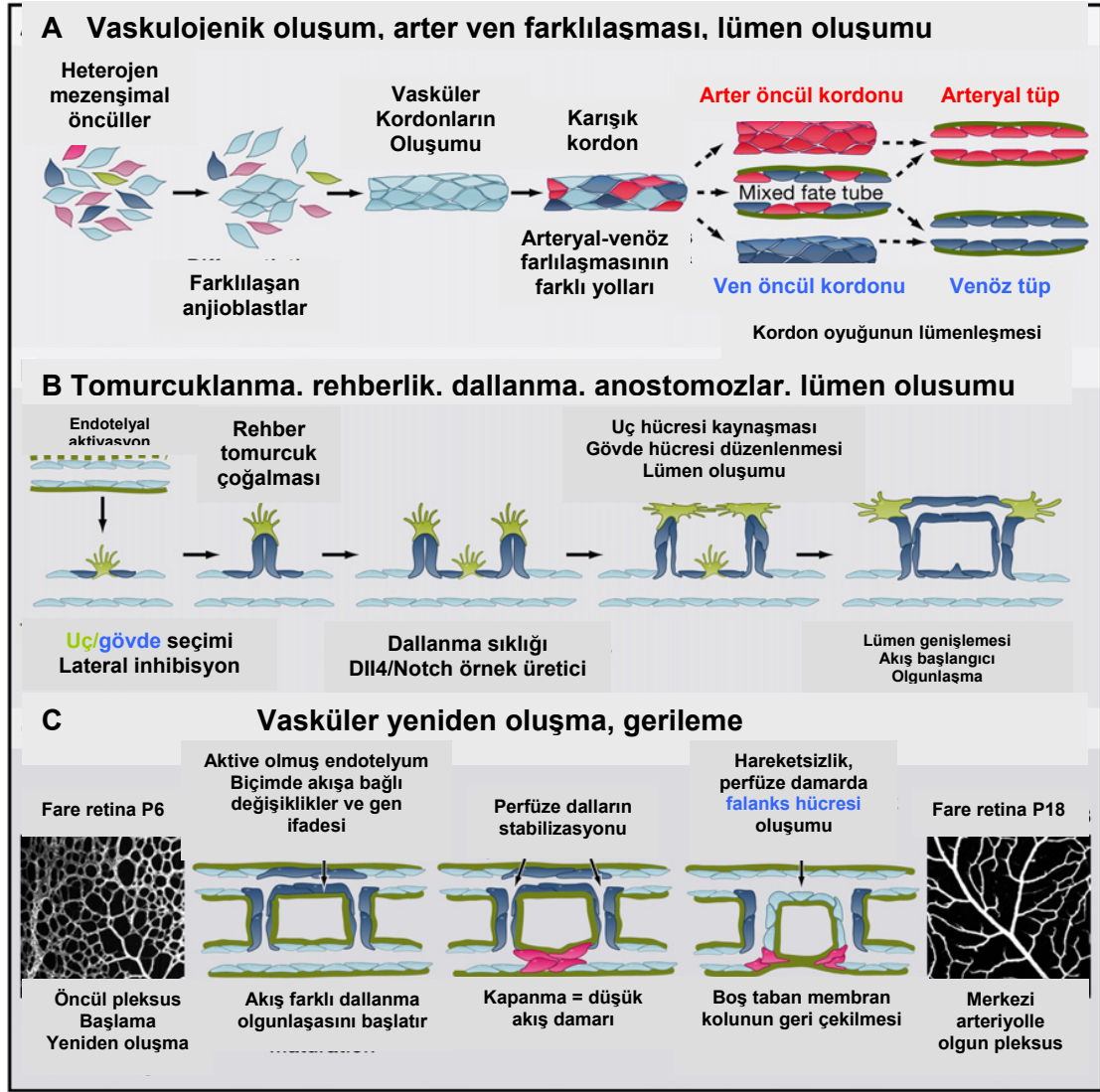


Şekil 1.4. Endotelyum. (a) Geniş damar (b) Kapiller [290]

Bir organın fonksiyonel dokusundan yani parankimden damarı ayıran tabaka, bir konnektif doku olan stromadır. Stromal hücrelerden, özellikle kollajen ve fibronektin gibi ekstraselüler protein fibrilleri içeren matriksi salgılayan fibroblastlardan oluşur [286].

Anjiogenez terimi çoğunlukla damar büyüme sürecini belirtmek için kullanılır. Fakat anjiogenez varolan damardan yeni damar tomurcuklanmasıdır. Anjiogenez üç aşamadan meydana gelir: ilk aşama anjiogenik genişlemeyi başlatan kapiller içindeki uç hücreleri adını alan bazı endotel hücrelerin seçimidir. Bu hücreler anjiogenik faktör VEGF-A ile reaksiyona girerler. Bu nedenle VEGF-A, uç hücrelerinin invazyon ve göçünü tetikler. Uç hücrelerinin seçimi Notch ailesi reseptörleri (heterodimerik proteinler) ve transmembran ligandları tarafından kontrol edilir [291]. VEGF'nin sonraki işlevi, VEGF-VEGFR-2 (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 2) etkileşimi tarafından düzenlenen VEGF gradienti meydana getirerek uç hücrelerinin yönelimini sağlamaktır [292].

Proanjiogenik sinyaller tarafından çekilen endotel hücreler hareketli ve invaziv hale gelirler ve filopod çıkıntı yaparlar (Şekil 1.5B) [261]. Filopodlar, sıkı demetlerde düzenlenmiş, uzun paralel aktin filamentlerini içeren membran çıkıntılarıdır. Bu özel yapılar hareketli uyarının sensörleri olarak davranırlar [293]. İkinci aşama göç, endotel hücrelerinin çoğalması ve tüp oluşumudur. Bu da VEGF-A ve VEGFR-2 etkileşimi ile düzenlenir [292]. Uç hücreleri yeni tomurcukların oluşmasında öncülük ederler ve rehber sinyaller doğrultusunda ortamı delerler. Uç hücreleri izleyen gövde hücreler daha az filopod uzatırlar, fakat bir lümen oluştururlar ve tomurcuk uzamasını desteklemek üzere çoğalırlar. Uç hücreleri, damar loplarnı oluşturmak için komşu tomurcuklardaki hücrelerle anastomoz yapar [261].



Şekil 1.5. Damar oluşumunun aşamaları (A) Anjioblastların endotel hücrelere farklılaşması, (B) Damar tomurcuklanma basamakları, (C) Bir öncülden damar oluşumunun sıralı basamakları [261]

Üçüncü aşama endotel çoğalması ve yeni kapillerlerin göçünün engellenmesi, henüz oluşan yeni vasküler tüplerin stabilitesi (yeni oluşan damarların diğerleriyle birleşmesi), duvar hücrelerinin (perisitler ve vasküler düz kas hücreleri) görevlerini içeren yeni oluşmuş damarların olgunlaşmasıdır [277, 294]. Kan akışının başlaması, taban membranının oluşumu ve duvar hücrelerinin güçlendirilmesi yeni bağlantıları sağlamlaştırır (Şekil 1.5C). Tomurcuklanma süreci proanjiogenik sinyaller azalana kadar yinelenir ve stabilite yeniden oluşturulur (Şekil 1.5C) [261]. Perisitler kapiller duvarları oluşturmak üzere endotel hücrelerle doğrudan temas halindedir [295]. Yeni oluşan damarların duvarlarının oluşumunda perisitlerin işlevi çoğunlukla trombosit

kaynaklı büyüme faktör- β (PDGF-B) ve reseptörü trombosit kaynaklı büyüme faktör- β reseptör (PDGFR-B) aracılığıyla düzenlenir [296]. VEGFR reseptörleri gibi PDGFR'ler de intraselüler bölgelerinde tirozin kinaz domaini içeren transmembran proteinlerdir [297].

Gelişen damarlar, tomurcukları doğru bir şekilde yönlendirmek için uç hücrelerini kullanırlar [298]. Gövde hücreleri tüpler ve dallar oluşturma yeteneğine sahiptirler. Uç hücrelerle karşılaştırıldığında gövde hücreleri daha az filopod oluşturur, daha proliferatiftirler ve vasküler lümen oluştururlar. Ayrıca komşu hücrelerle bağlantılar oluştururlar ve tomurcuğun bütünlüğünü sağlamak amacıyla taban membran bileşenlerini üretirler [299].

Uç hücreleri, meydana gelen ağa yeni bağlantılar eklemek için diğer uç hücreleriyle bağlantı kurarlar [300]. Yeni damar bağlantıları, dayanıklı bir lop meydana getirmek için sağlam olmalıdır. Taban membranın içindeki ekstraselüler matriksin bozunumu, destek perisitlerin takviyesi, indirgenmiş endotel hücre proliferasyonu ve hücre bağlantılarının artmış formasyonunun hepsi beraber bu sürece katkıda bulunurlar. Yeni lümende kan akışının başlaması, damar bağlantılarını oluşturur ve şekil değişiklikleri meydana getirir [301].

Arter ve venöz endotel hücreleri özgül moleküler kimliklere sahiptirler [302]. Örneğin Notch yolu bileşenleri büyük ölçüde arterlerde ifade edilirler fakat venlerde ifade edilmezler. Notch sinyalinin kesilmesi, arter işaretçilerinin kaybına ve venöz belirleyici genlerinin yeniden ifade edilmesine neden olur. Notch'un venöz kimliği baskılayarak arteryel özelliği yükselttiği düşünülmektedir [303]. Endotel hücrelerin uç ve gövde hücrelerine özelleşmesi Notch yolu tarafından kontrol edilir [304]. Notch sinyalinin analizinde Notch aktivitesi, gövde hücrelerinde yüksek, uç hücrelerinde düşük bulunmuştur [305].

Endotel ve duvar hücreleri, endotel tübüllerin etrafında bir kol oluşturan ekstraselüler matriks proteinlerinden oluşan bir taban membranını paylaşırlar [306]. Bu taban membranı ve duvar hücrelerinin örtüsü, endotel hücrelerin yerlerini korumasını sağlarlar. Tomurcuklanmanın başlangıcında, endotel hücreler bu nedenle serbest hale getirilmelidir, taban membranının proteolitik yıkımı ve duvar hücrelerinden ayrılma süreci gerekmektedir. Taban membranı yıkımı, uç hücrelerinde bolca bulunan matriks metaloproteazlar (MMP) tarafından sağlanır [307].

Hücrenin hareketi, taksis adı verilen iç uyarana cevap olarak gerçekleşir. Endotel hücre göçü üç ana mekanizmayı içerir: kemotaksis, çözünür kemoatraktant gradientine doğru yönelmiş göç; haptotaksis, hareketsiz ligand gradientine doğru yönelmiş göç; mekanotaksis, mekanik kuvvetler tarafından üretilen yönelmiş göç [308]. Haptotaksis bir adhesif gradienti boyunca hücre göçünü ifade eder [309]. Anjiogenez esnasında endotel hücre göçü, bu üç mekanizmanın birleşmiş bir sonucudur. Tipik olarak endotel hücrelerin kemotaksisi VEGF ve bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi büyüme faktörleri tarafından yönlendirilir. Haptotaksis, ekstraselüler matriks komponentine bağlanan integrinlere cevap olarak aktive edilen artmış endotelyal hücre göçü ile ilgilidir [310, 311]. Kan damarlarının iç yüzünde bulunmalarından dolayı endotel hücreler sürekli olarak göç yollarının aktivasyonunda payı olan kesme stresi ile temas halindedirler. Bu nedenle, akışkan kesme stresinin mekanotaksisi başlattığı ve ön uçta genişleme, matrikse adhezyon, arkadaki adhezyonların salınımını içeren çeşitli göç basamaklarını ayarladığına dair kanıtlar bulunmaktadır [308].

Anjiogenezin öneminden dolayı, bu sürecin terapötik fırsatlar sunabileceği umutları uyanmıştır [312]. Proanjiogenik faktörlerle anjiogenez terapötik olarak uyarma çabalarına rağmen, çoğu deneme bu beklentileri karşılayamamıştır. Proanjiogenik hücre tedavileri veya mikroRNA'ları hedefleyen alternatif stratejiler yeni fırsatlar sunmaktadır, fakat halen (pre)klinik gelişim aşamasındadırlar [313].

Göz hastalıkları ve kanserde damar büyümesini engellemeyi amaçlayan antianjiogenik yaklaşımlar, VEGF'yi hedefleyen ilaçların onaylanmasına yol açmıştır [314]. Yine de, sadece bir kısım kanser hastasında tümörler direnç mekanizması geliştirmişler veya VEGF (reseptör) inhibitörlerine karşı cevap vermemişlerdir [314, 315]. VEGF blokajının yararları hakkındaki çelişkili sonuçlar, anjiogenik tedavinin daha invaziv ve metastatik tümörleri tetikleyip tetiklemeyeceği üzerine bir tartışma başlatmıştır [316]. Bir diğer taraftan anormal tümör damarlarının normalizasyonunun sürdürülmesi, metatazla savaşta yarar sağlayabilir [260].

1.3.5. Anjiogenik faktörler

Özgül anjiogenik moleküller anjiogenez başlatır ve özgül inhibitör moleküller durdurur. Anjiogenik faktörler ve inhibitörler sadece geçen on yılda keşfedilmiştir (Çizelge 1.2). Birbirleriyle etkileşimlerinin aydınlatılması, açıklanması yapılması gerekenlerin sadece başlangıç kısmıdır [254].

Çizelge 1.2. Anjiogenik aktivite ve inhibitörler [290]

<i>Faktör</i>	<i>İfade</i>	<i>Aktive edici etkileri</i>	<i>İnhibe edici etkileri</i>
Anjiopietin-1 (Ang-1)	Büyük ölçüde normal dokuda (perisitler tarafından) ve tümör dokusunda (tümör hücreleri tarafından) ifade edilir	Endotel hücre tüp oluşumunun uyarılması; endotel hücre apoptozunun engellenmesi; endotel hücre kemoatraktantı	Pasif endoteliumun sürdürülmesi
Anjiopietin-2 (Ang-2)	Endotel hücreleri tarafından salgılanır	Hücre-hücre ve hücre-matriks kontağının kaybı	Ang-1 yolu sinyalinin engellenmesi
Anjiostatin	Plazminojen proteolizinin ürünleri yoluyla salgılanır		Endotel hücre göçü, çoğalması, proteolizini ve tüp oluşumunun engellenmesi
Bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF)	Büyük ölçüde normal doku ve tümör dokusunda ifade edilir	Endotel hücre kemotaksisi, çoğalması ve PA ifadesinin uyarılması	
Endostatin	Kollajen proteolizinin ürünleri yoluyla salgılanır		Endotel hücre göçü, çoğalması ve tüp oluşumunun engellenmesi
İnterferon- α/β , İnterlökinler (IF- α/β , IL)	İmmün hücreler tarafından sentezlenir		Endotel hücre göçü ve çoğalmasının engellenmesi; VEGF ve bFGF'nin azaltılması
Matriks metalloproteazlar (MMP)	Tümör hücreleri ve aktive edilmiş endotel hücreler tarafından salgılanır	Taban membranı ve endotel hücre membranının yıkılması, hücre göçünün kolaylaştırılması	Anjiostatin/endostatin üretilmesi
Plazminojen aktivatörler (PA)	Aktive edilmiş endotel hücre tarafından salgılanır	Plazmin içindeki plazminojenin aktivasyonu	Anjiostatin/endostatin üretilmesi
Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)	Fibroblastlar ve aktive edilmiş endotel hücreler tarafından salgılanır	Anjiostatin üretiminin engellenmesi; aşırı proteolize karşı koruma	PA'nın oluşturduğu proteoliz ve endotel hücre göçünün engellenmesi
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Trombosit, aktive edilmiş endotel hücre ve makrofajlar tarafından salgılanır	Endotel hücre ipliği oluşumunun uyarılması; düz kas hücresi ve perisitlerin güçlendirilmesi	
Plazmin	Plazminojenin PA tarafından aktivasyonu ile oluşur	Taban membranı ve endotel hücre membranının yıkılması, hücre göçünün kolaylaştırılması	Anjiostatin/endostatin üretilmesi
Transform edici büyüme faktör- β (TGF- β)	Büyük ölçüde normal doku ve tümör dokusunda ifade edilir; plazmin tarafından aktive edilir	Endotel hücre kordonu, PA ifadesi ve endotel hücre sentezinin uyarılması	Endotel hücre göçü ve çoğalmasının engellenmesi; PAI ifadesinin uyarılması
Metalloproteaz doku inhibitörleri (TIMP)	Normal dokuda bulunur	Anjiostatin üretiminin engellenmesi	MMP'ler ve endotel hücre göçünün oluşturduğu proteolizin engellenmesi
Tümör nekroz faktör α (TNF- α)	Aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanır	Endotel hücre ipliği oluşumunun uyarılması	Endotel hücre göçü ve çoğalmasının engellenmesi
Trombospondin-1 (TSP-1)	Fibroblastlar, endotel hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve tümör hücreleri tarafından salgılanır		Endotel hücre göçü, çoğalması, tüp oluşumu ve endotel hücre membranı sentezinin engellenmesi
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Hipoksik tümör hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır	Endotel hücre kemotaksisi, çoğalması, proteaz ifadesi, devamlılığı, farklılaşması ve geçirgenliğinin uyarılması	

Sayırsız anjiogeneze uyaranı tanımlanmıştır. Bunların arasında VEGF ailesi, anjiopoietinler, transform edici büyüme faktörleri (TGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökinler ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi bulunmaktadır [317, 318]. Ek olarak, çözünür büyüme faktörleri, membrana bağlı proteinler, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimleri ile birçok etkileşim sistemlerini içeren birçok faktör anjiogenezi kontrol eder ve etkiler [290, 317].

A. Vasküler endotelial büyüme faktörü

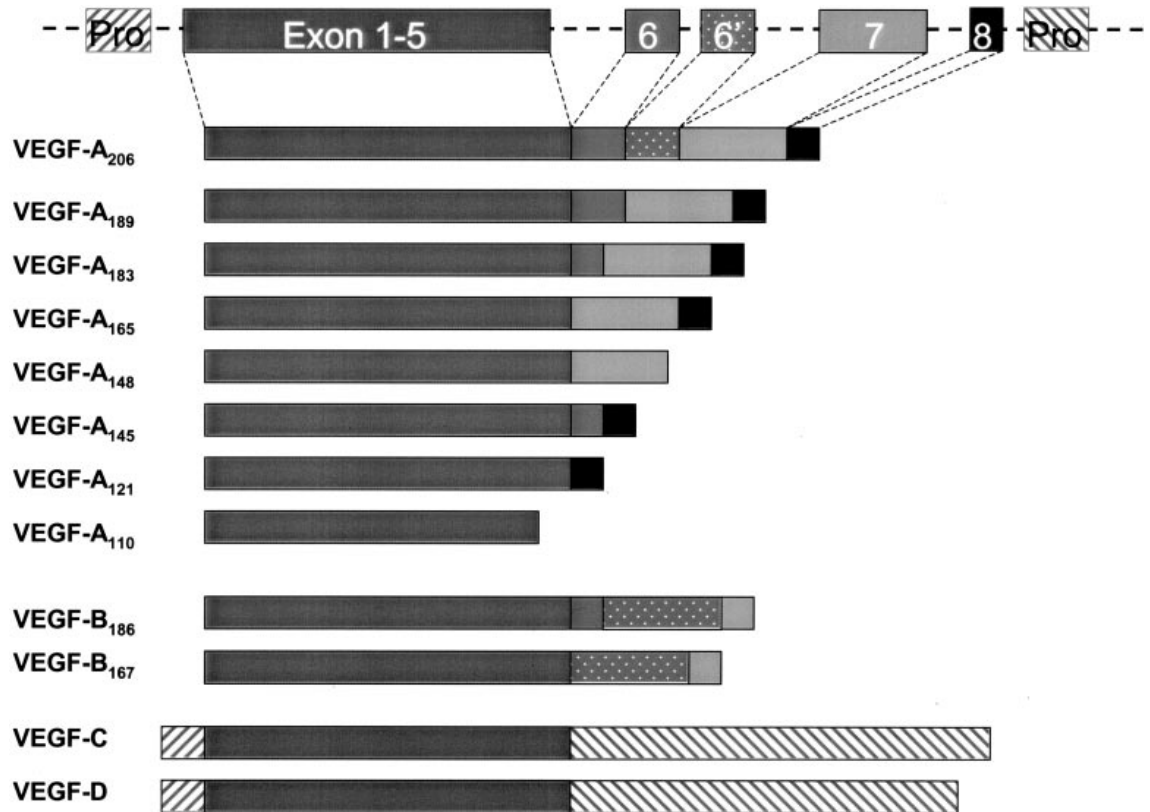
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF veya VEGF-A) anjiogenezin düzenlenmesinde görev yapan ana faktör olarak görülmektedir [319]. VEGF-A bu zamana kadar tanımlanan en güçlü proanjiogenik proteindir. Normal dokularda, yüksek seviyelerdeki *VEGF-A* mRNA'sı yetişkin akciğeri, böbreği, kalbi ve adrenal bezinde bulunur. Daha düşük fakat halen saptanabilir miktarlarda VEGF-A seviyeleri karaciğer, dalak ve gastrik mukozada görülür [320]. Endotel hücrelerin proliferasyonu, tomurcuklanması ve tüp formasyonunu indükler [255]. Ek olarak endotelial nitrik oksit sentezini indükleyerek ve böylece nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur [321]. VEGF-A hematopoietik kök hücreleri, monositler, osteoblastlar ve nöronlar üzerindeki birçok reseptörlere bağlanır [255]. Kemik iliği, monosit kemoatraksiyonu ve osteoblast kökenli kemik oluşumuyla hematopoietik kök hücreleri uyarırlar [255, 322].

In vivo, VEGF-A ifadesinin anjiogeneze ve fizyolojik vaskülojenin önemli basamaklarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir [323, 324]. Farede *VEGF-A* geninin delesyonu ölümcüldür, vasküler defektler ve kardiyovasküler anormalliklerle sonuçlanır [325]. VEGF-A yara iyileşmesi, ovulasyon, kan basıncının korunması, menstruasyon ve gebelik gibi önemli sayıdaki anjiogenik süreci etkiler [326]. İnsanda, bazı hematolojik malignansilerin yanında, çalışılan hemen hemen bütün solid tümörlerde ifade edilmektedir [255].

a. Vasküler endotelial büyüme faktörü yapısı

Vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörünü (PGF) de içeren sitokin ailesinin dimerik proteinli üyesidir (Şekil 1.6) [327]. *VEGF-B* alternatif splazyla iki izoforma dönüşür [328]. VEGF-B'nin *in vivo* kesin rolü bilinmemektedir. İnflamatör

anjiogeneizde de rolü olabilir. Kollajen indükleyen artritte azalmış anjiogenik cevaplar gösteren knockout farede bu gösterilmiştir [329]. Yapısal benzerlikleri olan VEGF-C ve VEGF-D, VEGF-A ile daha az homolojiye sahiptir [330]. Her iki büyüme faktörü *in vivo* ve *in vitro* anjiogenezi uyarır [331-333]. Ancak VEGF-C, transgenik farelerde önceki deneylerle gösterildiği gibi, anjiogeneze eşlik etmeden seçici lenfanjiogenezi uyarır [334]. VEGF-E üyeleri VEGF-A ile sadece %20-25 aminoasit özdeşlik gösterirler. VEGF-E'nin yeni bir izoformu olan VEGF-E_{NZ-7}, yüksek affiniteyle bağlanarak VEGFR-2'yi aktive eder, reseptör otofosforilasyonuna ve serbest intraselüler Ca²⁺ konsantrasyonunun artmasına yol açar [335, 336]. VEGF-E etkili bir anjiogenik faktördür ve VEGFR-2'nin tek başına aktivasyonunun anjiogenezi etkili bir şekilde uyurabildiği fazlasıyla gösterilmiştir [337].



Şekil 1.6. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D'nin gen yapıları [320].

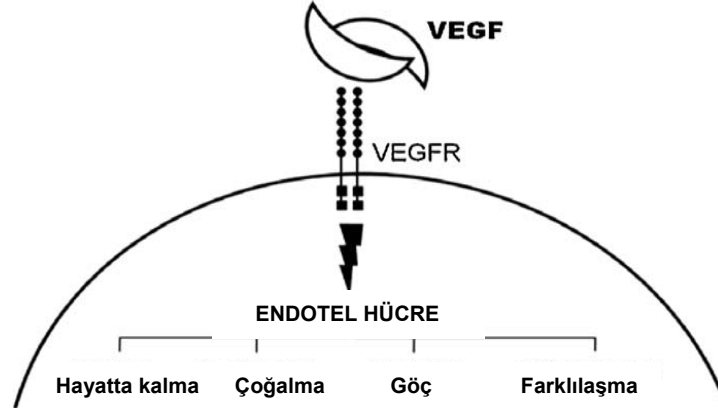
b. Vasküler endotelial büyüme faktörü geni ve izoformları

VEGF geni altıncı kromozomun kısa kolunda yer alır ve sekiz ekzonu bulunur [338]. *VEGF-A* geninden alternatif splayzla [339] farklı özellik ve fonksiyonlarda VEGF-A₁₂₁, VEGF-A₁₄₅, VEGF-A₁₄₈, VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₈₃, VEGF-A₁₈₉ ve

VEGF-A₂₀₆ olmak üzere en az 7 izoform meydana gelir. Plazmin hem taban membranı bileşenlerinin sindirimiyle doğrudan, hem de zimojenlerden kolajenleri aktive ederek dolaylı olarak ekstraselüler matriksin parçalanmasına dahil olur ve VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₈₉ ve VEGF-A₂₀₆'yı serbest bırakır. VEGF-A₁₆₅ ve VEGF-A₁₈₉'un plazmin tarafından parçalanması, 110-amino terminal aminoasitleri içeren fragmentlerin (VEGF-A₁₁₀) meydana gelmesine yol açar [320]. VEGF-A₁₈₉ ve VEGF-A₂₀₆, heparin sülfat affiniteleri aracılığıyla çoğunlukla hücre yüzeyi veya ekstraselüler matriks ile ilgilidir. VEGF-A₁₂₁ ve kısmen VEGF-A₁₆₅ ise ekstraselüler sıvılarda bağlanmadan kalır [340]. VEGF-A₁₂₁ en yaygın, VEGF-A₁₆₅ en etkili ve VEGF-A₁₈₉ en bol bulunan izoformlardır [341].

c. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri

VEGF-A'nın üç tirozin kinaz reseptörü vardır. Bunlar VEGFR-1 (fms benzeri tirozin kinaz Flt-1), VEGFR-2 (fetal karaciğer kinaz Flk1 Kdr) ve VEGFR-3'tür (Flt4). VEGFR-1, VEGF-A ve PGF'ye karşı en yüksek affiniteye sahiptir. VEGFR-2 VEGF-A'ya, hem VEGF-C hem VEGF-D VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanırlar [342]. Esasen VEGFR-1 ve VEGFR-2 kan vasküler sisteminde, VEGFR-3 ise lenfotik endoteliumda bulunur [343]. VEGF proliferasyon ve göç üzerine etkisini en çok VEGFR-2 ile gösterir [339]. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücre proliferasyonu ve farklılaşması, vasküler permeabilite (örneğin endotelial fenestrasyonu uyarak), endotelium bağımlı vazodilatasyon, vasküler sürekliliği sağlayan endotel hücre apoptozunun engellenmesi (örneğin kaspazları engelleyerek), matriks sindirimini sağlayan metalloproteinazlar gibi çeşitli elementlerin indüklenmesi (örneğin artırılmış invazyon), endotel hücre aktivasyonu (örneğin integrin ifadesini artırarak), endotelial progenitör hücre takviyesi ve kemik iliğinden endotelial progenitör hücre mobilizasyonu gibi VEGF fonksiyonlarını düzenlerler (Şekil 1.7) [344, 345].



Şekil 1.7. Vasküler endotelial büyüme faktörünün basitleştirilmiş yolu [341]

Nörofilin-1 bir tip I transmembran reseptörüdür. Bağımsız olarak bir işlev gösteremez fakat koreseptör olarak görev yapar. Nörofilin-1 VEGF-A₁₆₅'e bağlanır ve VEGFR-2 ile beraber ifade edildiğinde bağlanmayı dört kattan altı kata kadar artırır. Bu reseptörleri beraber ifade eden endotel hücrelerde VEGF-A₁₆₅ gradientine doğru kemotaksis, VEGFR-2'yi tek başına ifade eden endotel hücrelerden 2.5 kat daha hızlıdır [320].

Obezite önemli bir sağlık sorunudur. Pek çok araştırmacı bu sorunla ilgili olarak çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmanın amacı, obez organizmanın obeziteye nasıl reaksiyon verdiğini ve bu reaksiyonda adrenomedullinin etkisini ortaya koymaktır. Birçok hastalıkta olduğu gibi, obezite durumunda organizmanın doğal koruma mekanizmasında adrenomedullinin rolü araştırılmıştır. Sonuç olarak amaç; obeziteyi ve neden olduğu hastalıkların verdiği hasarları engellemek ve sağlık giderlerini azaltmaktır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

J. Minami ve ark. esansiyel hipertansiyonlu 12 obez hastada (48-81 yaşlarında, BMI 26-34 kg/m²) AdM, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP) üzerine hipokalorik diyetin etkisini incelemişlerdir. İlk hafta 2000 kcal/gün standart diyet, sonraki üç hafta sabit sodyum alımıyla birlikte 850 kcal/gün hipokalorik diyet verilmiştir. Hipokalorik diyet süreci esnasında hastalar 3.7 +/- 0.2 kg zayıflamışlardır. Plazma AdM, ANP ve BNP konsantrasyonları hipokalorik diyetle önemli derecede düşmüştür. Sonuçlar bu vazodilatör peptidlerin esansiyel hipertansiyonlu obez hastalarda kan basıncının daha fazla yükselmesine karşı etki yapabildiğini göstermiştir [346].

PAMP, AdM prekürsöründen elde edilen hipotensif bir peptiddir. K. Ohinata ve ark. ekzojen uygulamadan sonra PAMP'ın kan glikoz, besin alımı ve gastrik boşalma üzerine etkisini araştırmışlardır. PAMP merkezi enjeksiyondan sonra kan glikoz seviyelerini artırmış, aç kalan bilinçsiz farede besin alımı ve gastrik boşalmayı engellemiştir. Çalışmalar beslenme ve gastrik boşalmanın PAMP'a özgül reseptör aracılığıyla düzenlendiğini göstermiştir [347].

K. Shinomiya ve ark. kronik iskemik felçli hastalarda plazma olgun AdM seviyeleri üzerine aterosklerozun şiddetinin etkisini araştırmışlardır. Ağır karotid arter ateroskleroz değişkenlerinin, yüksek sistolik kan basıncı olan hastalarda artmış olgun AdM seviyesi ile birlikte olduğu bulunmuştur [348].

N. Fukai ve ark. AdM ve reseptörünün adipoz dokuda gen ifadesini, obezite gelişimindeki değişimlerini ve preadiposit farklılaşma sürecini incelemişlerdir. Adipoz dokuyu oluşturan olgun adipositler ve stromal vasküler hücreler AdM ifade etmiştir. AdM ve reseptör bileşenleri (CRLR/RAMP2) mRNA'ları epididimal, mezenterik, retroperitoneal ve subkutan adipoz dokular gibi çeşitli sıçan adipoz dokularında ifade edilmiştir. Fare preadiposit hücre dizisinde (3T3-L1) ifade edilen AdM mRNA'sı üçüncü günde geçici olarak azalmıştır, altıncı günde bazal seviyesine geri dönmüştür ve sonra hücrelerden salgılanan AdM'ye paralel olan preadiposit farklılaşması sırasında dokuzuncu günde artmıştır. Ancak endojen AdM'yi bloke etmek için eklenen ekzojen AdM veya AdM reseptör antagonisti CGRP-(8-37) preadiposit farklılaşması sırasında lipid damlacığı birikimini etkilememiştir. Bu bilgiler AdM'nin adipokinlerin yeni bir üyesi olabildiğini ortaya koymaktadır [349].

T. Nambu ve ark., adipoz dokuda AdM'nin ekspresyonunu ve sekresyonunu incelemişlerdir. Northern blot analizleri sonucu fare adipoz dokusunda belirgin bir AdM mRNA ifadesinin olduğunu göstermişlerdir. Adipoz dokusunda ifade seviyelerini böbrekten 2.5-3.2 kat, olgun adipositlerde AdM mRNA seviyelerini ise stroma-vasküler adipoz dokusundan 7.3 kat fazla bulmuşlardır. Sonuç olarak adipoz dokusunun vücuttaki ana AdM kaynağı olduğu ve adiposit kaynaklı AdM'nin obezitede patolojik bir rol oynadığı ileri sürülmüştür [13].

R. Harmancey ve ark. çalışmalarında insan beyaz adipositleri ve 3T3-F442A-kökenli adipositlerin AdM ürettiğini ve bu AdM'nin bir β -adrenerjik agonisti olan izoproterenolün ekstraselüler inaktivasyonu yoluyla lipid metabolizması üzerine bir otokrin/parakrin yolda rol aldığını gösterdiler. AdM, bir NO bağımlı mekanizma ile β -adrenerjik olarak uyarılan lipolizi engellemiştir. Sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresi AdM'nin ürettiği NO'nun izoprenokrom denen kendi aminokromunu üretmek için izoproterenolu okside ettiğini göstermiştir. İlk kez β -agonistin kimyasal modifikasyonu yoluyla AdM'nin adipositlerdeki lipolizi azalttığını göstermişlerdir [350].

Adipokinler merkezi veya doğrudan vasküler damarlar üzerine etki ederek hipertansiyona neden olabilirler. K. Takahashi ve ark. vasküler endotel hücrelerde üç adipokin; leptin, resistin ve TNF- α 'nın AdM ve endotelin-1 ifadesini etkileyip etkilemediğini çalışmışlardır. İnsan umbilikal veni endotel hücrelerini leptin, AdM veya TNF- α ile 24 saat kültüre etmişlerdir. Çalışma sonunda obez deneklerde TNF- α aracılığıyla azalmış AdM ifadesinin artmış hipertansiyon riski ve kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olabildiği bulunmuştur [351].

I. Knerr ve ark. çocuk ve yetişkin adipoz dokularında vazoaktif sistemlerin AdM ve endotelin-1'in sentezlenip sentezlenmediğini araştırmışlar ve NOS'un dağılım modelini saptamışlardır. 15 çocuk (0.5-16 yaş, ortalama 6 yaş) ve 13 yetişkinden (43-79 yaş, ortalama 60 yaş) subkutan, mezenteriyal ve omental adipoz doku örnekleri toplamışlardır. Bu deneklerde BMI normal sınırlardadır. Tansiyonları normaldir ve infeksiyon hastalıkları, metabolik veya endokrin hastalıkları bulunmamaktadır. Nicel real-time polimeraz zincir reaksiyonu kullanarak AdM, endotelin-1, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve iki housekeeping gene bakmışlardır. AdM gen ifadesi bütün dokularda bulunmuştur ve yetişkinlerde çocuklardan önemli derecede yüksek bulunmuştur. Endotelin-1 mRNA'sı benzer dağılım göstermiştir ve yetişkin subkutan ve mezenteriyal adipoz dokusunda

çocuklarınkinden önemli derecede yüksek bulunmuştur. eNOS yetişkin subkutan ve mezenteryal adipoz dokusunda çocuklarınkinden yüksek bulunmuştur. *iNOS* mRNA'sı subkutan, mezenteryal ve omental adipoz dokusunda yetişkin grubunda çocukların seviyesinden artmış bulunmuştur. İnsan adipoz dokusunun bu vazoaaktif maddeleri, eNOS ve iNOS mRNA'larını ifade ettiğini ve bunların artan yaşla artığını bulmuşlardır [352].

A. Balat ve ark. akut romatizma ateşli çocuklarda AdM seviyeleri ve NO'nun kararlı ürünü total nitriti araştırmışlardır. Bu hastalığa sahip çocuklarda, hastalığın akut veya nekahat fazına bakılmaksızın, plazma uriner AdM ve total nitrit seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma AdM ve NO'nun akut romatizma ateşinin immünoinflamator sürecinde rol alabildiğini göstermiştir [353].

Y. Li ve ark. *AdM* geninin 36-bp bölgesini baskılayarak adiposit farklılaşmasında bu elementin işlevini araştırmışlardır. 3T3-L1 hücrelerinin insülin, deksametazon ve 3-izobütil-1-metilksantin kullanılarak adipositlere farklılaşmalarını sağlamışlardır. Farklılaşmanın üçüncü gününde *AdM* geninin promotor analizleri sonucu, 3T3-L1 preadipositlerle karşılaştırıldığında adipositlerdeki promotor aktivitesinin %20 azaldığını görmüşlerdir. Çalışma sonucunda preadipositlerde *AdM* gen ifadesinin önemli olabileceği ve adipositlerde baskılanabileceği sonucuna varılmıştır [354].

O. Paulmyer-Lacroix ve ark. insan adipoz dokusunda AdM'nin kesin yerini araştırmak ve obezitede AdM regülasyonunu incelemek üzere bir çalışma yapmışlardır. AdM ifade değişiklikleri için 9 zayıf ve 13 obez kadının subkutan ve omental adipoz dokularının profilini yapmışlardır. İnsan adipoz dokusundaki adipoz dokusundan preadipositler izole edilmiş ve tanımlı adipogenik koşullar altında farklılaştırılmıştır. Damar duvarlarında, stromal hücre kümelerinde ve izole stromal hücrelerde güçlü bir AdM ifadesi gözlenmiştir. Bunlardan bazıları CD 68 pozitifdir fakat olgun adipositler etiketlenmemiştir. CRLR, RAMP2 ve RAMP3 damar duvarlarında ifade edilmiştir. *In vitro* erken farklılaşma aşamasındaki preadipositler spontane olarak AdM salgılamışlardır. Subkutan ve omental adipoz dokuları arasında AdM yerleşiminde hiçbir fark görülmemiştir. Zayıf ve obez denekler arasında subkutan dokudaki AdM seviyelerinde bir farklılık görülmemiştir. Tersine, zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında, obezlerde omental doku AdM seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ek olarak omental AdM ile TNF- α mRNA seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. AdM'nin sentezinin omental bölgede obezite

esnasında arttığı ve metabolik sendrom özellikleriyle paralel olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle AdM adipokin ailesinin yeni bir üyesi olarak değerlendirilmelidir [355].

A.G.G. Go ve ark. erkek Sprague-Dawley sıçanlara subkutan 2.5 mg/kg fenilefrin veya 2.5 mg/kg izoproterenol veya her iki ilaçtan 2.5 mg/kg günde iki kere dört gün süreyle enjekte etmişlerdir. Skapular BAT ve epididimal WAT örnekleri toplanarak AdM seviyeleri, preproAdM gen ifadesi, CRLR ve proteinleri değiştirme aktivitesi (RAMP'lar) radyoimmünoassay ve real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ölçülmüştür. Bu değerler %0.9 tuz verilen sıçanlarla karşılaştırılmıştır. BAT'da AdM ve AdM reseptör bileşenleri gen ifadesi epididimal WAT'dan daha az bulunmuştur. BAT'da birleşik α_1 ve β adrenoreseptör agonistleri uygulamasından sonra AdM peptid seviyelerinde ve α_1 ve β adrenoreseptör agonistleri tek başına veya birleşik uygulamalarında preproAdM mRNA seviyelerinde artışlar görülmüştür. $\alpha\beta$ grubunun hem CRLR hem de RAMP mRNA seviyeleri önemli derecede artmıştır. WAT'da AdM peptid seviyesi, RAMP1 ve RAMP2 mRNA ifade seviyeleri α grubunda; CRLR mRNA seviyesi ise β grubunda artmıştır. AdM seviyeleri, reseptörü ve RAMP'lar BAT'da WAT'dakinden daha azdır. Fakat adrenerjik stimülasyonun AdM üzerine büyük etkileri bulunmaktadır. AdM lipolizi uyarır ve BAT'da uncoupling protein-1 seviyesini artırır. Bu yüzden serbest yağ asiti substratlarının mevcudiyetini ve mitokondriyal membranda uncoupling protein-1 seviyesini artırarak termogenezi artırabildiği ileri sürülmüştür [356].

R. Harmancey ve ark. bozulmuş AdM üretimi olan hücre dizileri üretmişlerdir. AdM sentezinin azalması yoğun bir şekilde adipoz farklılaşmasını hızlandırmıştır. Bu nedenle AdM'nin bir antiadipogenik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun üzerine bir proadipogenik faktör olan insülinin AdM ifadesini kontrol edip etmediğini araştırmışlardır. İzole edilmiş insan adiposit hücrelerinde insülinin AdM ifadesi üzerine inhibitör etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir. Sağlıklı obez hastalarda sirküle olan AdM'nin zayıf hastaların üç katı olduğunu bulmuşlardır. Bu obez hastalarda AdM plazma seviyeleri negatif olarak insülin seviyelerine bağlıdır [11].

D. Guidolin ve ark. vena saphenadan izole edilen normal yetişkin vasküler endotel hücrelerini kullanarak AdM'nin *in vitro* erken (artmış hücre proliferasyonu) ve geç (farklılaşma ve kapiller benzeri yapılara kendini örgütlenme) anjionik olaylardaki rolünü ve VEGF sinyal basamağı ile ilişkisini araştırmışlardır. Sonuçlar vasküler endotel hücrelerde AdM'nin AdM-1 reseptörüne bağlanmasının hücrelerde

anjiogenez gibi sinyal basamaklarına yol açan VEGFR-2 reseptörünün transaktivasyonunu tetikleyebildiğini göstermiştir [357].

I. Nomura ve ark. obez ve obez olmayan deneklerde biyolojik olarak aktif olan AdM-NH₂ ve AdM-glisininin ara formunu ölçmüşlerdir. Hem AdM-NH₂ hem de AdM-glisin seviyelerini obez deneklerde obez olmayanlardan daha yüksek bulmuşlardır. AdM'nin bu iki molekül formu plazma seviyeleri ve BMI ile arasında önemli bir ilişki görülmüştür. Sonuçlar metabolik hastalıklarda bu iki molekülün aktif görevlerinin belli kardiyovasküler hastalığı olmayan deneklerde obeziteyle ilgili olduğunu göstermiştir [358].

R.M. Martinez-A' Ivarez ve ark. CGRP, AdM ve AdM-2'nin akvaryum balığında (*Carassius auratus*) besin alımının düzenlenmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu hormonları intraserebroventriküler olarak uygulamışlardır. 10 ng/g CGRP ve 10 ve 50 ng/g AdM-2 uygulaması, tuz uygulanan balıklarla karşılaştırıldığında önemli derecede besin alımını azaltmıştır. AdM uygulaması sonrasında herhangi önemli bir farklılık gözlenmemiştir [359].

I. Shibasaki ve ark., koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların epikardiyal adipoz dokularında ifade edilen adipokinler, adipositokinler ve vazoaaktif peptidler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hastalardan kan örnekleri, epikardiyal ve subkutan adipoz dokular toplayarak serum sitokin seviyelerini ve real-time PCR kullanarak epikardiyal ve subkutan adipoz dokudaki çeşitli moleküllerin mRNA seviyelerini ölçmüşlerdir. IL-6, IL-1 β , monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF- α mRNA seviyeleri epikardiyal adipoz dokusunda subkutan adipoz dokudan önemli derecede yüksek bulunmuştur. İlginç olarak IL-6, IL-1 β , MCP-1, natriüretik peptid reseptör-C (NPR-C), AdM ve leptin mRNA seviyeleri koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur [360].

N.S. Lobato ve ark. normotansif ve normoglisemik koşulları çalışmayı sağlayan monosodyum glutamatın (MSG) indüklediği obezite modelini kullanarak mikrovasküler fonksiyon bozukluklarında bulunan mekanizmaları incelemişlerdir. Doğumlarının ikinci gününden altıncı gününe kadar MSG alan yavru erkek Wistar sıçanlarda, glisemi ve kan basınçlarında bir değişiklik olmaksızın, 16 hafta sonra yağ birikimi, dislipidemi ve insülin direnci oluşmuştur. MSG ratlarının mezenterik arteriollerinde serbest oksijen radikalleri üretiminin artışı boyunca azalmış NO üretimi görülmüştür. Sonuçta obezite/insülin direncinin vasküler fonksiyon üzerine zararlı etkilerinin olduğu bulunmuştur [361].

J.J. Evans ve ark. endometriyal kanseri olan ve olmayan kadınlardan endometriyum örnekleri toplayarak *AdM* mRNA regülasyonu, peptid ekspresyonu, AdM sekresyonu ve AdM'nin VEGF sekresyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sağlıklı post menopozal endometriyumla karşılaştırıldığında *AdM* mRNA ifadesinde artış gözlemişlerdir. AdM ve VEGF arasındaki sinerjizmin *in vivo* tümör büyümesinde önemli bir etkiyle sonuçlanabildiği gösterilmiştir [362].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Deneylerde Kullanılan Sıçanlar

Deneylerde İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tarafından üretilen 12 aylık Wistar ırkı dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney gününe kadar 12 saat aydınlık/karanlık, havalandırılmalı, 24°C’de, özel kafeslerde barındırıldı. Deneyde ağırlıkları 185-255 g arasında değişen sıçanlar kullanıldı. Obezite grubu dışındaki sıçanlara standart sıçan yemi ve *ad libitum* su verildi.

Deneyde kullanılan hayvanlar beş gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol): Kontrol grubu, katkısız pellet yem ile beslendi.

Grup 2 (Obezite): Obezite grubu, yüksek yağ diyeti (HFD) uygulanarak obezite sağlandı.

Grup 3 (Obezite + AdM): Adrenomedullin (24-50) (sıçan) ve HFD uygulandı.

Grup 4 (Kalori kısıtlaması): Sıçanlara kalori kısıtlaması (%20 kısıtlama) uygulandı.

Grup 5 (Kalori kısıtlaması + AdM): Kalori kısıtlaması yapılan sıçanlara adrenomedullin (24-50) (rat) uygulandı.

Sıçanlar deneyin başında, sonunda ve haftada bir kez tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi.

3.1.1. Kalori kısıtlaması uygulaması

Kalori kısıtlaması yapılan gruptaki sıçanlar standart yem (Çizelge 3.1) ile beslendi. Baskın bireyin yemin hepsini yemesini engellemek üzere, üçerli kafeslere konuldu ve yemler kafesin içine atıldı. Kalori kısıtlaması gruplarına verilecek yem miktarını saptamak üzere tartılan yemler kafes üzerine konuldu. Ertesi gün aynı saatte yemler tartılarak günlük yem tüketimi saptandı. Yem miktarından %20 azaltılarak her gün tartıldı ve kalori kısıtlaması yapılan kafeslerin içine atıldı.

3.1.2. Obezite oluşturulması

Obezite grubundaki sıçanlara 1000 g standart sıçan yemi, 250 g tereyağı ve su ile iyice karıştırılarak yem hazırlandı. Hazırlanan karışım yem makinasından geçirilerek sıkıştırıldı ve peletler elde edildi. Hazırlanan peletler havalandırması iyi olan alana serilerek kurumaları sağlandı (Şekil 3.1). Sıçanların hareket etmelerini kısıtlamak üzere altışarlı kafeslere konuldu.

Çizelge 3.1. Standart sıçan yem içeriği. Kullanılan maddeler: mısır, buğday, arpa, soya küspesi, fındık küspesi, melas mayası, ayçiçeği tohumu küspesi, pamuk tohumu küspesi, mısır proteini, raspol, et-kemik unu, balık unu, kan unu, diklorofenol, tuz, mermer tozu, melas, tapiyoka, sorgum, kolza küspesi, sentetik lisin, sentetik methionin, premiksler, kepek, süt tozu (Elazığ Yem Sanayi A.Ş.)

Standart Sıçan Yem İçeriği		
Su	En çok	%12
Ham Protein	En az	%24
Ham Selüloz	En çok	%7
Ham Kül	En çok	%8
HCl'de Çözünmeyen Kül	En çok	%2.0
NaCl	En çok	%1.0
Kalsiyum	En az – En çok	%1.0 – 2.8
Fosfor	En az	% 0.9
Sodyum	En az – En çok	%0.5 – 0.7
Metabolik Enerji	En az	2650



Şekil 3.1. Kurumaya bırakılan HFD peletler

3.1.3. Adrenomedullin uygulaması

Adrenomedullin deney gruplarına deiyonize su içerisinde çözölen AdM (Phoenix Adrenomedullin 24-50, Rat), dört gün süreyle her gün 2.5 nmol/kg AdM, intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon ile uygulandı.

3.2 Dokuların Toplanması

Anestezi işlemi için anestezik madde olarak 1500 µl/kg ketamin ve 500 µl/kg ksilazin intramüsküler (i.m.) olarak uygulandı. Sıçanların bayılmaları, arka ayakları pensetle sıkıştırılarak ve bıyıklarının düşmesi gözlenerek kontrol edildi. Anestezi

olan sıçanların abdomenlerinden bir kesik açılarak göğüs kafesine kadar kesildi. Göğüs kafesleri de açılarak vena kava kesildi. Kalbin sağ ve sol karıncıklarına 5'er ml serum fizyolojik enjekte edilerek perfüzyon işlemi tamamlandı.

3.2.1. Karaciğer, akciğer, kahverengi ve beyaz yağ dokularının toplanması ve homojenizasyonu

Perfüzyon işleminden sonra sıçanın kalbi çıkarılarak ötenazi yapıldı. Önce akciğer dokusunun, sonra karaciğer dokusunun bir kısmı alındı. Serum fizyolojikte tekrar perfüze edilerek etiketli alüminyum folyolara sarıldı. Barsaklar kaldırılarak retroperitoneal beyaz yağ dokusu toplandı. Sıçanın dorsal kısmı açılarak interskapüler kahverengi yağ dokusu toplandı. Dokular toplandıktan hemen sonra sıvı azot içerisine atıldı. Diseksiyon işlemleri bittikten sonra dokular sıvı azottan çıkarılarak -40 °C'de muhafaza edildi.

Homojenizasyon işlemi için dokular tarası alınmış mikrosantrifüj tüplerine konularak tartıldı. Dokunun 20 katı kadar (0.025 g dokuya 500 µl PBS tamponu) 2 mM PBS tamponu (pH 7.3) eklendi. Mikrosantrifüj tüpleri içerisinde doku makasla daha küçük parçalara bölündü. Buz içerisinde 20 sn ultrasonifikatörde (PVC Kinematica Status) sonifiye edildi. Sonifiye edilen dokular -40 °C'de saklandı.

3.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ölçümü

Karaciğer, akciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokusu homojenat örneklerinde VEGF miktarı Boster Biological Technology Ltd. tarafından üretilen Rat VEGF ELISA Kit (EK0540) ile 450 nm'de mikropłaka okuyucuda (BioTek® Instruments, Inc., Eon) saptandı. Yapılan ölçümler sonucunda kit içeriğinde verilen protokole göre standart grafik çizildi. VEGF miktarları standart grafik kullanılarak hesaplandı. Hesaplamalarda GraphPad programı kullanıldı.

3.4. Adrenomedullin Ölçümü

Karaciğer, akciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokusu homojenat örneklerinde AdM miktarı Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd. tarafından üretilen Rat Adrenomedullin (ADM) ELISA Kit (CK-E30105) ile 450 nm'de mikropłaka okuyucuda (BioTek® Instruments, Inc., Eon) saptandı. Yapılan ölçümler sonucunda

kit içeriğinde verilen protokole göre standart grafik çizildi. AdM miktarları standart grafik kullanılarak hesaplandı. Hesaplamalarda GraphPad programı kullanıldı.

3.5. İstatiksel Yöntem

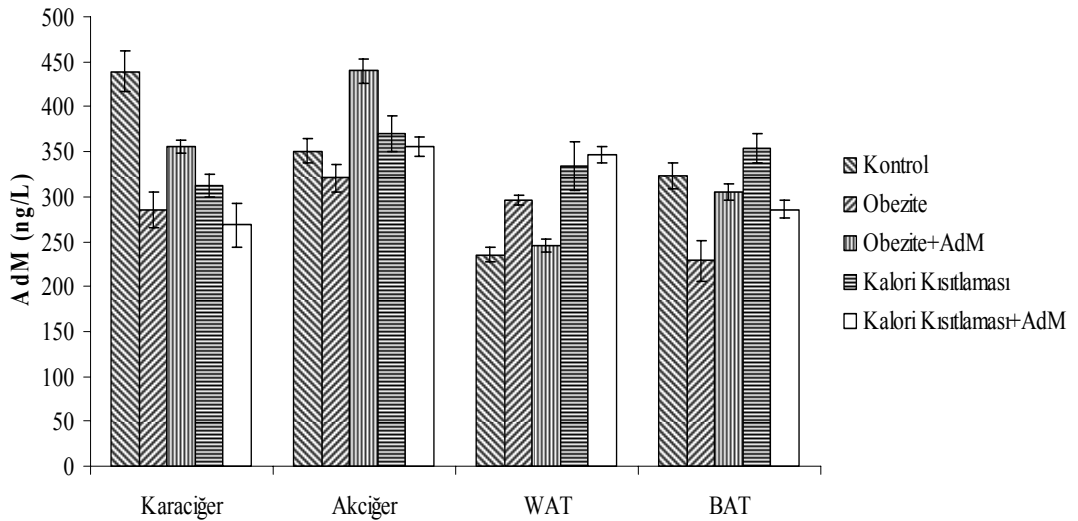
İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows Version 15.0 paket program ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlere ilişkin veriler ortalama $\pm$ standart hata ile verildi. Gruplar arasındaki farkları saptamak için t test yöntemi kullanıldı. Bulunan değer %5 anlamlılık düzeyinde (%95 güven aralığında,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

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bütün gruplarda karaciğer, akciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokularında AdM ve VEGF miktarları ölçüldü. Dokularda standart sapmayla beraber, ölçülen AdM miktarları Çizelge 4.1’de, VEGF miktarları ise Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Grafiks gösterimleri ise Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Adrenomedullin miktarları (ng/L)

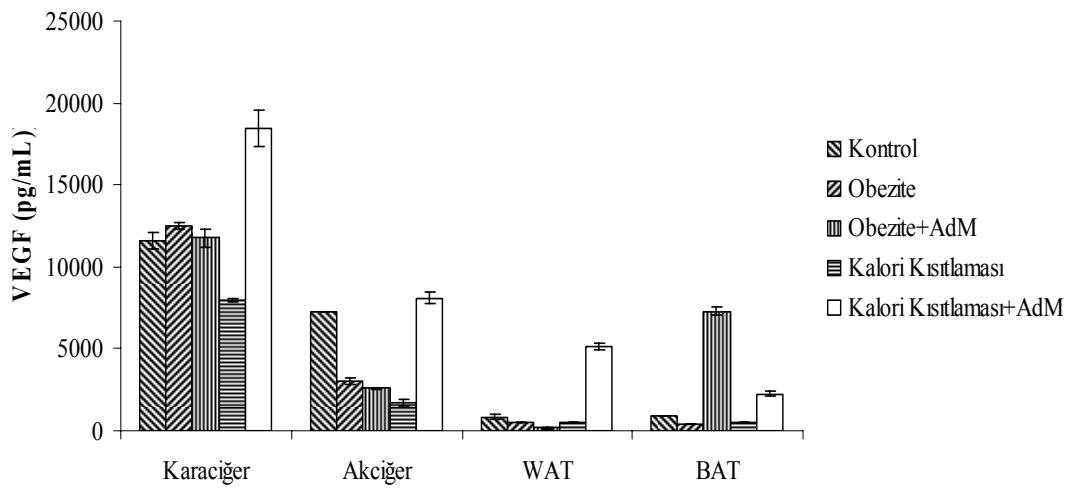
	Karaciğer	Akciğer	WAT	BAT
Kontrol	439.32±18.12	350.72±11.23	235.94±6.04	323.53±11.86
Obezite	286.63±16.88	320.96±12.60	296.10±4.73	228.34±19.05
Obezite + AdM	355.64±6.54	439.70±11.37	246.95±6.42	306.44±7.88
Kalori Kısıtlaması	309.73±11.13	370.40±16.40	333.2±22.09	353.68±13.15
Kalori Kısıtlaması + AdM	268.20±20.37	355.52±9.22	346.03±7.27	285.86±3.21



Şekil 4.1. Adrenomedullin miktarları

Çizelge 4.2. Vasküler endotelial büyüme faktörü miktarları (pg/mL)

	Karaciğer	Akciğer	WAT	BAT
Kontrol	11601.27±391.98	7279.38±3.65	852.26±90.85	902.81±8.57
Obezite	12569.20±177.64	2983.48±188.87	471.42±7.61	408.77±19.18
Obezite + AdM	11753.90±466.39	2589.67±22.45	160.14±17.48	7222.72±139.38
Kalori Kısıtlaması	7991.21±75.51	1685.31±169.41	522.74±1430	529.85±11.73
Kalori Kısıtlaması + AdM	18441.87±941.14	8105.59±306.57	5121.68±154.84	2227.49±122.86



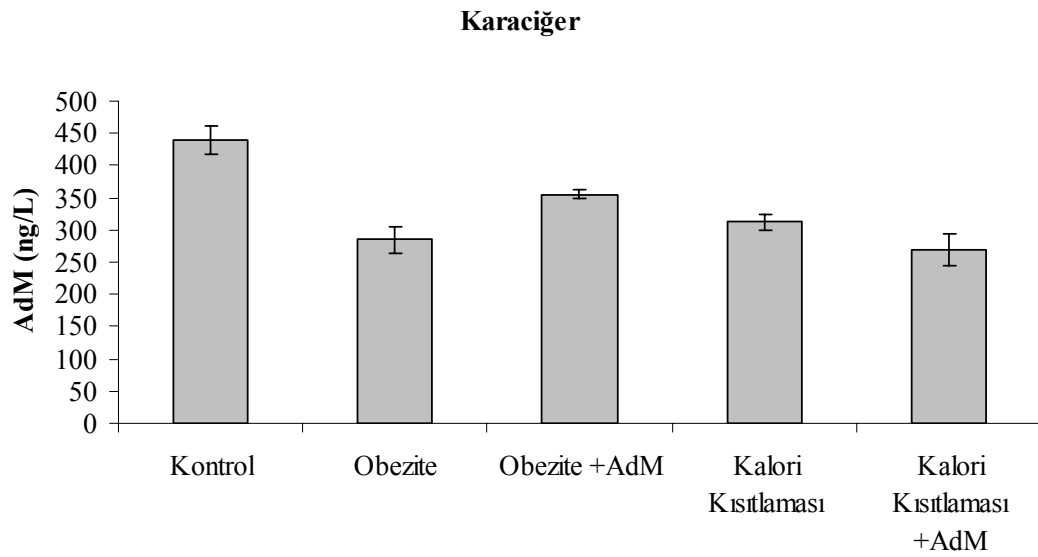
Şekil 4.2. Vasküler endotelial büyüme faktörü miktarları

4.1. Gruplar Arasında Karaciğer Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubuyla diğer gruplar arasında anlamlı farklar görülmüştür ($p<0.05$). Kontrol grubuyla obezite grubu, obezite + AdM grubu, kalori kısıtlaması grubu, kalori kısıtlaması + AdM grubu karşılaştırıldığında AdM miktarlarında anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.05$). Obezite grubuyla obezite + AdM grubu karşılaştırıldığında AdM miktarlarında artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Obezite grubu; kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM gruplarıyla karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Obezite + AdM grubu ile kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grubu karşılaştırıldığında AdM miktarlarında azalma gözlenmiştir ($p>0.05$). Kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Çizelge 4.3, Şekil 4.3).

Çizelge 4.3. Gruplar arasında karaciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması (ng/L)

	Karaciğer
Kontrol	439.32±18.12
Obezite	286.63±16.88
Obezite + AdM	355.64±6.54
Kalori Kısıtlaması	309.73±11.13
Kalori Kısıtlaması + AdM	268.20±20.37



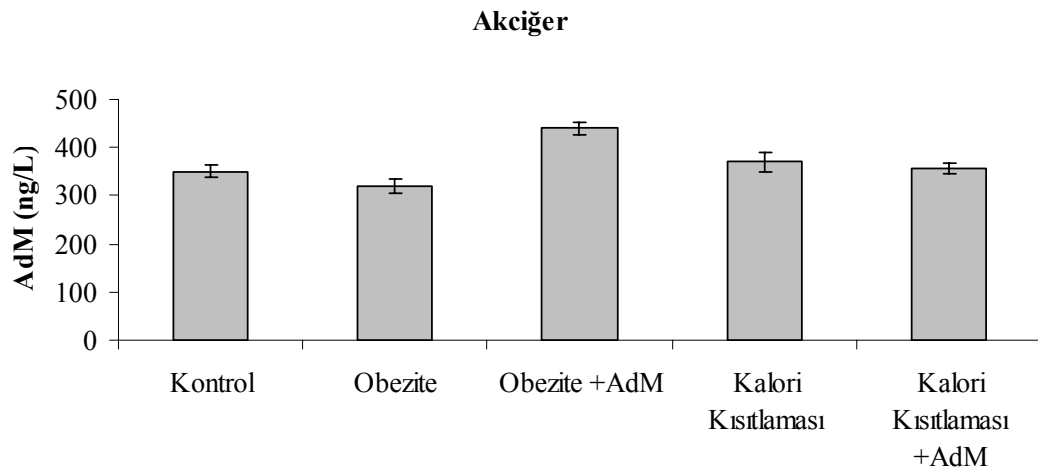
Şekil 4.3. Gruplar arasında karaciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

4.2. Gruplar Arasında Akciğer Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile obezite grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve akciğer AdM miktarları, kontrol grubuna göre azalma göstermiştir ($p<0.05$). Kontrol grubuna göre, obezite + AdM grubunda karaciğer AdM miktarları anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubuyla kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Obezite grubu ile obezite + AdM, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları arasında AdM miktarlarında artış bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite + AdM grubuyla kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları karşılaştırıldığında AdM miktarlarında düşüş görülmüştür ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması grubu ve kalori kısıtlaması + AdM grubu AdM seviyeleri arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.4, Şekil 4.4).

Çizelge 4.4. Gruplar arasında akciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması (ng/L)

	Akciğer
Kontrol	350.72±11.23
Obezite	320.96±12.60
Obezite + AdM	439.70±11.37
Kalori Kısıtlaması	370.40±16.40
Kalori Kısıtlaması + AdM	355.52±9.22



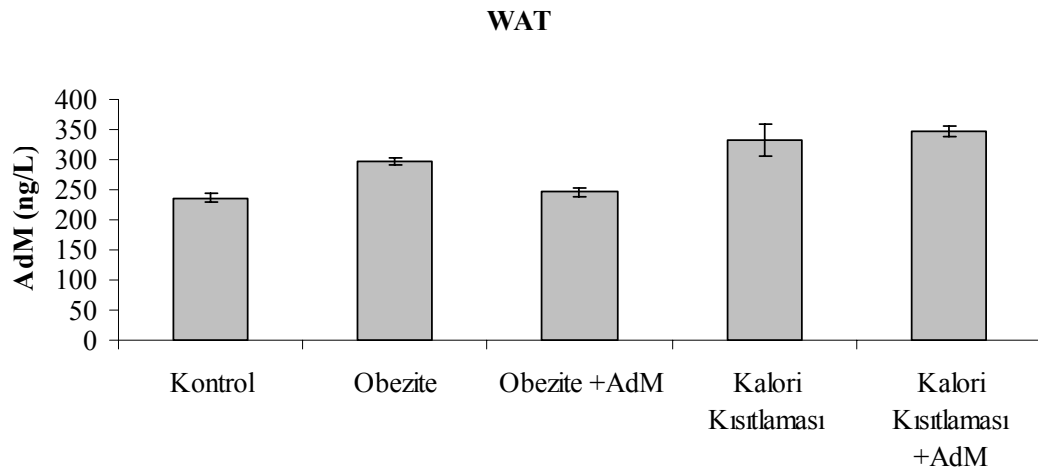
Şekil 4.4. Gruplar arasında akciğer adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

4.3. Gruplar Arasında Beyaz Yağ Dokusu Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile obezite grubu, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları WAT AdM değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$). Kontrol grubu ile obezite + AdM grubu arasında bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Obezite grubu ile obezite + AdM grubuyla karşılaştırıldığında değerde azalma, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları karşılaştırıldığında ise artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM gruplarındaki AdM miktarları, obezite + AdM grubuna göre artmış bulunmuştur ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5).

Çizelge 4.5. Gruplar arasında beyaz yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması (ng/L)

	WAT
Kontrol	235.94±6.04
Obezite	296.10±4.73
Obezite + AdM	246.95±6.42
Kalori Kısıtlaması	333.2±22.09
Kalori Kısıtlaması + AdM	346.03±7.27



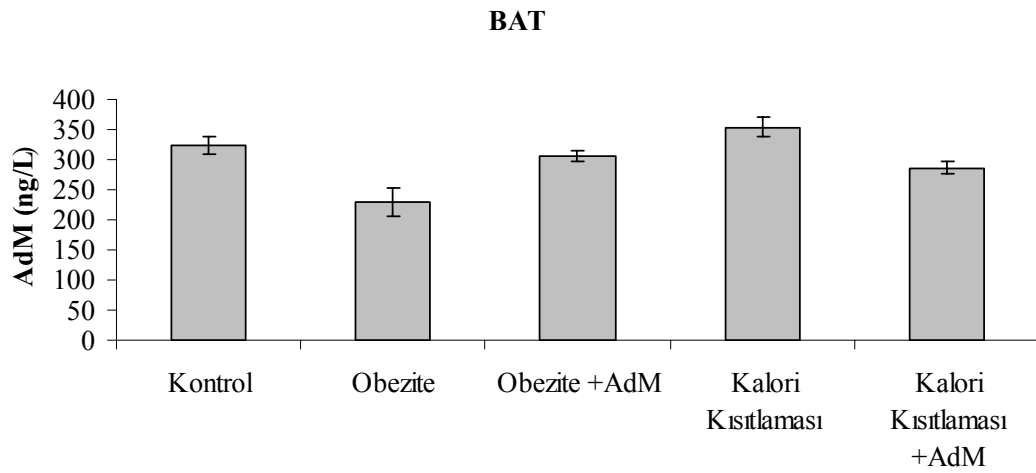
Şekil 4.5. Gruplar arasında beyaz yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

4.4. Gruplar Arasında Kahverengi Yağ Dokusu Adrenomedullin Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu BAT AdM miktarları ile obezite ve kalori kısıtlaması + AdM grupları arasında azalma görülmüştür ($p<0.05$). Kontrol grubu ile obezite + AdM ve kalori kısıtlaması arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Obezite grubu ile obezite + AdM, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları karşılaştırıldığında AdM miktarları artmış bulunmuştur ($p<0.05$). AdM miktarları, obezite + AdM grubu ile kalori kısıtlaması grubu karşılaştırıldığında artmış; kalori kısıtlaması + AdM grubu karşılaştırıldığında ise azalmış bulunmuştur ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması + AdM grubunda kalori kısıtlaması grubuna göre azalmıştır ($p<0.05$) (Çizelge 4.6, Şekil 4.6).

Çizelge 4.6. Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması (ng/L)

	BAT
Kontrol	323.53±11.86
Obezite	228.34±19.05
Obezite + AdM	306.44±7.88
Kalori Kısıtlaması	353.68±13.15
Kalori Kısıtlaması + AdM	285.86±3.21



Şekil 4.6. Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

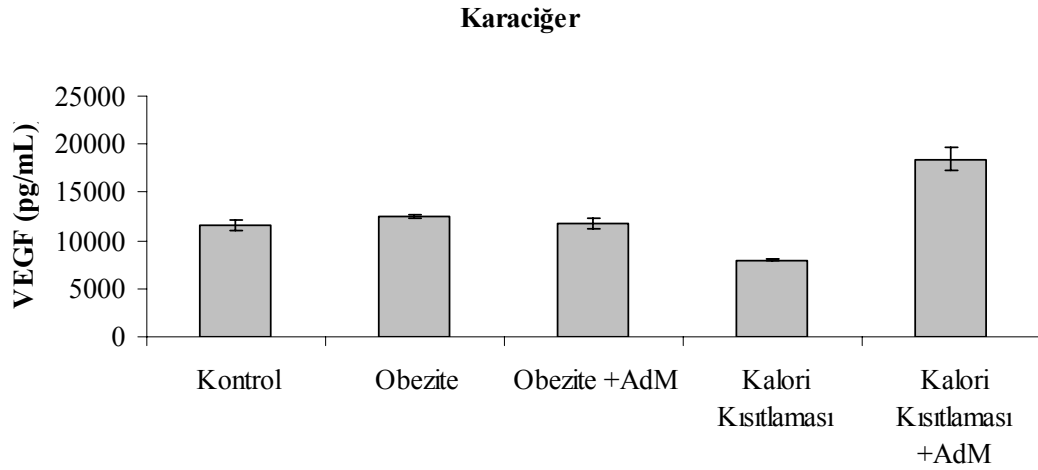
4.5. Gruplar Arasında Karaciğer Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu karaciğer VEGF miktarları obez grubundan düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu ile obezite + AdM grubu değerleri arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubu değerleri, kalori kısıtlaması grubu değerlerinden yüksek, kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite grubu ile obezite + AdM grubu VEGF değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Fakat obezite grubu değerleri, kalori kısıtlaması grubu değerlerinden yüksek; kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite + AdM grubu değerleri kalori kısıtlaması grubuyla karşılaştırıldığında yüksek; kalori kısıtlaması + AdM grubuyla karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması + AdM

grubu değerleri, kalori kısıtlaması grubu değerlerinden yüksektir ($p<0.05$) (Çizelge 4.7, Şekil 4.7).

Çizelge 4.7. Gruplar arasında karaciğer vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması (pg/mL)

	Karaciğer
Kontrol	11601.27±391.98
Obezite	12569.20±177.64
Obezite + AdM	11753.90±466.39
Kalori Kısıtlaması	7991.21±75.51
Kalori Kısıtlaması + AdM	18441.87±941.14



Şekil 4.7. Gruplar arasında karaciğer vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

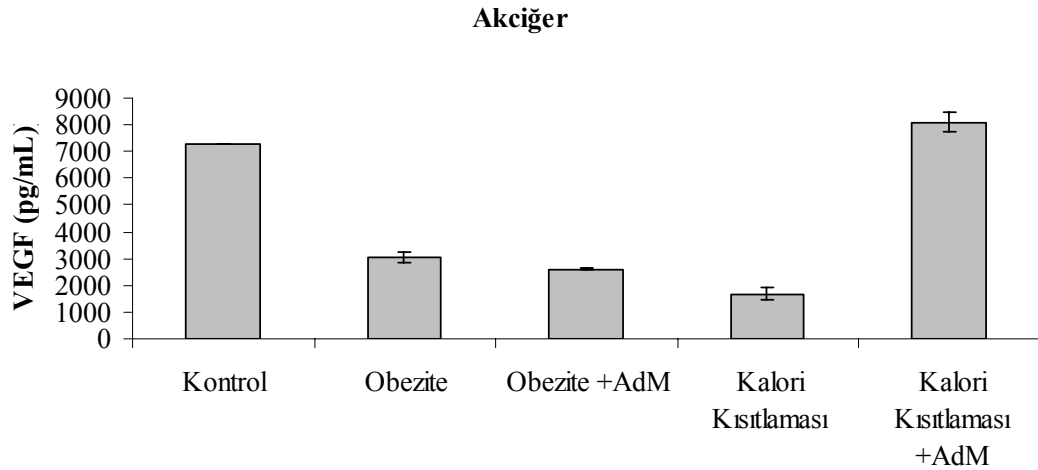
4.6. Gruplar Arasında Akciğer Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu akciğer VEGF değerleri ve diğer bütün gruplar arasında anlamlı farklar görölmüştür ($p<0.05$). Kontrol grubu değerleri obezite, obezite + AdM, kalori kısıtlaması gruplarının değerlerinden yüksek; kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite grubu değerleri; obezite + AdM ve kalori kısıtlaması grupları değerlerinden yüksek; kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite + AdM grubu VEGF değerlerinin kalori kısıtlaması grubu değerlerinden yüksek; kalori kısıtlaması + AdM

grupları değerlerinden düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması grubu değerleri, kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşüktür ($p<0.05$) (Çizelge 4.8, Şekil 4.8).

Çizelge 4.8. Gruplar arasında akciğer vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması (pg/mL)

	Akciğer
Kontrol	7279.38±3.65
Obezite	2983.48±188.87
Obezite + AdM	2589.67±22.45
Kalori Kısıtlaması	1685.31±169.41
Kalori Kısıtlaması + AdM	8105.59±306.57



Şekil 4.8. Gruplar arasında akciğer vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

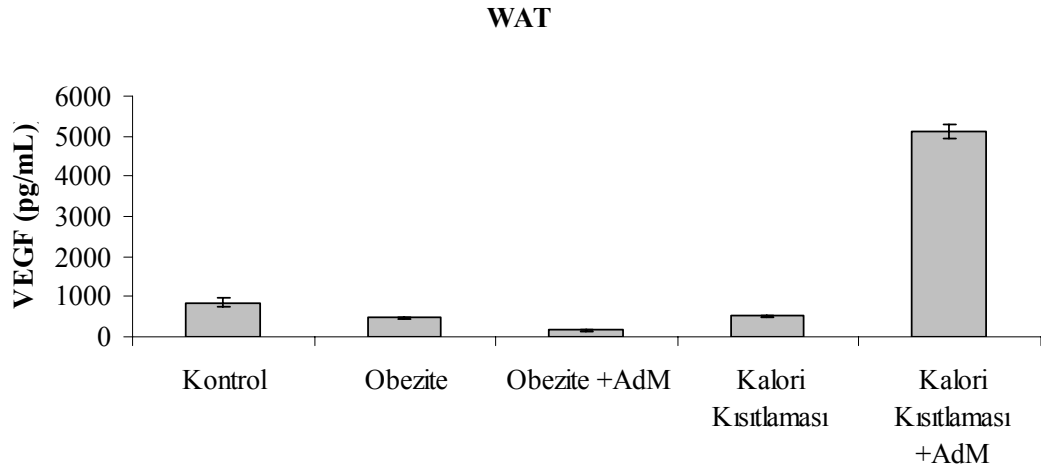
4.7. Gruplar Arasında Beyaz Yağ Dokusu Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu WAT VEGF değerleri obezite, obezite + AdM ve kalori kısıtlaması gruplarına göre yüksek; kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerine göre düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite grubu değerlerinin obezite + AdM grubu değerlerinden yüksek; kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları değerleri, obezite + AdM grubu değerlerinden yüksektir

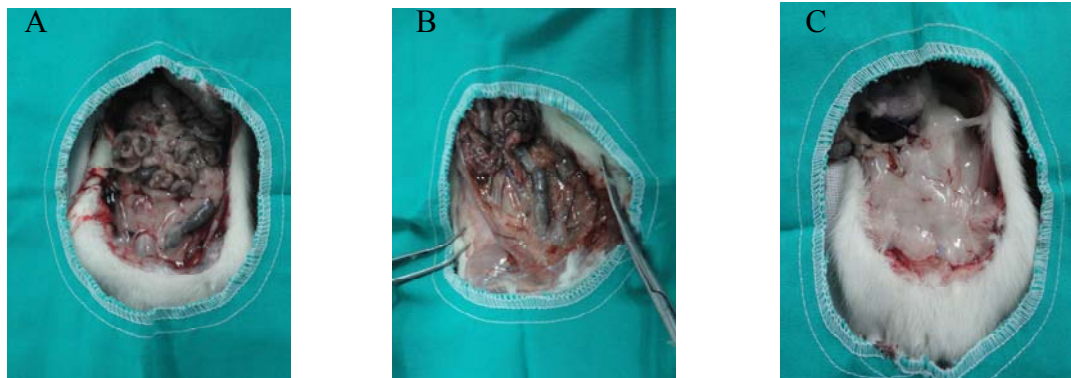
($p<0.05$). Kalori kısıtlaması grubu değerleri ise kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşüktür ($p<0.05$) (Çizelge 4.9, Şekil 4.9, Şekil 4.10).

Çizelge 4.9. Gruplar arasında beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması (pg/mL)

	WAT
Kontrol	852.26±90.85
Obezite	471.42±7.61
Obezite + AdM	160.14±17.48
Kalori Kısıtlaması	522.74±1430
Kalori Kısıtlaması + AdM	5121.68±154.84



Şekil 4.9. Gruplar arasında beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması



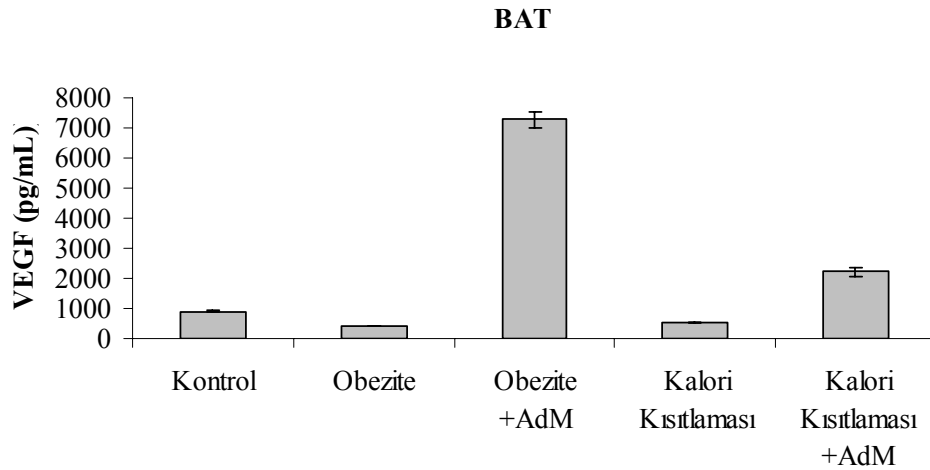
Şekil 4.10. Beyaz yağ dokusu (A) kontrol grubu, (B) kalori kısıtlaması grubu, (C) kalori kısıtlaması + AdM grubu

4.8. Gruplar Arasında Kahverengi Yağ Dokusu Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

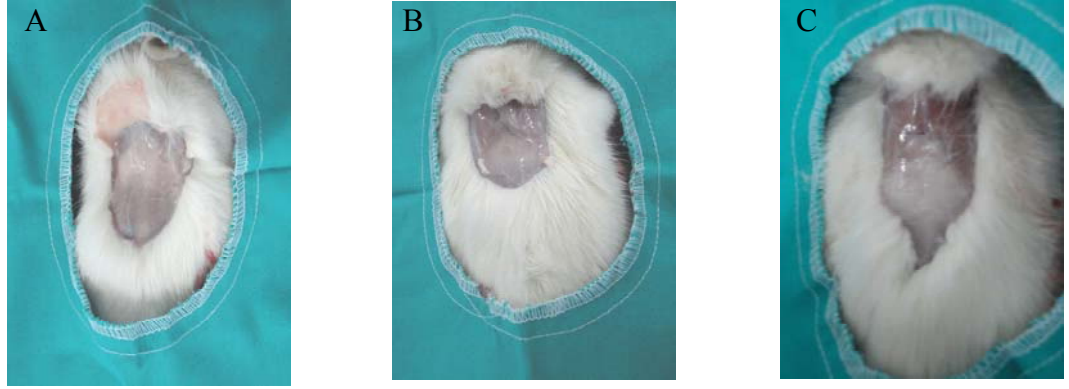
Kontrol grubu BAT VEGF değerleri obezite ve kalori kısıtlaması grupları değerlerinden yüksek; obezite + AdM ve kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Obezite grubu değerlerinin obezite + AdM, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM gruplarından düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Obezite + AdM grubu değerleri kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM gruplarından yüksektir ($p<0.05$). Kalori kısıtlaması grubu değeri kalori kısıtlaması + AdM grubu değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12).

Çizelge 4.10. Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması (pg/mL)

	BAT
Kontrol	902.81±8.57
Obezite	408.77±19.18
Obezite + AdM	7222.72±139.38
Kalori Kısıtlaması	529.85±11.73
Kalori Kısıtlaması + AdM	2227.49±122.86



Şekil 4.11. Gruplar arasında kahverengi yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması



Şekil 4.12. İnterskapüler kahverengi yağ dokusu (A) kontrol grubu, (B) kalori kısıtlaması grubu, (C) obezite + AdM grubu

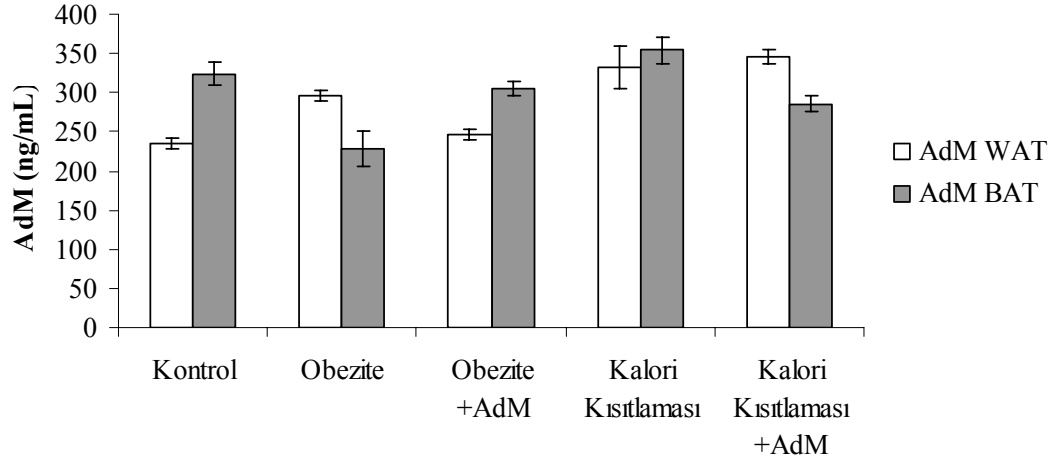
4.9. Beyaz Yağ Dokuları ve Kahverengi Yağ Dokuları Arasında Grup İçi Adrenomedullin ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

Kontrol, obezite, obezite + AdM ve kalori kısıtlaması + AdM gruplarında WAT ve BAT dokuları AdM miktarlarında anlamlı farklar görülmüştür ($p < 0.05$). Kalori kısıtlaması grubunda ise fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (Çizelge 4.11, Şekil 4.13).

Kontrol ve kalori kısıtlaması grupları WAT ve BAT dokuları VEGF miktarları arasında bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Obezite, obezite + AdM ve kalori kısıtlaması + AdM grupları yağ dokuları arası VEGF miktarlarında fark görülmüştür ($p < 0.05$) (Çizelge 4.12, Şekil 4.14).

Çizelge 4.11. Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

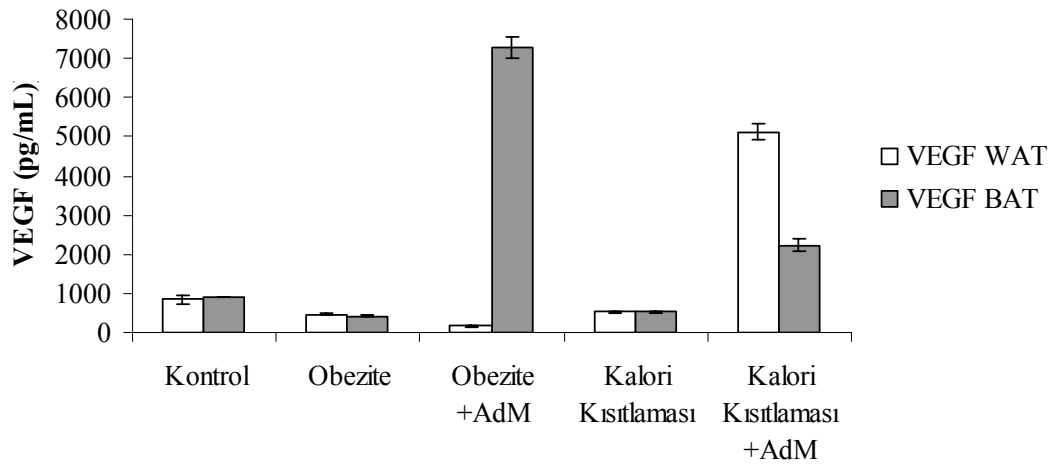
PARAMETRE	AdM	
DOKU	WAT	BAT
Kontrol	235.94±6.04	323.53±11.86
Obezite	296.10±4.73	228.34±19.05
Obezite + AdM	246.95±6.42	306.44±7.88
Kalori Kısıtlaması	333.2±22.09	353.68±13.15
Kalori Kısıtlaması + AdM	346.03±7.27	285.86±3.21



Şekil 4.13. Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında adrenomedullin miktarlarının karşılaştırılması

Çizelge 4.12. Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

PARAMETRE	VEGF	
DOKU	WAT	BAT
Kontrol	852.26±90.85	902.81±8.57
Obezite	471.42±7.61	408.77±19.18
Obezite + AdM	160.14±17.48	7222.72±139.38
Kalori Kısıtlaması	522.74±1430	529.85±11.73
Kalori Kısıtlaması + AdM	5121.68±154.84	2227.49±122.86



Şekil 4.14. Grup içi beyaz ve kahverengi yağ dokuları arasında vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

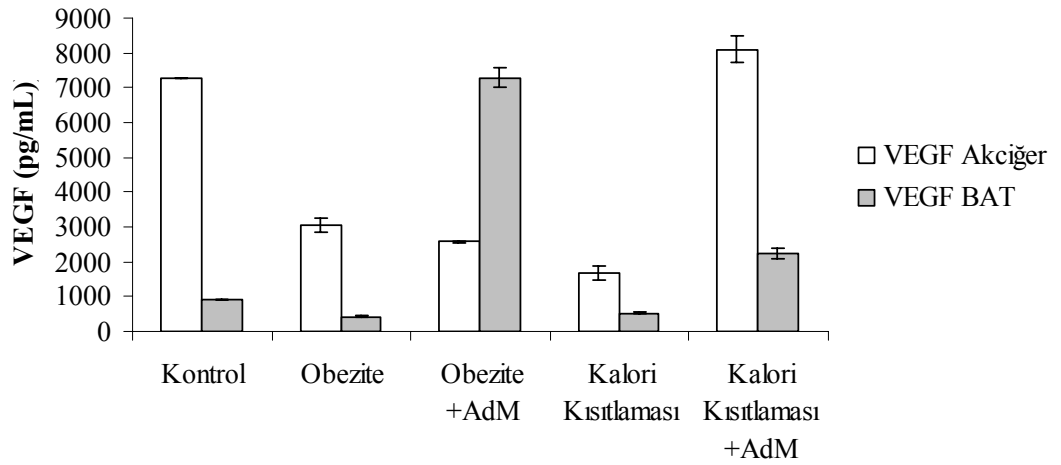
4.10. Akciğer Dokusunun Grup İçi Beyaz ve Kahverengi Yağ Dokuları Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Miktarlarının Karşılaştırılması

Bütün gruptaki akciğer VEGF değerleri WAT VEGF değerlerinden yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.13, Şekil 4.15).

Obezite + AdM grubu dışında bütün grupların akciğer VEGF değerleri BAT VEGF değerlerinden yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.14, Şekil 4.16).

Çizelge 4.13. Akciğer dokusunun grup içi beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

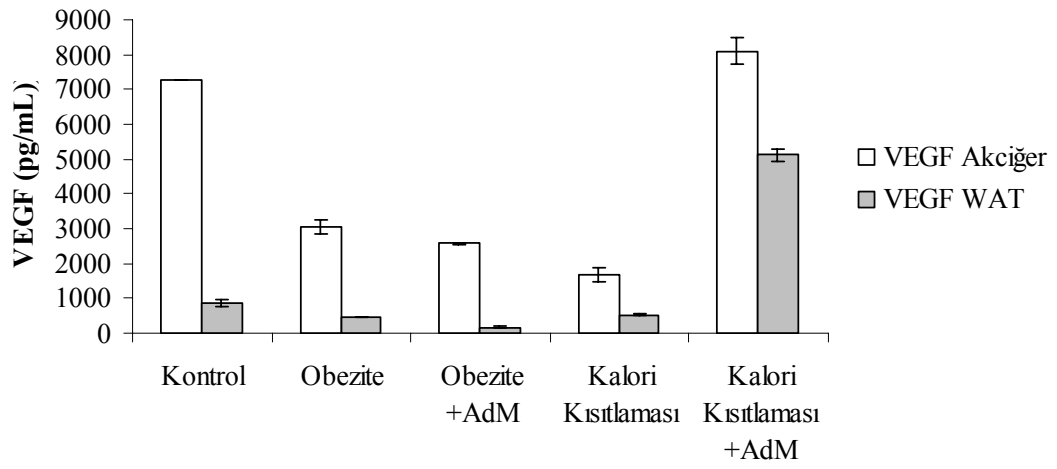
	Akciğer	WAT
Kontrol	7279.38±3.65	852.26±90.85
Obezite	2983.48±188.87	471.42±7.61
Obezite + AdM	2589.67±22.45	160.14±17.48
Kalori Kısıtlaması	1685.31±169.41	522.74±1430
Kalori Kısıtlaması + AdM	8105.59±306.57	5121.68±154.84



Şekil 4.15. Akciğer dokusunun grup içi beyaz yağ dokusu vasküler endotelyal büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

Çizelge 4.14. Akciğer dokusunun grup içi kahverengi yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü miktarlarının karşılaştırılması

	Akciğer	BAT
Kontrol	7279.38±3.65	902.81±8.57
Obezite	2983.48±188.87	408.77±19.18
Obezite + AdM	2589.67±22.45	7222.72±139.38
Kalori Kısıtlaması	1685.31±169.41	529.85±11.73
Kalori Kısıtlaması + AdM	8105.59±306.57	2227.49±122.86



Şekil 4.16. Akciğer dokusunun grup içi kahverengi yağ dokusu vasküler endotelial büyüme faktörü değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir [173].

Adrenomedullin; vazodilasyon, vasküler endotelyal işlevin düzeltilmesi, kardiyovasküler değişimin engellenmesi, adipogenezin ayarlanması ve insülin direncinin azaltılması gibi çok çeşitli etkileri gösteren biyolojik olarak aktif bir peptiddir [8]. AdM dolaşımında da görülür, plazma AdM seviyeleri hipertansiyon, obezite, kalp yetmezliği, akut miyokardiyal infarkt ve aterosklerotik damar hastalıklarında artmış bulunmuştur [9, 10]. Biyolojik işlevlerine dayanarak, AdM metabolik veya kardiyovasküler hastalıkların gelişimi veya ilerlemesine karşı rol oynayan mekanizmalara katıldığı varsayılmaktadır [11-13]. Yüksek yağ diyetinden sonra vücut ağırlığının artmasıyla adipoz doku ve plazma AdM konsantrasyonu da artış gösterir [13]. Çalışmamızda obez grubun WAT AdM miktarı, kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Bu sonuçlar AdM'nin obeziteye karşı koruyucu etkisi olduğunu ileri sürebilir. Örneğin I. Shibasaki ve ark. koroner hastalığı olan hastalarda epikardiyal adipoz doku *AdM* mRNA seviyelerini yüksek bulmuşlar ve bunun koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir [360]. AdM enjekte edilen obezite + AdM grubuyla obezite grubu AdM seviyeleri kıyaslandığında, karaciğer, WAT ve BAT dokularının kontrol grubu değerlerine daha yakın değerlere eriştikleri görülmüştür. Bu durum enjekte edilen AdM'nin, obezitenin yol açtığı hasarları geriletebileceğini düşündürebilir.

AdM'nin esas fizyolojik rolünün hem sistemik dolaşımında [6, 45, 46] hem de pulmoner vasküler katmanda [47] vazodilasyon olduğu görülmektedir. Adrenomedullin bir dolaşım hormonu olarak görev yapabilir ve kardiyovasküler sistem, böbrek fonksiyonları ve kan basıncının düzenlenmesine karışarak otokrin parakrin bir aracı olarak da işlev görebilmektedir [48]. AdM spesifik bağlanma bölgelerinin en çok akciğer dokusunda olduğu gösterilmiştir [363]. Kontrol grubuna göre AdM enjekte edilen obezite + AdM grubunda anlamlı akciğer AdM miktarı artışı görülmüştür. Çoğu zaman obezite hipertansiyonla beraberdir. AdM'nin pulmoner hipertansiyonu düşürücü etkisi de mevcut olduğundan AdM, obezite +AdM grubunda koruyucu etki oluşturmuş olabilir. Fakat kalori kısıtlaması + AdM

grubunda anlamlı bir fark görülmemiştir. Karaciğer dokusunda ise AdM uygulanan gruplarda kontrole göre daha düşük değerlerde AdM miktarı saptanmıştır. Sonuçlar bu bilgiyi desteklemektedir.

O. Paulmyer-Lacroix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada zayıf ve obez bireylerin subkutan adipoz dokularındaki AdM seviyelerinde bir farklılık görmemişlerdir. Fakat omental adipoz dokularında obez bireyler lehine AdM seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuştur [355]. Bu çalışmada obezite ve kalori kısıtlaması grupları retroperitoneal WAT AdM seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Kalori kısıtlaması yapılan grupta AdM seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde interskapular BAT'da da kalori kısıtlaması lehine bir fark görülmüştür. Subkutan adipoz dokusu enerji depolanmasını sağlar, vücuda ısı izolasyonu ve destek sağlar. Artışı kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara neden olmamaktadır. Fakat iç organların etrafını saran adipoz dokuları bu hastalıklarla beraberdir. Bunun nedeni adipoz dokusunun bir endokrin bez gibi davranmasından kaynaklanabilir. Omental adipoz doku steroid hormonların çevriminde görev yapar. WAT ve BAT dokusu arasında damarlanma, yerleşim, fonksiyon ve renk farkı bulunmaktadır. BAT hücreleri sitoplazmalarında onlara koyu rengini veren WAT hücrelerinden daha fazla mitokondri bulundurlar. Ayrıca mitokondrilerinde uncoupling proteinler bulunmaktadır. Bu proteinler oksidatif fosforilasyonda bulunan elektron gradientini ortadan kaldırarak enerjinin ısı halinde harcanmasına sebep olurlar. Adipoz dokular arasında görülen bu farklı işlevlerden ötürü AdM seviyelerinin farklı olduğu düşünülmektedir.

Anjiogenezi ya da önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşumu, embriyonal gelişim ve sonrasında, yetişkin hayatında, çeşitli fizyolojik (örneğin korpus luteum oluşumu), malignite ve kronik inflamasyon gibi patolojik durumlarda esas rolü oynar. Bu olay fizyolojik koşullarda oldukça önemlidir [14, 15].

Anjiogenik anahtar, anjiogenik ve anjiostatik faktörler arasındaki dengeyi ifade eden bir terimdir. Bu dengenin bozulması, kan damarlarının aşırı çoğalması ile karakterize olan çok sayıdaki hastalığa neden olur [255]. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon [256], kanserler, sedef hastalığı, artrit, diyabet [257, 258], obezite, astım ve ateroskleroz bulunmaktadır. Dahası anjiogenezi defekt kalp ve beyinde iskemi, nörodejenerasyon, hipertansiyon, osteoporoz, solunum güçlüğü, preeklampsi, endometriyozis, postpartum kardiyomiyopati ve over hiperstimulasyon sendromuna neden olabilir [259].

Anjiogenez bütün dokuların büyümesi, gelişmesi ve tamirinde çok önemlidir [16]. Adipoz dokusu ve özellikle kahverengi adipoz dokusu (BAT), her adiposit kapillerlerle kuşatıldığından dolayı, olasılıkla vücutta en çok damarlanan dokudur. Aslında anjiogenezin adipogenez ve obezitenin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Obezite ve diyabetik komplikasyonlar, kardiyovasküler bozukluklar ve malignanslar gibi obezite bağıntılı bozukluklar patolojik anjiogenez ile birlikte [278]. Endotel hücreler ve adipositler arasındaki karşılıklı etkileşim, bunların herhangi bir bölümündeki fonksiyon bozukluğunun diğer bir sistem üzerinde önemli bir etkiye sahip olacağını akla getirmektedir [280]. Böylece obez bireylerdeki endotelial işlevin normalleştirilmesi birçok hastalığın tedavisi ve hastalıktan korunmada önemli bir yaklaşımdır [279].

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF veya VEGF-A) anjiogenezin düzenlenmesinde görev yapan ana faktör olarak görülmektedir [319]. VEGF-A bu zamana kadar tanımlanan en güçlü proanjiogenik proteindir. Normal dokularda, yüksek seviyelerdeki *VEGF-A* mRNA'sı yetişkin akciğeri, böbreği, kalbi ve adrenal bezinde bulunur. Daha düşük fakat halen saptanabilir miktarlarda VEGF-A seviyeleri karaciğer, dalak ve gastrik mukozada görülür [320]. Çalışmamızda kontrol, obezite, kalori kısıtlaması ve kalori kısıtlaması + AdM grupları akciğer VEGF seviyeleri yağ dokularından yüksek bulunmuştur. Obezite + AdM grubunda değer daha düşüktür. WAT'a kıyasla BAT'da VEGF ifadesi çok daha yüksektir [364]. Bulgularımız, obezite grubu dışındaki tüm gruplarda bu bilgiyi desteklemektedir. T. Tokunaga ve ark. karaciğer metaztazi yapmış kolon kanserli hastalarda VEGF ifadesinin arttığını göstermişlerdir [365]. J. LeCouter ve ark. karaciğer gelişiminde VEGF'nin önemli bir rolü olduğunu göstermişler ve VEGFR-1 agonistlerinin belli karaciğer hastalıklarında organ koruyucu fonksiyonu olabileceğini ileri sürmüşlerdir [366]. Obezite grubunda kontrol grubuna göre karaciğer VEGF miktarında artış görülmüştür. Bu da VEGF'nin koruyucu rolünü düşündürmektedir.

Adipoz dokusu anjiogenezinin engellenmesinin obezitede ilk tedavi yolu olarak önerilmesine rağmen, bu kavram şimdi enerji tüketiminin de anjiogenez gerektirebildiği paradoksuyla çelişmektedir [278, 285]. Obeziteden korunmada BAT'ın geliştirilmesi özellikle doğrudur. Bu nedenle obezite tedavisinde negatif veya pozitif anjiogenez düzenleyiciden hangisinin kullanılabileceği belirsizdir. Bu durum anjiogenez düzenleyici uygulanan kişinin adipoz dokusunun metabolik durumuna bağlı olmalıdır. Metabolik olarak aktif olan adipoz dokusunun (BAT)

anjiogenik damarları arttırılırsa daha fazla enerji tüketecektir. Fakat tersine metabolik olarak pasif olan büyük miktardaki WAT dokusuna sahip olan obez bireylerde anjiogenezin engellenmesi daha yararlı olabilir [279]. D. Guidolin ve ark. vasküler endotel hücrelerde AdM'nin VEGF reseptörünü aktive ettiğini göstermişlerdir [357]. J.J. Evans ve ark. ise endometrial kanseri olan kadınlarda AdM ve VEGF arasında bir sinerjinin olduğunu göstermişlerdir [362]. VEGF güçlü bir proanjiogenik faktördür. Bu parametreyi ölçmek damarlanma hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda AdM enjekte edilen gruplarda; obezite + AdM grubunda kontrole göre BAT, kalori kısıtlaması + AdM grubunda ise bütün dokulardaki VEGF miktarlarında artış görülmüştür. AdM enjeksiyonunun VEGF ifadesini artırdığı ifade edilebilir. Obezite + AdM grubunda biyolojik olarak aktif olan BAT'da VEGF miktarının artması damarlanmayı sağlayarak enerji tüketimini artırabilir. Bu durum obezite ile savaşta kullanılabilir. Fakat bazı kanser türlerinde anjiogenezi artırmak tümörün büyümesini tetikleyebilir. Ayrıca WAT'ın damarlanmasının artışı, bu dokunun genişlemesine katkıda bulunabilir. Kalori kısıtlaması + AdM grubunda ise WAT VEGF miktarı artışı daha fazladır. Bu nedenle bireyin yağ dokusunun metabolik durumu çok önemlidir. Dolaşımdaki adrenomedullinin metabolizması hızlıdır ve yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu tespit edilmiştir [44]. Bu nedenle AdM miktarındaki değişimi VEGF miktarlarındaki yükseliş kadar açık tespit edilememiş olabilir.

Obezite ve kalori kısıtlamasına bağlı olarak yağ dokularındaki anjiogenik faktörlerde saptanan değişikliğin diğer dokularda araştırılması önerilmektedir. Obezitenin değerlendirilmesinde geçerli olan kriterlere ayrıca anjiogenik faktörlerdeki değişimlerin de dahil edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada elde ettiğimiz önemli sonuçların daha kapsamlı olarak diğer dokularda da yapılmasına gerek duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, June 1997. Geneva: World Health Organisation, 1998 HO/NUT/NCD/98:1.
2. A.G. Comuzzie, J.T. Williams, L.J. Martin, J. Blangero, *Searching for genes underlying normal variation in human adiposity*, **J. Mol. Med.**, 79:1 (2001) 57-70.
3. M.M. Haenle, S.O. Brockmann, M. Kron, U. Bertling, R.A. Mason, G. Steinbach, B.O. Boehm, W. Koenig, P. Kern, I. Piechotowski, W. Kratzer, *Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults*, **BMC. Public Health**, 6 (2006) 233.
4. E.W. Gregg, Y.J. Cheng, B.L. Cadwell, G. Imperatore, D.E. Williams, K.M. Flegal, K.M.V. Narayan, D.F. Williamson, *Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults*, **JAMA.**, 20 (2005) 1868-1874.
5. C.D. Brown, M. Higgins, K.A. Donato, F.C. Rohde, R. Garrison, E. Obarzanek, N.D. Ernst, M. Horan, *Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia*, **Obes. Res.**, 8 (2000) 605-619.
6. 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.
7. T. Eto, K. Kitamura, J. Kato, *Biological and clinical roles of adrenomedullin in circulation control and cardiovascular diseases*, **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, 26 (1999) 371-380.
8. J. Kato, T. Tsuruda, K. Kitamura, T. Eto, *Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles*, **Hypertens. Res.**, 26 (2003) (Suppl):S113-S119.
9. 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.
10. 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.
11. R. Harmancey, J.M. Sernard, P. Rouet, A. Pathak, F. Smih, *Adrenomedullin inhibits adipogenesis under transcriptional control of insulin*, **Diabetes**, 56 (2007) 553-563.
12. C. Iemura-Inaba, T. Nishikimi, K. Akimoto, F. Yoshihara, N. Minamino, H. Matsuoka, *Role of adrenomedullin system in lipid metabolism and its signaling mechanism in cultured adipocytes*, **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, 295 (2008) R1376-1384.

13. T. Nambu, H. Arai, Y. Komatsu, A. Yasoda, K. Moriyama, N. Kanamoto, H. Itoh, K. Nakao, *Expression of the adrenomedullin gene in adipose tissue*, **Regul. Pept.**, 132 (2005) 17-22.
14. J. Folkman, P.A. D'Amore, *Blood vessel formation: what is its molecular basis?*, **Cell**, 87 (1996) 1153–1155.
15. P. Carmeliet, R.K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases*, **Nature**, 407 (2000) 249–257.
16. J. Folkman, *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease*, **Nat. Med.**, 1 (1995) 27–37.
17. W. Risau, *Mechanisms of angiogenesis*, **Nature**, 286 (1997) 671–674.
18. T. Bohem, J. Folkman, T. Browder, M.S. O'Reilly, *Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance*, **Nature**, 390 (1997) 404–407.
19. R. Bine'truy-Tournaire, C. Demangel, B. Malavaud, R. Vassy, S. Rouyre, M. Kraemer, J. Plouët, C. Derbin, G. Perret, J.C. Mazié, *Identification of a peptide blocking vascular endothelial growth factor (VEGF)- mediated angiogenesis*, **EMBO. J.**, 19 (2000) 1525–1533.
20. P. Carmeliet, *Angiogenesis in health and disease*, **Nat. Med.**, 9 (2003) 653- 660.
21. K. Kitamura, J. Sakata, K. Kangawa, M. Kojima, H. Matsuo, T. Eto, *Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 194 (1993) 720–725.
22. J. Sakata, T. Shimokubo, K. Kitamura, S. Nakamura, K. Kangawa, H. Matsuo, T. Eto, *Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 195 (1993) 921–927.
23. S. Kapas, K.J. Catt, A.J. Clark, 1995 *Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor*, **J. Biol. Chem.**, 270 (1993) 25344–25347.
24. S. Sugo, N. Minamino, K. Kangawa, K. Miyamoto, K. Kitamura, J. Sakata, T. Eto, H. Matsuo, *Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 201 (1994) 1160–1166.
25. S. Sugo, N. Minamino, H. Shoji, K. Kangawa, K. Kitamura, T. Eto, H. Matsuo, *Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 203 (1994) 719–726.
26. S. Sugo, N. Minamino, H. Shoji, K. Kangawa, K. Kitamura, T. Eto, H. Matsuo, *Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 207 (1995) 25–32.

27. T. Ishimitsu, M. Kojima, K. Kangawa, J. Hino, H. Matsuoka, K. Kitamura, T. Eto, H. Matsuo, *Genomic structure of human adrenomedullin gene*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 203 (1994) 631–639.
28. T. Eto, J. Kato, K. Kitamura, *Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system*, **Regul. Pept.**, 112 (2003) 61–69.
29. J.P. Hinson, S. Kapas, D.M. Smith, *Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide*, **Endocrin Reviews**, 21:2 (2000) 138-167.
30. A. Martinez, D.L. Hodge, M. Garayoa, H.A. Young, F. Cuttitta, *Alternative splicing of the proadrenomedullin gene results in differential expression of gene products*, **J. Mol. Endocrinol.**, 27 (2001) 31–41.
31. J. Lopez, A. Martinez, *Cell and molecular biology of the multifunctional peptide, adrenomedullin*, **Int. Rev. Cytol.**, 221 (2002) 1–92.
32. J. Struck, C. Tao, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann, *Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients*, **Peptides**, 25 (2004) 1369–1372.
33. S. Eguchi, Y. Hirata, H. Iwasaki, K. Sato, T.X. Watanabe, T. Inui, K. Nakajima, S. Sakakibara, F. Marumo, *Structureactivity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells*, **Endocrinology**, 135 (1994) 2454–2458.
34. C. Cheyuo, W.L. Yang, P. Wang, *The critical role of adrenomedullin and its binding protein, AMBP-I, in neuroprotection*, **Biol. Chem.**, 393 (2012) 429–439.
35. K. Kitamura, J. Kato, M. Kawamoto, M. Tanaka, N. Chino, K. Kangawa, T. Eto, *The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 244 (1998) 551–555.
36. S.J. Wimalawansa, *Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily*, **Crit. Rev. Neurobiol.**, 11 (1997) 167-239.
37. E. Zudaire, S. Portal-Núñez, F. Cuttitta, *The central role of adrenomedullin in host defenses*, **Journal of Leukocyte Biology**, 80 (2006) 237-244.
38. T. Nishikimi, K. Kitamura, Y. Saito, et al. *Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects*, **Hypertension**, 24 (1994) 600–604.
39. M.J. Miller, A. Martinez, E.J. Unsworth, C.J. Thiele, T.W. Moody, T. Elsasser, F. Cuttitta, *Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. Its potential role as an autocrine growth factor*, **J. Biol. Chem.**, 271 (1996) 23345–23351.
40. N. Minamino, K. Kikumoto, Y. Isumi, *Regulation of adrenomedullin expression and release*, **Microsc. Res. Tech.**, 57 (2002) 28–39.

41. Y. Isumi, H. Shoji, S. Sugo, T. Tochimoto, M. Yoshioka, K. Kangawa, H. Matsuo, N. Minamino, *Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells*, **Endocrinology**, 139 (1998) 838–846.
42. K. Takahashi, F. Satoh, M. Sone, K. Totsune, Z. Arihara, T. Noshiro, T. Mouri, O. Murakami, *Expression of adrenomedullin mRNA in adrenocortical tumors and secretion of adrenomedullin by cultured adrenocortical carcinoma cells*, **Peptides**, 19 (1998) 1719–1724.
43. P.H. Joy, K. Supriya, M.S. David, *Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide*, **Endocr. Rev.**, 21 (2000) 138–167.
44. N. Hirayama, K. Kitamura, T. Imamura, J. Kato, Y. Koiwaya, T. Eto, *Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans*, **Life. Sci.**, 64 (1999) 2505–2509.
45. C. Nuki, H. Kawasaki, K. Kitamura, M. Takenaga, K. Kangawa, T. Eto, A. Wada, *Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 196 (1993) 245-251.
46. J.A. Santiago, E. Garrison, W.L. Purnell, R.E. Smith, H.C. Champion, D.H. Coy, W.A. Murphy, P.J. Kadowitz, *Comparison of responses to adrenomedullin and adrenomedullin analogs in the mesenteric vascular bed of the cat*, **Eur. J. Pharmacol.**, 272 (1995) 115-118.
47. B.D. Nossaman, C.J. Feng, D.Y. Cheng, B.J. Dewitt, D.H. Coy, W.A. Murphy, P.J. Kadowitz, *Comparative effects of adrenomedullin, an adrenomedullin analog, and CGRP in the pulmonary vascular bed of the cat and rat*, **Life Sci.**, 56 (1995) PL63-PL66
48. A. Balat, M. Çekmen, M. Yürekli, H. Gülcan, O. Kutlu, Y. Türköz, S. Yoloğlu, *Adrenomedullin and nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome*, **Pediat. Nephrol.**, 15:1-2 (2000) 70-73.
49. A. Balat, M. Çekmen, M. Yürekli, O. Kutlu, İ. Islek, E. Sönmezgöz, M. Çakır, Y. Türköz and S. Yoloğlu, *Adrenomedullin and nitrite levels in children with Bartter syndrome*, **Pediat. Nephrol.**, 15 (2000) 266-270.
50. L.L. Nikitenko, D.M. Smith, S. Hague, C.R. Wilson, R. Bicknell, M.C.P. Rees, *Adrenomedullin and The Microvasculature*, **Trends in Pharmacol. Sci.**, 23:3-1 (2002) 101-103.
51. M. Guevara, P. Gines, W. Jimenez, P. Sort, G. FernandezEsparrach, A. Escorsell, R. Bataller, J. Bosch, V. Arroyo, F. Rivera, J. Rodes, *Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems*, **Gastroenterology**, 114 (1998) 336–343.

52. H. Hjelmqvist, R. Keil, M. Mathai, T. Hubschle, R. Gerstberger, *Vasodilation and glomerular binding of adrenomedullin in rabbit kidney are not CGRP receptor mediate*, **Am. J. Physiol.**, 273 (1997) R716–R724.
53. H.C. Champion, D.L. Akers, J.A. Santiago, D.G. Lambert, D.B. McNamara, P.J. Kadowitz, *Analysis of responses to human synthetic adrenomedullin and calcitonin gene-related peptides in the hindlimb vascular bed of the cat*, **Mol. Cell. Biochem.**, 176 (1997) 5–11.
54. D.G. Parkes, C.N. May, *Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep*, **Br. J. Pharmacol.**, 120 (1997) 1179–1185.
55. M. Shirai, A. Shimouchi, S. Ikeda, I. Ninomiya, K. Sunagawa, K. Kangawa, H. Matsuo, *Vasodilator effects of adrenomedullin on small pulmonary arteries and veins in anaesthetized cats*, **Br. J. Pharmacol.**, 121 (1997) 679–686.
56. J.G. Lainchbury, G.J. Cooper, D.H. Coy, N.Y. Jiang, L.K. Lewis, T.G. Yandle, A.M. Richards, M.G. Nicholls, *Adrenomedullin: a hypotensive hormone in man*, **Clin. Sci. Colch.**, 92 (1997) 467–472.
57. M.H. Yoshida, S. Makita, N. Arakawa, H. Niinuma, K. Hiramori, *Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure*, **Circulation**, 95 (1997) 1214–1221.
58. D.G. Parkes, C.N. May, *ACTH-suppressive and vasodilator actions of adrenomedullin in conscious sheep*, **J. Neuroendocrinol.**, 7 (1995) 923–929.
59. C.J. Feng, B. Kang, A.D. Kaye, P.J. Kadowitz, B.D. Nossaman, *L-NAME modulates responses to adrenomedullin in the hindquarters vascular bed of the rat*, **Life. Sci.**, 55 (1994) L433–L438.
60. M. Fukuhara, T. Tsuchihashi, I. Abe, M. Fujishima, *Cardiovascular and neurohormonal effects of intravenous adrenomedullin in conscious rabbits*, **Am. J. Physiol.**, 269 (1995) R1289–R1293.
61. H. Oya, N. Nagaya, S. Furuichi, T. Nishikimi, K. Ueno, N. Nakanishi, M. Yamagishi, K. Kangawa, K. Miyatake, *Comparison of intravenous adrenomedullin with atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure*, **Am. J. Cardio.**, 86 (2000) 94–98.
62. J. Kato, K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto, *Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells*, **Eur. J. Pharmacol.**, 289 (1995) 383–385.
63. K. Boussery, C. Delaey, J. Van de Voorde, *Influence of adrenomedullin on tone of isolated bovine retinal arteries*, **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 45 (2004) 552–559.

64. T. Okamura, K. Ayajiki, K. Kangawa, N. Toda, *Mechanism of adrenomedullin-induced relaxation in isolated canine retinal arteries*, **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 12 (1997) 56-61.
65. D.A. Barber, Y.S. Park, J.C. Burnett, V.M. Miller, *Adrenomedullin-mediated relaxations in veins are endothelium-dependent and distinct from arteries*, **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 30 (1997) 695-701.
66. S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology*, **Pharmacol. Rev.**, 43 (1991) 109-142.
67. M. Nakayama, K. Takahashi, O. Murakami, H. Murakami, H. Sasano, K. Shirato, S. Shibahara, *Adrenomedullin in monocytes and macrophages. Possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis*, **Clin. Sci.**, 97 (1999) 247-251.
68. H. Kano, M. Kohno, K. Yasunari, K. Yokokawa, T. Horio, M. Ikeda, M. Minami, T. Hanehira, T. Takeda, J. Yoshikawa, *Adrenomedullin as a novel antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells*, **J. Hypertens.**, 14 (1996) 209-213.
69. S. Limuro, T. Shindo, N. Moriyama, T. Amaki, P. Niu, N. Takeda, H. Iwata, Y. Zhang, A. Ebihara, R. Nagai, *Angiogenic effects of adrenomedullin in ischemia and tumor growth*, **Circ. Res.**, 95 (2004) 415-423.
70. T. Ishimitsu, T. Nishikimi, Y. Saito, K. Kitamura, T. Eto, K. Kangawa, H. Matsuo, T. Omae, H. Matsuoka, *Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure*, **J. Clin. Invest.**, 94 (1994) 2158-2161.
71. K. Kitamura, Y. Ichiki, M. Tanaka, M. Kawamoto, J. Emura, S. Sakakibara, K. Kangawa, H. Matsuo, T. Eto, *Immunoreactive adrenomedullin in human plasma*, **FEBS. Lett.**, 341 (1994) 288-290.
72. M. Kohno, T. Hanehira, H. Kano, T. Horio, K. Yokokawa, M. Ikeda, M. Minami, K. Yasunari, J. Yoshikawa, *Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension*, **Hypertension**, 27 (1996) 102-107.
73. A. Morimoto, T. Nishikimi, F. Yoshihara, T. Horio, N. Nagaya, H. Matsuo, K. Dohi, K. Kangawa, *Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent of cardiac hypertrophy in rats*, **Hypertension**, 33 (1999) 1146-1152.
74. T. Sumimoto, T. Nishikimi, M. Mukai, K. Matsuzaki, E. Murakami, S. Takishita, A. Miyata, H. Matsuo, K. Kangawa, *Plasma adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertrophy in hypertension*, **Hypertension**, 30 (1997) 741-745.
75. T. Ishimitsu, T. Nishikimi, H. Matsuoka, K. Kangawa, K. Kitamura, J. Minami, H. Matsuo, T. Eto, *Behaviour of adrenomedullin during acute and chronic salt loading in normotensive and hypertensive subjects*, **Clin. Sci.**, 91 (1996) 293-298.

76. B.R. Del, C. Lazzeri, G. Barletta, S. Vecchiarino, C.T. Guerra, F. Franchi, G.L. Villa, *Effects of low-dose adrenomedullin on cardiac function and systemic haemodynamics in man*, **Clin. Physiol.**, 20 (2000) 457–465.
77. J.G. Lainchbury, R.W. Troughton, L.K. Lewis, T.G. Yandle, A.M. Richards, M.G. Nicholls, *Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers*, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 85 (2000) 1016–1020.
78. K. Wolf, A. Kurtz, M. Pfeifer, K. Höcherl, G.A. Riegger, B.K. Krämer, *Different regulation of left ventricular ANP, BNP and adrenomedullin mRNA in the twokidney, one-clip model of renovascular hypertension*, **Pflugers Arch.**, 442 (2001) 212–217.
79. R. Nakamura, J. Kato, K. Kitamura, H. Onitsuka, T. Imamura, K. Marutsuka, Y. Asada, K. Kangawa, T. Eto, *Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats*, **Cardiovasc. Res.**, 56 (2002) 373–380.
80. R. Mukherjee, M.M. Multani, J.A. Sample, K.B. Dowdy, J.L. Zellner, D.B. Hoover, F.G. Spinale, *Effects of adrenomedullin on human myocyte contractile function and beta-adrenergic response*, **J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.**, 7 (2002) 235–240.
81. M.M. Lalu, H. Xu, S.T. Davidge, *Matrix metalloproteinases: control of vascular function and their potential role in preeclampsia*, **Frontiers in Bioscience**, 12 (2007) 2484–2493.
82. A. Martinez, H.R. Oh, E.J. Unsworth, C. Bregonzio, J.M. Saavedra, W.G. Stetler-Stevenson, F. Cuttitta, *Matrix metalloproteinase-2 cleavage of adrenomedullin produces a vasoconstrictor out of a vasodilator*, **Biochem. J.**, 383 (2004) 413–418.
83. N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu, Y. Yoshitomi, Y. Miyao, S. Miyazaki, Y. Goto, S. Kojima, M. Kuramochi, H. Matsuo, K. Kangawa, H. Nonogi, *Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction*, **Heart**, 81 (1999) 483–487.
84. A. Sato, D.J. Autelitano, *Adrenomedullin Induces Expression of c-fos and AP-1 Activity in Rat Vascular Smooth Muscle Cells and Cardiomyocytes*, **Biochem. Biophys. Res. Com.**, 217:1 (1995) 211–216.
85. T. Nishikimi, T. Horio, N. Yoshihara, N. Nagaya, M. Matuo, K. Kangawa, *Adrenomedullin in failing heart*, Presented at 1st Intl. Symp. AM and PAMP, Osaka, Japon.
86. M.G. Nicholls, J.G. Lainchbury, L.K. Lewis, D.O. McGregor, A.M. Richards, R.W. Troughton, T.G. Yandle, *Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man*, **Peptides**, 22:1 (2001) 745–752.

87. U.G. Halaç, “İskemik İnmede İlk 72 saat Plazma Adrenomedullin Düzeyinin Lezyon Lokalizasyonu. Etiyolojik Alt Gruplar ve Prognozla İlişkisi” Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
88. F. Satoh, K. Takahashi, O. Murakami, K. Totsune, M. Sone, M. Ohneda, K. Abe, Y. Miura, Y. Hayashi, H. Sasano, T. Mouri, *Adrenomedullin in human brain, adrenal glands and tumor tissues of pheochromocytoma, ganglioneuroblastoma, and neuroblastoma*, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 80 (1995) 1750–1752.
89. J. Rodrigo, J. Serrano, J.M. deVelasco, A.P. Fernandez, M.L. Bentura, M. Santacana, L.O. Uttenthal, J.A. Pedrosa, M.A. Peinado, J.R. Gallardo, A. Martinez, R. MartinezMurillo, F. Cuttitta, Distribution of adrenomedullin-like immunoreactivity in the rat central nervous system: a light and electron microscopic study, In: Martinez A, Cuttitta F (Eds.), *Adrenomedullin*, IOS Press, Amsterdam, 1998, p. 289–386.
90. X. Wang, T.L. Yue, F.C. Barone, R.F. White, R.K. Clark, R.N. Willette, A.C. Sulpizio, N.V. Aiyar, J. Ruffolo-RR, G.Z. Feuerstein, *Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage*, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 92 (1995) 11480–11484.
91. G.Z. Feuerstein, X. Wang, *Use of differential display reverse transcription–polymerase chain reaction for discovery of induced adrenomedullin gene expression in focal stroke*, **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, 75 (1997) 731–734.
92. G.M. Taylor, K. Meeran, D. O’Shea, D.M. Smith, M.A. Ghatei, S.R. Bloom, *Adrenomedullin inhibits feeding in the rat by a mechanism involving calcitonin gene-related peptide receptors*, **Endocrinology**, 137 (1996) 3260–3264.
93. B.S. Schonwetter, E.D. Stolzenberg, M.A. Zasloff, *Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation*, **Science**, 267 (1995) 1645–1648.
94. W.T. Chance, A. Balasubramaniam, F.S. Zhang, S.J. Wimalawansa, J.E. Fischer, *Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin*, **Brain. Res.**, 539 (1991) 352–354.
95. H. Takahashi, T.X. Watanabe, M. Nishimura, T. Nakanishi, M. Sakamoto, M. Yoshimura, Y. Komiyama, M. Masuda, T. Murakami, *Centrally induced vasopressor and sympathetic responses to a novel endogenous peptide, adrenomedullin, in anesthetized rats*, **Am. J. Hypertens.**, 7 (1994) 478–482.
96. T.C. Murphy, W.K. Samson, *The novel vasoactive hormone, adrenomedullin, inhibits water drinking in the rat*, **Endocrinology**, 136 (1995) 2459–2463.
97. W.K. Samson, T.C. Murphy, *Adrenomedullin inhibits salt appetite*, **Endocrinology**, 138 (1997) 613–616.
98. V. Martinez, F. Cuttitta, Y. Tache, *Central action of adrenomedullin to inhibit gastric emptying in rats*, **Endocrinology**, 138 (1997) 3260–3264.

99. T. Shimokubo, J. Sakata, K. Kitamura, T. Eto, K. Kangawa, H. Matsuo, *Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension*, **Life Sci.**, 57:19 (1995) 1771-1779.
100. W.K. Samson, T.C. Murphy, Z.T. Resch, *Central mechanisms for the hypertensive effects of preproadrenomedullin-derived peptides in conscious rats*, **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, 274 (1998) R1505-1509.
101. M. Jougasaki, C.M. Wei, L.L. Aarhus, D.M. Heublein, S.M. Sandberg, J.C. Burnett Jr., *Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide*. **Am. J. Physiol.**, 268 (1995) F657-F663.
102. E.N. Chini, C.C.S. Chini, C. Bolliger, M. Jougasaki, J.P. Grande, J.C. Burnett Jr., T.P. Dousa, *Cytoprotective effects of adrenomedullin in glomerular cell injury: central role of cAMP signaling pathway*, **Kidney. Int.**, 52 (1997) 917-925.
103. K. Sato, Y. Hirata, T. Imai, M. Iwashina, F. Marumo, *Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine*, **Life. Sci.**, 57 (1995) 189-194.
104. M. Jougasaki, J.C. Burnett Jr., *Adrenomedullin as a renal regulator peptide*, **Nephrol. Dial. Transplant.**, 15 (2000) 293-295.
105. C.J. Charles, M.T. Rademaker, A.M. Richards, G.J.S. Cooper, D.H. Coy, M.G. Nicholls, *Hemodynamic, hormonal, and renal effects of intracerebroventricular adrenomedullin in conscious sheep*, **Endocrinology**, 139 (1998) 1746-1751.
106. S.A. Hamid, G.F. Baxter, *ADM: Regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction*, **Pharmacol. Ther.** 105 (2005) 95-112.
107. W.K. Samson, T. Murphy, D.A. Schell, *A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release*, **Endocrinology**, 136 (1995) 2349-2352.
108. T. Yamaguchi, K. Baba, Y. Doi, K. Yano, K. Kitamura, T. Eto, *Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the rat*, **Hypertension**, 28 (1996) 308-314.
109. S. Hague, L. Zhang, M.K. Oehler, S. Manek, I.Z. MacKenzie, R. Bicknell, M.C. Rees, *Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density*, **Clin. Cancer Res.**, 6 (2000) 2808-2814.
110. R. Trollmann, E. Schoof, E. Beinder, D. Wenzel, W. Rascher, J. Dotsch, *Adrenomedullin gene expression in human placental tissue and leukocytes: a potential marker of severe tissue hypoxia in neonates with birth asphyxia*, **Eur. J. Endocrinol.**, 147 (2002) 711-716.

111. T. Minegishi, M. Nakamura, K. Abe, M. Tano, A. Andoh, M. Yoshida, T. Takagi, T. Nishikimi, M. Kojima, K. Kangawa, *Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and pre-eclampsia*, **Mol. Hum. Reprod.**, 5 (1999) 767–770.
112. Y. Zhao, S. Hague, S. Manek, L. Zhang, R. Bicknell, M.C. Rees, *PCR display identifies tamoxifen induction of the novel angiogenic factor adrenomedullin by a non estrogenic mechanism in the human endometrium*, **Oncogene**, 16 (1998) 409–415.
113. R.J. Gratton, M. Gluszynski, D.M. Mazzuca, K. Nygard, V.K.M. Han, *Adrenomedullin messenger ribonucleic acid expression in the placenta of normal and preeclamptic pregnancies*, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 88 (2003) 6048–6055.
114. E. Marinoni, R. Di Iorio, C. Letizia, B. Villaccio, L. Scucchi, E.V. Cosmi, *Immunoreactive adrenomedullin in human fetoplacental tissues*, **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 179 (1998) 784–787.
115. L.M. Montuenga, A. Martinez, M.J. Miller, E.J. Unsworth, F. Cuttitta, *Expression of adrenomedullin and its receptor during embryogenesis suggests autocrine or paracrine modes of action*, **Endocrinology**, 138 (1997) 440–451.
116. S. Yotsumoto, T. Shimada, C.Y. Cui, H. Nakashima, H. Fujiwara, M.S.H. Ko, *Expression of adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the trophoblast giant cells at the embryo implantation site in mouse*, **Dev. Biol.**, 203 (1998) 264–275.
117. R. Di Iorio, E. Marinoni, E.V. Cosmi, *New peptides, hormones and parturition*, **Gynecol. Endocrinol.**, 12 (1998) 429–434.
118. M. Nakayama, K. Takahashi, O. Murakami, K. Shirato, S. Shibahara, *Induction of adrenomedullin by hypoxia and cobalt chloride in human colorectal carcinoma cells*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 243 (1998) 514–517.
119. S. Cormier-Regard, S.V. Nguyen, W.C. Claycomb, *Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes*, **J. Biol. Chem.**, 273 (1998) 17787–17792.
120. E. Marinoni, K. Pacioni, A. Sambuchini, M. Moscarini, C. Letizia, R. DI Iorio, *Regulation by hypoxia of adrenomedullin output and expression in human trophoblast cells*, **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, 154 (2011) 146–150.
121. J. Patel, K. Landers, R.H. Mortimer, K. Richard, *Regulation of hypoxia inducible factors (HIF) in hypoxia and normoxia during placental development*, **Placenta**, 31 (2010) 951–957.
122. H. Schneider, *Oxygenation of the placental-fetal unit in humans*, **Respir. Physiol. Neurobiol.**, 178 (2011) 51–58.

123. Y. Hayashi, H. Ueyama, T. Mashimo, K. Kangawa, N. Minamino, *Circulating mature adrenomedullin is related to blood volume in full-term pregnancy*, **Anesth. Analg.**, 101 (2005) 1816–1820.
124. R. Di Iorio, K. Shibata, Y. Makino, T. Kawarabayashi, *Adrenomedullin in pregnancy*, **Lancet**, 349 (1997) 328.
125. K. Kobayashi, T. Kubota, T. Aso, Y. Hirata, T. Imai, F. Marumo, *Immunoreactive adrenomedullin (AM) concentration in maternal plasma during human pregnancy and AM expression in placenta*, **Eur. J. Endocrinol.**, 142 (2000) 683–687.
126. K. Hoshimoto, M. Hayashi, T. Ohkura, *Mature adrenomedullin concentrations in plasma during pregnancy*, **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, 11 (2002) 126–129.
127. A.A. Senna, M. Zedan, G.E.A. El Salam, A.I. El Mashad, *Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia*, **Medscape J. Med.**, 10 (2008) 29.
128. K.L. Fritz-Six, W.P. Dunworth, M. Li, *Adrenomedullin signaling is necessary for murine lymphatic vascular development*, **J. Clin. Invest.**, 118 (2008) 40–50.
129. K.M. Caron, O. Smithies, *Extreme hydrops fetalis and cardiovascular abnormalities in mice lacking a functional Adrenomedullin gene*, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 98 (2001) 615–619.
130. D.L. Hay, D.M. Smith, *Knockouts and transgenics confirm the importance of adrenomedullin in the vasculature*, **Trends Pharmacol. Sci.**, 22 (2001) 57–59.
131. M. Garayoa, E. Bodegas, F. Cuttitta, L.M. Montuenga, *Adrenomedullin in mammalian embryogenesis*, **Microsc. Res. Technique**, 57 (2002) 40–54.
132. R. Pio, A. Martinez, T.H. Elsasser, F. Cuttitta, *Presence of immunoreactive adrenomedullin in human and bovine milk*, **Peptides**, 21 (2000) 1859–1863.
133. H. Mulder, B. Ahren, S. Karlsson, F. Sundler, *Adrenomedullin: localization in the gastrointestinal tract and effects on insulin secretion*, **Regul. Pept.**, 62 (1996) 107–112.
134. A. Martinez, C. Weaver, J. Lopez, S.J. Bhathena, T.H. Elsasser, M.J. Miller, T.W. Moody, E.J. Unsworth, F. Cuttitta, *Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin*, **Endocrinology**, 137 (1996) 2626–2632.
135. R.P. Allaker, C. Zihni, S. Kapas, *An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora*, **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, 23 (1999) 289–293.
136. D.C. Bunton, M.C. Petrie, C. Hillier, F. Johnston, J.J. McMurray, *The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile?*, **Pharmacol. Ther.**, 103 (2004) 179–201.

137. R.P. Allaker, S. Kapas, *Adrenomedullin and mucosal defence: interaction between host and microorganism*, **Regul. Pept.**, 112 (2003) 147–152.
138. S. Kapas, K. Pahal, A.T. Cruchley, E. Hagi-Pavli, J.P. Hinson, *Expression of adrenomedullin and its receptors in human salivary tissue*, **J. Dent. Res.**, 83 (2004) 333–337.
139. Y. Hirata, C. Mitaka, K. Sato, T. Nagura, Y. Tsunoda, K. Amaha, F. Marumo, *Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis*, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 81 (1996) 1449–1453.
140. K. Nishio, Y. Akai, Y. Murao, N. Doi, S. Ueda, H. Tabuse, S. Miyamoto, K. Dohi, N. Minamino, H. Shoji, K. Kitamura, K. Kangawa, H. Matsuo, *Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock*, **Crit. Care Med.**, 25 (1997) 953–957.
141. P. Wang, *Adrenomedullin in sepsis and septic shock*, **Shock**, 10 (1998) 383–384.
142. S. Hippenstiel, M. Witzernath, B. Schmeck, A. Hocke, M. Krisp, M. Krull, J. Seybold, W. Seeger, W. Rascher, H. Schutte, N. Suttorp, *Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability*, **Circ. Res.**, 91 (2002) 618–625.
143. M. Zhou, I.H. Chaudry, P. Wang, *The small intestine is an important source of adrenomedullin release during polymicrobial sepsis*, **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, 281 (2001) R654–R660.
144. B. Brell, B. Temmesfeld-Wollbruck, I. Altschner, E. Frisch, B. Schmeck, A.C. Hocke, N. Suttorp, S. Hippenstiel, *Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus α -toxin-induced rat ileum microcirculatory damage*, **Crit. Care Med.**, 33 (2005) 819–826.
145. J.C. Marshall, *Neutrophils in the pathogenesis of sepsis*, **Crit. Care Med.**, 33 (2005) 502–505.
146. J.L. McLachlan, A.J. Smith, I.J. Bujalska, P.R. Cooper, *Gene expression profiling of pulpal tissue reveals the molecular complexity of dental caries*, **Biochim. Biophys. Acta**, 1741 (2005) 271–281.
147. D.Q. Chu, M. Choy, P. Foster, T. Cao, S.D. Brain, *A comparative study of the ability of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin(13-52) to modulate microvascular but not thermal hyperalgesia responses* **Br. J. Pharmacol.**, 130 (2000) 1589–1596.
148. Y. Saito, C. Nakagawa, H. Uchida, F. Sasaki, H. Sakakibara, *Adrenomedullin suppresses fMLP-induced upregulation of CD11b of human neutrophils*. **Inflammation**, 25 (2001) 197–201.

149. K. Watanabe, M. Takayasu, A. Noda, M. Hara, T. Takagi, Y. Suzuki, J. Yoshia, *Adrenomedullin reduces ischemic brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats*, **Acta Neurochir. (Wien)**, 143 (2001) 1157–1161.
150. Y. Makino, H. Nakamura, E. Ikeda, K. Ohnuma, K. Yamauchi, Y. Yabe, L. Poellinger, Y. Okada, C. Morimoto, H. Tanaka, *Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells*, **J. Immunol.**, 171 (2003) 6534–6540.
151. M. Yoshida, H. Yoshida, K. Kitaichi, K. Hiramatsu, T. Kimura, Y. Ito, H. Kume, K. Yamaki, R. Suzuki, E. Shibata, T. Hasegawa, K. Takagi, *Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide induce histamine release from rat peritoneal mast cell*, **Regul. Pept.**, 101 (2001) 163–168.
152. A. Martinez, M.J. Miller, E.J. Unsworth, J.M. Siegfried, F. Cuttitta, *Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumors*, **Endocrinology**, 136 (1995) 4099–4105.
153. L.L. Nikitenko, S.B. Fox, S. Kehoe1, M.C.P. Rees, R. Bicknell, *Adrenomedullin and tumour angiogenesis*, **Brit. J. Cancer**, 94 (2006) 1– 7.
154. M.K. Oehler, C. Norbury, S. Hague, M.C. Rees, R. Bicknell, *Adrenomedullin inhibits hypoxic cell death by upregulation of Bcl-2 in endometrial cancer cells: a possible promotion mechanism for tumour growth*, **Oncogene**, 20 (2001) 2937–2945.
155. A. Martinez, M. Vos, L. Guedez, G. Kaur, Z. Chen, M. Garayoa, R. Pio, T. Moody, W.G. Stetler-Stevenson, H.K. Kleinman, F. Cuttitta, *The effects of adrenomedullin overexpression in breast tumor cells*. **J. Natl. Cancer Inst.**, 94:16 (2002) 1226–1237.
156. K. Ehlenz, B. Koch, P. Preuss, B. Simon, I. Koop, R.E. Lang, *High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin*, **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, 105 (1997) 156–162.
157. V.T. Yeung, S.K. Ho, M.G. Nicholls, C.S. Cockram, *Adrenomedullin, a novel vasoactive hormone, binds to mouse astrocytes and stimulates cyclic AMP production*, **J. Neurosci. Res.**, 46 (1996) 330–335.
158. B. Gumusel, J.K. Chang, Q. Hao, A. Hyman, H. Lippman, *Adrenomedullin: an adrenomedullin gene product contracts pulmonary blood vessels*, **Peptides**, 17 (1996) 461–465.
159. T. Iwase, N. Nagaya, T. Fujii, T. Itoh, H. Ishibashi-Ueda, M. Yamagishi, K. Miyatake, T. Matsumoto, S. Kitamura, K. Kangawa, *Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia*, **Circulation**, 111:3 (2005) 356–362.
160. J. Kawai, K. Ando, A. Tojo, T. Shimosawa, K. Takahashi, M.L. Onozato, M. Yamasaki, T. Ogita, T. Nakaoka, T. Fujita, *Endogenous adrenomedullin protects against vascular response to injury in mice*, **Circulation**, 109:9 (2004) 1147–1153.

161. H. Matsui, T. Shimosawa, K. Itakura, X. Guanqun, K. Ando, T. Fujita, *Adrenomedullin can protect against pulmonary vascular remodeling induced by hypoxia*, **Circulation**, 109:18 (2004) 2246–2251.
162. H. Kato, M. Shichiri, F. Marumo, Y. Hirata, *Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells*, **Endocrinology**, 138:6 (1997) 2615–2620.
163. W.J. Rossowski, N.Y. Jiang, D.H. Coy, *Adrenomedullin, amylin, calcitonin gene-related peptide and their fragments are potent inhibitors of gastric acid secretion in rats*, **Eur. J. Pharmacol.**, 336 (1997) 51–63.
164. K. Fukuda, H. Tsukada, M. Oya, M. Onomura, M. Kodama, H. Nakamura, M. Hosokawa, Y. Seino, *Adrenomedullin promotes epithelial restitution of rat and human gastric mucosa in vitro*, **Peptides** 20 (1999) 127–132.
165. L.M. Montuenga, J.M. Mariano, M.A. Prentice, F. Cuttitta, S.B. Jakowlew, *Coordinate expression of transforming growth factor-beta 1 and adrenomedullin in rodent embryogenesis*, **Endocrinology**, 139 (1998) 3946–3957.
166. J. Cornish, K.E. Callon, D.H. Coy, N.Y. Jiang, L.Q. Xiao, G.J.S. Cooper, I.R. Reid, *Adrenomedullin is a potent stimulator of osteoblastic activity in vitro and in vivo*, **Am. J. Physiol.** 36 (1997) E1113–E1120.
167. B.C. Yang, H. Lipton, B. Gumusel, A. Hyman, J.L. Mehta, *Adrenomedullin dilates rat pulmonary artery rings during hypoxia: role of nitric oxide and vasodilator prostaglandins*, **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 28 (1996) 458–462.
168. M. Kohno, T. Hanehira, K. Hirata, T. Kawaguchi, K. Okishio, H. Kano, H. Kanazawa, J. Yoshikawa, *An accelerated increase of plasma adrenomedullin in acute asthma*, **Metabolism**, 45 (1996) 1323–1325.
169. H. Kanazawa, T. Kawaguchi, T. Fujii, S. Shoji, K. Hirata, S. Kudoh, N. Kurihara, J. Yoshikawa, *Potentiation of the bronchoprotective effects of vasoactive intestinal peptide, isoprenaline, and theophylline against histamine challenge in anaesthetised guinea pigs by adrenomedullin*, **Thorax**, 51 (1996) 1199–1202.
170. T. Nishikimi, A. Morimoto, K. Ishikawa, Y. Saito, K. Kangawa, H. Matsuo, K. Kitamura, S. Takishita, H. Matsuoka, *Different secretion patterns of adrenomedullin, brain natriuretic peptide, and atrial natriuretic peptide during exercise in hypertensive and normotensive subjects*, **Clin. Exp. Hypertens.**, 19 (1997) 503–518.
171. K. Zhang, S.H. Phan, *Cytokines and pulmonary fibrosis*, **Biol. Signals**, 5 (1996) 232–239.
172. H. Kamoi, H. Kanazawa, K. Hirata, N. Kurihara, Y. Yano, S. Otani, *Adrenomedullin inhibits the secretion of cytokine-induced neutrophil chemoattractant, a member of the interleukin-8 family, from rat alveolar macrophages*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 211 (1995) 1031–1035.

173. Prevention and management of the global epidemic of obesity, Report of the WHO Consultation on Obesity, Geneva, June, 3–5, (1997).
174. Global strategy on diet physical activity and health, World Health Organization 2008.
175. S. Klein and A. J. Romijn, *Obesity*, Williams Textbook of Endocrinology, 11th Edition, 2008, 1563-1587.
176. İ. Satman, A.M. Şengül, S. Uygur, F. Salman, İ. Baştar, M. Sargın, Y. Tütüncü, K. Karşıdağ, N. Dinççağ, C. Özcan, M.T. Yılmaz, *The TURDEP Group. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*, **Diabetes Care**, 25 (2002) 1551-1556.
177. İ. Satman, F. Alagöl, B. Ömer B, et al, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II (TURDEP-II), www.turkendocrin.org/files/fileD_156.pdf.
178. Y. Orhan, A. Bozbora, *Obezite*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008, 289.
179. P. Deurenberg, M. Yap, *The assessment of obesity. Methods for measuring body fat and global prevalence of obesity*, **Baillière's Clin. Endocrinol. Metab.**, 13 (1999) 1-11.
180. World Health Organisation, Obesity. Preventing and managing the global epidemic, Technical report 894, WHO, Genova, 2000, 256.
181. J.E. Morley, R.N. Baumgartner, R. Roubenoff, J. Mayer, K.S. Nair, *Sarcopenia*, **J. Lab. Clin. Med.**, 137 (2001) 231-243.
182. H.R. Wyatt, *The prevalence of obesity. Practical Guidelines. Office management of obesity*, Ed: Bray GA, Saunders, Philadelphia, 2004, 19-31.
183. D.B. Allison, M. Hero, K.R. Fontaine, D.J. Hoffman, *Body weight, body composition and longevity*, International Textbook of Obesity, Ed: P. Börntorp, John Wiley and Sons, Chichester, 2001, 31-48.
184. J. Hirsch, L.B. Salans, *Obesity. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Ed: Kenneth LB ve ark., JB Lippincott, Philadelphia, 1990, 1039-1046.
185. M. Deheeger, M.F. Rolland-Cachera, A.M. Fontville, *Physical activity and body composition in 10 year old French children. Linkages with nutritional intake*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 21 (1997) 372-379.
186. T.G. Lohman, A. Roche, R. Martorel, *Standardisation of anthropometric measurements*, The Airlie (VA) Consensus Conference, Human Kinetics, Champaign, 1988.

187. K. Van der Kooy, J.C. Seidell, *Techniques for the measurement of visceral fat. A practical guide*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 17 (1993) 187-196.
188. D. Gallagher, M. Visser, D. Sepulveda, R.N. Jr. Pierson, T. Haris, S.B. Heymsfield, *How useful body mass index for comparison of body fatness across age, gender, and ethnic groups?* **Am. J. Epidemiol.**, 143 (1996) 228-239.
189. A.J. Hartz, D.C. Rupley, A.A. Rimm, *The association of girth measurements with disease in 32856 women*, **Am. J. Epidemiol.**, 119 (1984) 71-80.
190. M.C. Pouliot, J.P. Desprès, S. Lemieux, S. Moorjani, C. Bouchard, A. Tremblay, A. Nadeau, P.J. Lupien, *Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*, **Am. J. Cardiol.**, 73 (1994) 460-468.
191. T.S. Han, P. Richmond, A. Avenell, M.E.J. Lean, *Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 21 (1997) 127-134.
192. T.S. Han, J.C. Seidell, J.E.B. Curral, C.E. Morrison, P. Deurenberg, M.E.J. Lean, *The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 21 (1997) 84-89.
193. T.S. Han, E.M. Van Leer, J.C. Seidell, M.E.J. Lean, *Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors. Prevalence study in a random sample*, **Brit. Med. J.**, 311 (1995) 1401-1405.
194. M.E.J. Lean, T.S. Han, C.E. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for indicating need for weight management*, **Brit. Med. J.**, 311 (1995) 158-161.
195. A.J. Hartz, D.C. Rupley, R.D. Kalkhoff, A.A. Rimm, *Relationship of obesity to diabetes. Influence of obesity level and body fat distribution*, **Prev. Med.**, 12 (1983) 351-357.
196. M. Krotkiewski, P. Björntorp, L. Sjöström, U. Smith, *Impact of obesity on metabolism in men and women*, **J. Clin. Invest.**, 72 (1983) 1150-1162.
197. H. Kvist, B. Chowdhury, U. Grangard, U. Tylen, L. Sjöström, *Total and visceral adipose tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women, Predictive equations*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 48 (1988) 1351-1361.
198. B. Larsson, K. Svardsudd, L. Welin, L. Wilhelmsen, P. Björntorp, G. Tibblin, *Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913*, **Brit. Med. J.**, 288 (1984) 1401-1404.

199. R.S. Gibson, *Anthropometric assessment of body composition. Principles of Nutritional Assessment*, Oxford Pres, 1990, 87-208.
200. T.G. Lohman, *Skinfolds and body density and their relation to body fatness. A review*, **Hum. Biol.**, 53 (1981) 181-225.
201. V.V.G.A. Durnin, J. Womersley, *Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness, Measurements on 481 men and women aged from 16-72 years*, **Brit. J. Nutr.**, 2 (1974) 77-97.
202. A.S. Jackson, M.L. Pollock, *Generalized equations for predicting body density of men*, **Brit. J. Nutr.**, 40 (1978) 497-504.
203. A.S. Jackson, M.L. Pollock, A. Ward, *Generalized equations for predicting body density of women*, **Med. Sci. Sports Exerc.**, 12 (1980) 175-182.
204. S.B. Heymsfield, J. Wang, J. Kehayias, S. Heshka, S. Lichtman, R.N. Pierson, *Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 50 (1989) 1282-1289.
205. D.S. Gray, *Diagnosis and prevalence of obesity*, **Med. Clin. North. Am.**, 73 (1989) 1-14.
206. W.B. Siri, *The gross composition of the body. Advances in biological and medical physics*, Vol:4, C.A. Tobias, J.H. Lawrence (Eds.), Academic Pres, New York, 1956, p. 239-280.
207. D.A. Fields, G.R. Hunter, M.I. Goran, *Validation of the BOD POD with hydrostatic weighing. Influence of body clothing*, **Int. J. Obes.**, 24 (2000) 200-205.
208. H.C. Lukaski, P.E. Johnson, W.W. Bolonchuk, G.I. Lykken, *Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 41 (1985) 810-817.
209. R.N. Baumgartner, W.C. Chumlea, A.F. Roche, *Bioelectric impedance phase angle body composition*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 48 (1988) 16-23.
210. G.G.A. Harrison, T.B. Van Itallie, *Estimation of body composition. A new approach based on electromagnetic principles*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 35 (1986) 1176-1179.
211. R. Wellens, W.C. Chumlea, S. Guo, A.F. Roche, N.V. Reo, R.M. Siervogel, *Body composition in white adults by dual energy x-ray absorptiometry, densitometry and total body water*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 59 (1994) 547-555.
212. H.C. Lukaski HC, *Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 46 (1987) 537-556.

213. H.C. Lukaski, P.E. Johnson, *A simple inexpensive method of determining total body water using a tracer dose of D2O and infrared absorpsion of biological fluids*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 41 (1985) 363-360.
214. S.A. Jebb, "Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe", in P.G. Kopelman, M.J. Stock (Eds.), *Klinik Obezite*, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2000, p. 18-49.
215. H. Kvist, L. Sjöström, U. Tylen, *Adipose tissue volume determination in women by computed tomography. Technical considerations*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 10 (1986) 53-57.
216. T.B. Van Itallie, "Body weight, morbidity and longevity", in P. Björntorp, B.N. Brodoff, J.B. Lippincott, *Obesity*, Philadelphia, 1992, p. 361.
217. R. Ersoy, B. Çakır, *Obezite*, **Turkish Medical Journal**, 1 (2007) 107-116.
218. D. Vartsky, K.J. Ellis, S.H. Cohn, *In vivo quantification of body nitrogen by neutron capture prompt gamma-ray analysis*, **J. Nucl. Med.**, 20 (1979) 1158-1165.
219. J. Vague, *La différentiation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité*, **Presse Méd.**, 30 (1947) 339-340.
220. D.B. Allison, M. Heo, K.R. Fontaine, D.J. Hoffman, "Body weight, body composition and longevity", in P. Björntorp (Ed.), *International Textbook of Obesity*, John Wiley and Sons, Chichester, 2001, p. 31-48.
221. P.Z. Zimmet, "The epidemiology of diabetes mellitus and associated disorders", in K.G.M.M. Alberti, L.P. Kral (Eds.), *The Diabetes Annual 6*, Elsevier, Amsterdam, 1991 p. 1-19.
222. N.M. Kaplan, *The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*, **Ann. Intern. Med.**, 149 (1989) 1514-1520.
223. K.Y. Ho, W.S. Evans, M.O. Thorner, *Disorders of prolactin and growth hormone secretion*, **Clin. Endocrinol. Metab.**, 14 (1985) 1-32.
224. S. Rössner, W.J. Bo, E. Hiltbrant, W. Hinson, N. Karstaedt, P. Santago, J.R. Crouse, *Adipose tissue determinations in cadavers. A comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography*, **Int. J. Obes.**, 14 (1990) 893-902.
225. L.J. Aronne, *Classification of obesity and assessment of obesity related health risks*, **Obes. Res.** 10 (2002) 105S-115S.
226. G.A. Bray, *Classification and evaluation of the obesities*, **Med. Clin. North Am.**, 73 (1989) 161-184.
227. H.R. Berthoud, C. Morrison, *The brain ,appetite and obesity*, **Annu. Rev. Psychol.**, (2008) 59:55.

228. G.A. Bray, J. Fisler, D.A. York, *Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models*, **Front Neuroendocrinology**, 11 (1990) 128.
229. A. Uzun, “*Maternal obezitenin prenatal ve postnatal gelişim üzerine etkileri*”, Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Isparta, 2011, 1-3.
230. C. Bouchard, L. Perusse, T. Rice, *The genetics of human obesity. Handbook of obesity*, Newyork, 1998, 157-190.
231. Y.C. Chagnon, L. Perusse, S.J. Weisnagel, T. Rankinen, C. Bouchard, *The human obesity gene map*, **Obesity Research**, 8 (1999) 89-117.
232. C. Maffeis, *Childhood obesity. The genetic environmental interface*, **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, 13 (1999) 31-46.
233. R.B. Allison, M.A. Alpert, S.E. Barlow, S.N. Blair, G.A. Bray, J.D. Brunzell, G.A. Colditz, W.H. Dietz, W.T. Donahoo, A. Drewnowski, T.M. Dwyer, R.H. Eckel, S.L. Edmond, *Genetic influences on obesity. Obesity. Mechanism and Clinical Management*, R.H. Eckel (Ed.), Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2003, p: 31-74.
234. L.A. Campfield, F.J. Smith, *The pathogenesis of obesity*, **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, 13 (1999) 13-30.
235. E. Sencer, *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
236. J. Albu, F.X. Pi-Sunyer, *Obesity and Diabetes. Handbook of Obesity*, G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James (Eds.), Marcel Dekker Inc, New York, 1998, p. 697-707.
237. A.C.J. Ravelli, J.H.P. Van Der Maulen, C. Osmond, D.J.P. Paker, O.P. Bleker, *Obesity in 50 year old men and women after prenatal exposure to the Dutch famine*, **Int. J. Obes.**, 22:3 (1998) 18 (O65).
238. E. Anastasiou, M. Alevizaki, S.J. Grigorakis, G. Philippou, K. Kyprianou, A. Souvatzoglou, *Decreased stature in gestastional diabetes mellitus*, **Diabetologia**, 41 (1998) 997-1001.
239. G.A. Bray, *Nutrient balance and obesity. An approach to control of food intake in humans*, **Med. Clin. North Am.**, 73 (1989) 29-46.
240. A.C. Guyton, J.E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*, Nobel Kitap Evi, İstanbul, 2001, p. 797-800.
241. E. Ravusin, C. Bogardus, *Relationship of genetics, age, and physical fitness to dailiy energy expenditure and fuel utilization*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 49 (1989) 968-975.

242. J. Himms-Hagen, D. Ricquier D, *Brown adipose tissue. Handbook of Obesity*, G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James (Eds.), Marcel Dekker Inc, New York, 1998, p. 415-441.
243. A.M. Prentice, S.A. Jebb, *Obesity in Britain. Gluttony or sloth*, **Brit. Med. J.**, 311 (1995) 437-439.
244. R.T. Jung, P.S. Shetty, W.P.T. James, *Reduced thermogenesis in obesity*, **Nature**, 279 (1979) 322-323.
245. M.D. Marcus, R.R. Wing, D.M. Lamparski, *Binge eating and dietary restraint in obese patients*, **Addict Behav.**, 10 (1985) 163-168.
246. A.J. Stunkard, W.J. Grace, H.G. Wolff, *The night eating syndrome*, **Am. J. Med.** 19 (1955) 78-86.
247. H.R. Lieberman, J.J. Wurtman, B. Chew, *Changes in mood after carbohydrate consumption among obese individuals*, **Am. J. Clin. Nutr.**, 44 (1986) 772-776.
248. R.W. Jeffery, J.L. Forster, A.R. Folsom, R.V. Luepker, D.R. Jacobs Jr., H. Blackburn, *The relationship between social status and body mass index in the Minnesota Heart Health program*, **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 13 (1989) 59-67.
249. M.F. Beal, G.M. Kleinman, R.G. Ojemann, F.H. Hochberg, *Gangliocytoma of third ventricle. Hyperphagia, somnolence and dementia*, **Neurology**, 31 (1981) 1224-1228.
250. T.L. Schwartz, N. Nihalani, S. Virk, S. Jindal, M. Chilton, *Psychiatric medication induced obesity: treatment options*, **Obes. Rev.**, 5 (2004) 233-238.
251. C. Costa, R. Soares, F. Schmitt, *Angiogenesis: now and then*, **APMIS**, 112 (2004) 402-412.
252. M. Zygmunt, F. Herr, K. Munstedt, U. Lang, O.D. Liang, *Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy*, **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, 110 (2003) S10-S18.
253. J. Folkman, *Biologic Therapy of Cancer*, V. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.), J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1991, p. 743-753.
254. J. Folkman, Y. Shing, *Angiogenesis*, **J. Biol. Chem.**, 267 (1992) 10931-10934.
255. N. Ferrara, H.P. Gerber, J. LeCouter, *The biology of VEGF and its receptors*, **Nat. Med.**, 9 (2003) 669-676.
256. M. Zarei, M. Khazaei, M.R. Sharifi, A.A. Pourshanazari, *Coronary angiogenesis during experimental hypertension: it is reversible?*, **JRMS**, 16 (2011) 269-275.

257. F. Amjadi, S.H. Javanmard, H. Zarkesh-Esfahani, M. Khazaei, M. Narimani, *Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production*, **J. Exp. Clin. Cancer Res.**, 30 (2011) 21.
258. M. Khazaei, A.R. Fallahzadeh, M.R. Sharifi, N. Afsharmoghaddam, S.H. Javanmard, E. Salehi, *Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats*, **Clinics (Sao Paulo)**, 66 (2011) 1419-1424.
259. P. Carmeliet, *Angiogenesis in life, disease and medicine*, **Nature**, 438 (2005) 932-936.
260. S. Goel, D.G. Duda, L. Xu, L.L. Munn, Y. Boucher, D. Fukumura, R.K. Jain, *Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases*, **Physiol. Rev.**, 91 (211) 1071–1121.
261. M. Potente, H. Gerhardt, P. Carmeliet, *Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis*, **Cell**, 146 (2011) 873-887.
262. A.S. Chung, N. Ferrara, *Developmental and Pathological Angiogenesis*, **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, 27 (2011) 563–584.
263. W.D. F.J. Figg, *Angiogenesis: an integrative approach from science to medicine*, New York, Springer, 2008.
264. F. Dayan, N.M. Mazure, M.C. Brahimi-Horn, J. Pouyssegur, *A dialogue between the hypoxia-inducible factor and the tumor microenvironment*, **Cancer Microenviron.**, 1 (2008) 53–68.
265. C.W. Pugh, P.J. Ratcliffe, *Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system*, **Nat. Med.**, 9 (2003) 677-684.
266. L.P. Reynolds, D.A. Redmer, *Minireview: angiogenesis in the placenta*, **Biol. Reprod.**, 64 (2001) 1033-1040.
267. D.A. Redmer, L.P. Reynolds, *Angiogenesis in the ovary*, **Rev. Reprod.**, 1 (1996) 182-192.
268. L.P. Reynolds, A.T. Grazul-Bilska, D.A. Redmer, *Angiogenesis in the corpus luteum*, **Endocrine**, 12 (2000) 1-9.
269. L.P. Reynolds, S.D. Killilea, D.A. Redmer, *Angiogenesis in the female reproductive system*, **FASEB J.**, 6 (1992) 886-892.
270. L.P. Reynolds, S.D. Killilea, A.T. Grazul-Bilska, D.A. Redmer, *Mitogenic factors of corpora lutea*, **Progr. Growth Factor Res.**, 5 (1994) 159-175.
271. L.P. Reynolds, D.A. Redmer, *Utero-placental vascular development and placental function*, **J. Anim. Sci.**, 73 (1995) 1839-1851.

272. L.P. Reynolds, D.S. Millaway, J.D. Kirsch, J.E. Infeld, D.A. Redmer, *Growth and in vitro metabolism of placental tissues of cows from day 100 to day 250 of gestation*, **J. Reprod. Fertil.**, 89 (1990) 213–222.
273. S.K. Smith, *Regulation of angiogenesis in the endometrium*, **Trends Endocrinol. Metab.**, 12 (2001) 147–151.
274. D.S. Torry, R.J. Torry, *Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta*, **Am. J. Reprod. Immunol.**, 37 (1997) 21–29.
275. H.S. Phillips, J. Hains, D.W. Leung, N. Ferrara, *Vascular endothelial growth factor is expressed in rat corpus luteum*, **Endocrinology**, 127 (1990) 965–967.
276. M.R. Swift, B.M. Weinstein, *Arterial-venous specification during development*, **Circ. Res.** 104 (2009) 576–588.
277. R.K. Jain, *Molecular regulation of vessel maturation*, **Nat. Med.**, 9 (2003) 685–693.
278. Y. Cao, *Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity*, **J. Clin. Invest.**, 117 (2007) 2362–2368.
279. Y. Cao, *Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases*, **Nat. Rev. Drug Discovery**, 9 (2010) 107–115.
280. P.A. Jansson, *Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes*, **J. Intern. Med.**, 262 (2007) 173–183.
281. E. Brakenhielm, Cao, B. Gao, B. Angelin, B. Cannon, P. Parini, Y. Cao, *Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice*, **Circ. Res.**, 94 (2004) 1579–1588.
282. M.A. Rupnick, D. Panigrahy, C.-Y. Zhang, S.M. Dallabrida, B.B. Lowell, R. Langer, M.J. Folkman, *Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature*, **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, 99 (2002) 10730–10735.
283. M.S. O'Reilly, L. Holmgren, Y. Shing, C. Chen, R.A. Rosenthal, M. Moses, W.S. Lane, Y. Cao, E.H. Sage, J. Folkman, *Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma*, **Cell**, 79 (1994) 315–328.
284. M.S. O'Reilly, T. Boehm, Y. Shing, N. Fukai, G. Vasios, W.S. Lane, E. Flynn, J.R. Birkhead, B.R. Olsen, J. Folkman, *Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth*, **Cell**, 88 (1997) 277–285.
285. Y. Xue, N. Petrovic, R. Cao, O. Larsson, S. Lim S. Chen, H.M. Feldmann, Z. Liang, Z. Zhu, J. Nedergaard, B. Cannon, Y. Cao, *Hypoxia-independent angiogenesis in adipose tissues during cold acclimation*, **Cell Metab.**, 9 (2009) 99–109.

286. B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, *The Molecular Biology of the Cell*, 3rd Ed., Garland, New York, 1994.
287. N. Paweletz, M. Kneirim, *Tumour-related angiogenesis*, **Crit. Rev. Oncol. Haematol.**, 9 (1989) 197–242.
288. I.B. Lobov, P.C. Brooks, R.A. Lang, *Angiopoietin-2 displays vascular endothelial growth factor-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo*, **Proc. Natl Acad. Sci. USA**, 99 (2002) 11205–11210.
289. K.K. Hirschi, P.A. D'Amore, *Pericytes in the microvasculature*, **Cardiovasc. Res.**, 32 (1996) 687–698.
290. M.J. Plank, B.D. Sleeman, *Tumour-induced Angiogenesis: A Review*, **J. Theoretical Med.**, 5 (2003) 137–153.
291. R.C. Sainson, J. Aoto, M.N. Nakatsu, M. Holderfield, E. Conn, E. Koller, C.C.W. Hughes, *Cell-autonomous notch signaling regulates endothelial cell branching and proliferation during vascular tubulogenesis*, **FASEB J.**, 19 (2005) 1027–1029.
292. H. Gerhardt, M. Golding, M. Fruttiger, C. Ruhrberg, A. Lundkvist, A. Abramsson, M. Jeltsch, C. Mitchell, K. Alitalo, D. Shima, C. Betsholtz, *VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia*, **J. Cell Biol.**, 161 (2003) 1163–1177.
293. L. Lamalice, F.L. Boeuf, J. Huot, *Endothelial Cell Migration During Angiogenesis*, **Circ Res.**, 100 (2007) 782–794.
294. O. Cleaver, D.A. Melton, *Endothelial signaling during development*, **Nat. Med.**, 9 (2003) 661–668.
295. P. Baluk, H. Hashizume, D.M. McDonald, *Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer*, **Curr. Opin. Genet. Dev.**, 15 (2005) 102–111.
296. C. Betsholtz, *Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice*, **Cytokine Growth Factor Rev.**, 15 (2004) 215–228.
297. L. Fredriksson, H. Li, U. Eriksson, *The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms*, **Cytokine Growth Factor Rev.**, 15 (2004) 197–204.
298. R.H. Adams, A. Eichmann, *Axon guidance molecules in vascular patterning*, **Cold Spring Harb, Perspect. Biol.**, 2 (2010) a001875.
299. L.K. Phng, H. Gerhardt, *Angiogenesis: a team effort coordinated by notch*, **Dev. Cell**, 16 (2009) 196–208.

300. A. Fantin, J.M. Vieira, G. Gestri, L. Denti, Q. Schwarz, S. Prykhozhij, F. Peri, S.W. Wilson, C. Ruhrberg, *Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction*, **Blood**, 116 (2010) 829–840.
301. S. Nicoli, C. Standley, P. Walker, A. Hurlstone, K.E. Fogarty, N.D. Lawson, *MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and Vegf signalling during angiogenesis*, **Nature**, 464 (2010) 1196–1200.
302. R.H. Adams, K. Alitalo, *Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis*, **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, 8 (2007) 464–478.
303. T. Gridley, *Notch signaling in the vasculature*, **Curr. Top. Dev. Biol.**, 92 (2010) 277–309.
304. H.M. Eilken, R.H. Adams, *Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis*, **Curr. Opin. Cell Biol.**, 22 (2010) 617–625.
305. G. Thurston, I. Noguera-Troise, G.D. Yancopoulos, *The Delta paradox: DLL4 blockade leads to more tumour vessels but less tumour growth*, **Nat. Rev. Cancer**, 7 (2007) 327–331.
306. J.A. Eble, S. Niland, *The extracellular matrix of blood vessels*, **Curr. Pharm. Des.**, 15 (2009) 1385–1400.
307. F. Blasi, P. Carmeliet, *uPAR: a versatile signalling orchestrator*, **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, 3 (2002) 932–943.
308. S. Li, N.F. Huang, S. Hsu, *Mechanotransduction in endothelial cell migration*, **J. Cell Biochem.**, 96 (2005) 1110–1126.
309. S.B. Carter, *Principles of cell motility: the direction of cell movement and cancer invasion*, **Nature**, 208 (1965) 1183–1187.
310. S. Giroux, M. Tremblay, D. Bernard, J.F. Cardin-Girard, S. Aubry, L. Larouche, S. Rousseau, J. Huot, J. Landry, L. Jeannotte, J. Charron, *Embryonic death of Mek1-deficient mice reveals a role for this kinase in angiogenesis in the labyrinthine region of the placenta*, **Curr Biol.**, 9 (1999) 369–372.
311. R.L. Klemke, S. Cai, A.L. Giannini, P.J. Gallagher, P. de Lanerolle, D.A. Cheresh, *Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase*, **J. Cell Biol.**, 137 (1997) 481–492.
312. J. Folkman, *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*, **N. Engl. J. Med.**, 285 (1971) 1182–1186.
313. A. Bonauer, R.A. Boon, S. Dimmeler, *Vascular microRNAs*, **Curr. Drug Targets**, 11 (2010) 943–949.

314. Y. Crawford, N. Ferrara, *VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies*, **Cell Tissue Res.**, 335 (2009) 261–269.
315. G. Bergers, D. Hanahan, *Modes of resistance to anti-angiogenic therapy*, **Nat. Rev. Cancer**, 8 (2008) 592–603.
316. J.M.L. Ebos, R.S. Kerbel, *Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis*, **Nat. Rev. Clin. Oncol.**, 8 (2011) 210–221.
317. M. Papetti, I.M. Herman, *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*, **Am. J. Physiol., Cell Physiol.**, 282 (2002) C947–C970.
318. M. Presta, P. Dell'Era, S. Mitola, et al., *Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis*, **Cytokine Growth Factor Rev.**, 16 (2005) 159–178.
319. N. Ferrara, *VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors*, **Nat. Rev. Cancer**, 2 (2002) 795–803.
320. A. Hoeben, B. Landuyt, M.S. Highley, H. Wildiers, A.T. Van Oosterom, E.A. De Bruijin, *Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis*, **Pharmacol. Rev.**, 56 (2004) 549–580.
321. J.D. Hood, C.J. Meininger, M. Ziche, H.J. Granger, *VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells*, **Am. J. Physiol.**, 274 (1998) H1054–H1058.
322. E. Storkebaum, D. Lambrechts, P. Carmeliet, *VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection*, **Bioessays**, 26 (2004) 943–954.
323. L.B. Jakeman, M. Armanini, H.S. Phillips, N. Ferrara, *Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis*, **Endocrinology**, 133 (1993) 848–859.
324. D. Shweiki, A. Itin, G. Neufeld, H. Gitay-Goren, E. Keshet, *Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis*, **J. Clin. Invest.**, 91 (1993) 2235–2243.
325. P. Carmeliet, V. Ferreira, G. Breier, S. Pollefeyt, L. Kieckens, M. Gertsenstein, M. Fahrig, A. Vandenhoek, K. Harpal, C. Eberhardt, C. Declercq, J. Pawling, L. Moons, D. Collen, W. Risau, A. Nagy, *Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele*, **Nature**, 380 (1996) 435–439.
326. L.F. Brown, K.T. Yeo, B. Berse, T.K. Yeo, D.R. Senger, H.F. Dvorak, L. Water, *Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing*, **J. Exp. Med.**, 176 (1992) 1359–1375.

327. N. Ferrara, *Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis*, **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, 280 (2001) C1358–C1366.
328. G. Silins, S. Grimmond, M. Egerton, N. Hayward, *Analysis of the promoter region of the human VEGF-related factor gene*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 230 (1997) 413–418.
329. A.W. Mould, I.D. Tonks, M.M. Cahill, A.R. Pettit, R. Thomas, N.K. Hayward, G.F. Kay, *Vegfb gene knockout mice display reduced pathology and synovial angiogenesis in both antigen-induced and collagen-induced models of arthritis*, **Arthritis Rheum.**, 48 (2003) 2660–2669.
330. C.J. Robinson, S.E. Stringer, *The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors*, **J. Cell Sci.**, 114 (2001) 853–865.
331. Y. Cao, P. Linden, J. Farnebo, R. Cao, A. Eriksson, V. Kumar, J.-H. Qi, L. Claesson-Welsh, K. Alitalo, *Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo*, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 95 (1998) 14389–14394.
332. M.S. Pepper, S.J. Mandriota, M. Jeltsch, V. Kumar, K. Alitalo, *Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C synergizes with basic fibroblast growth factor and VEGF in the induction of angiogenesis in vitro and alters endothelial cell extracellular proteolytic activity*, **J. Cell. Physiol.**, 177 (1998) 439–452.
333. L. Marconcini, S. Marchio, L. Morbidelli, E. Cartocci, A. Albini, M. Ziche, F. Bussolino, S. Oliviero, *c-fos-induced growth factor/vascular endothelial growth factor D induces angiogenesis in vivo and in vitro*, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 96 (1999) 9671–9676.
334. M. Jeltsch, A. Kaipainen, V. Joukov, X. Meng, M. Lakso, H. Rauvala, M. Swartz, D. Fukumura, R.K. Jain, K. Alitalo, *Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice*, **Science**, 276 (1997) 1423–1425.
335. D.J. Lyttle, K.M. Fraser, S.B. Fleming, A.A. Mercer, A.J. Robinson, *Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus*, **J. Virol.**, 68 (1994) 84–92.
336. S. Ogawa, A. Oku, A. Sawano, S. Yamaguchi, Y. Yazaki, M. Shibuya, *A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain*, **J. Biol. Chem.**, 273 (1998) 31273–31282.
337. M. Meyer, M. Clauss, A. Lepple-Wienhues, J. Waltenberger, H.G. Augustin, M. Ziche, C. Lanz, M. Büttner, H.-J. Rziha, C. Dehio, *A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signalling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases*, **EMBO J.**, 18 (1999) 363–374.

338. E. Tischer, R. Mitchell, T. Hartman, M. Silva, D. Gospodarowicz, J.C. Fiddes, J.A. Abraham, *The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing*, **J. Biol. Chem.**, 266 (1991) 11947–11954.
339. J.H. Distler, A. Hirth, M. Kurowska-Stolarska, R.E. Gay, S. Gay, O. Distler, *Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis*, **Q. J. Nucl. Med.**, 47 (2003) 149–161.
340. K.A. Houck, D.W. Leung, A.M. Rowland, J. Winer, N. Ferrara, *Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms*. **J. Biol. Chem.**, 267 (1992) 26031–26037.
341. D. Duarte, C. Santos-Araújo, A.F. Leite-Moreira, *Hypertension and angiogenesis in the aging kidney: A review*, **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 52 (2011) e93–e102.
342. E. Salehi, F. Amjadi, M. Khazaei, *Angiogenesis in health and disease: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF)*, **J. Isfahan Med. School**, 29 (2011) 1–15.
343. T. Veikkola, M. Karkkainen, L. Claesson-Welsh, K. Alitalo, *Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors*, **Cancer Res.**, 60 (2000) 203–212.
344. N. Ferrara, K. Carver-Moore, H. Chen, M. Dowd, L. Lu, K.S. O’Shea, L. Powell-Braxton, K.J. Hillan, M.W. Moore, *Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene*, **Nature**, 380 (1996) 439–442.
345. B.F. Schrijvers, A. Flyvbjerg, A.S. De Vriese, *The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology*, **Kidney Int.**, 65 (2004) 2003–2017.
346. J. Minami, T. Nishikimi, T. Ishimitsu, Y. Makino, Y. Kawano, S. Takishita, K. Kangawa, H. Matsuoka, *Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension*, **J. Cardiovasc. Pharma.**, 36 (2000) S83–S86.
347. K. Ohinata, A. Inui, A. Asakawa, M. Yoshikawa, *Novel actions of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP)*, **Peptides**, 10 (2001) 1809–1816.
348. K. Shinomiya, K. Ohmori, H. Ohyama, N. Hosomi, T. Takahashi, K. Osaka, M. Kohno, *Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke*, **Peptides**, 22 (2001) 1873–1880.
349. F. Nozomi, T. Yoshimoto, T. Sugiyama, N. Ozawa, R. Sato, M. Shichiri, Y. Hirata, *Concomitant expression of adrenomedullin and its receptor components in rat adipose tissues*, **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, 288 (2005) E56–E62.

350. R. Harmancey, J.M. Senard, A. Pathak, F. Desmoulin, C. Claparols, P. Rouet, F. Smih, *The vasoactive peptide adrenomedullin is secreted by adipocytes and inhibits lipolysis through NO-mediated β -adrenergic agonist oxidation*, **The FASEB J.**, express article 10 (2005) 1096/fj.04-2868fje.
351. K. Takahashi, K. Totsune, M. Sone, K. Kikuchi, O. Murakami, *Effects of adipokines on expression of adrenomedullin and endothelin-1 in cultured vascular endothelial cells*, **Peptides**, 26 (2005) 845–851.
352. I. Knerr, C. Schirl, T. Horbach, A. Stuppy, R. Carbon, W. Rascher and J. Dötsch, *Maturation of the expression of adrenomedullin, endothelin-1 and nitric oxide synthases in adipose tissues from childhood to adulthood*, **Int. J. Obes.**, 29 (2005) 275–280.
353. A. Balat, M. Kılınç, M. B. Cekmen, E. Güler, M. Yürekli, S. Şahinöz, Y. Coşkun, *Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever*, **Clin. Biochem.**, 38 (2005) 526– 530.
354. Y. Li, Y. Zang, K. Furuyama, S. Yokoyama, K. Takeda, S. Shibahara, K. Takahashi. *Identification of adipocyte differentiation-related regulatory element for adrenomedullin gene repression (ADRE-AR) in 3T3-L1 cells*, **Peptides**, 27 (2006) 1405-1414.
355. O. Paulmyer-Lacroix, R. Desbriere, M. Poggi, V. Achard, M-C. Alessi, F. Boudouresque, L'H. Ouafik, V. Vuaroqueaux, M. Labuhn, A. Dutour, M. Grino, *Expression of adrenomedullin in adipose tissue of lean and obese women*, **Eur. J. Endocrinol.**, 155 (2006) 177–185.
356. A.G.G. Go, K.H.M. Chow, I.S.S. Hwang, F. Tang, *Adrenomedullin and its receptor components in adipose tissues: Differences between white and brown fats and the effects of adrenergic stimulation*, **Peptides**, 28 (2007) 920-927.
357. D. Guidolin, G. Albertin, R. Spinazzi, E. Sorato, A. Mascarini, D. Cavallo, M. Antonello, D. Ribatti, *Adrenomedullin stimulates angiogenic response in cultured human vascular endothelial cells: Involvement of the vascular endothelial growth factor receptor 2*, **Peptides**, 29 (2008) 2013-2023.
358. I. Nomura, J. Kato, M. Tokashiki, K. Kitamura, *Increased plasma levels of the mature and intermediate forms of adrenomedullin in obesity*, **Reg. Pept.**, 158 (2009) 127–131.
359. R.M. Martinez-A' lvarez, H. Volkoff, J.A. Munoz-Cueto, M.J. Delgado, *Effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP), adrenomedullin and adrenomedullin-2/intermedin on food intake in goldfish (Carassius auratus)*, **Peptides**, 30 (2009) 803–807.

360. 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 adipose tissue in coronary artery disease*, **Reg. Pept.**, 165 (2010) 210–217.
361. N.S. Lobato, F.P. Filgueira, E.H. Akamine, A.P.C. Davel, L.V. Rossoni, R.C. Tostes, M.H.C. Carvalho, Z.B. Fortes, *Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: Role of NO and prostanoids*, **Nutr. Metab. Cardio. Dis.**, 21 (2011) 808-816.
362. J.J. Evans, K. Chitcholtan, J.M. Dann, P. Guilford, Gavin Harris, L.K. Lewis, J. Nagase, A.A.W. Welkamp, R. Zwerus, P.H. Sykes, *Adrenomedullin interacts with VEGF in endometrial cancer and has varied modulation in tumours of different grades*, **Gyn. Oncol.**, 125 (2012) 214–219.
363. A.A. Owji, D.M. Smith, H.A. Coppock, D.G. Morgan, R. Bhogal, M.A. Ghatei, S.R. Bloom, *An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat*, **Endocrinol.** 136:5 (1995) 2127-2134.
364. A. Asano, K. Kimura, M. Saito, *Cold-induced mRNA expression of angiogenic factors in rat brown adipose tissue*, **J. Vet. Med. Sci.** 61 (1999) 403–409.
365. T. Tokunaga, Y. Oshika, Y. Abe, Y. Ozeki, S. Sadahiro, H. Kijima, T. Tsuchida, H. Yamazaki, Y. Ueyama, N. Tamaoki, M. Nakamura, *Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis and poor prognosis in colon cancer*, **Br. J. Cancer**, 77:6 (1998) 998–1002.
366. J. LeCouter, D.R. Moritz, B. Li, G.L. Phillips, X.H. Liang, H.P. Gerber, K.J. Hillan, N. Ferrara, *Angiogenesis-Independent Endothelial Protection of Liver: Role of VEGFR-1*, **Science** 299:5608 (2003) 890-893.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Ayşe Asiye CULUM

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA 29.04.1977

Adres: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Bilim Dalı

E-Posta: ayseasiye@hotmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Mesleki Deneyim:

GÖREV DÖNEMİ	GÖREV TÜRÜ	KURULUŞ
29.06.2006-31.07.2010	Biyolog	Özel EGM Hayat Hastanesi
15.09.2004-28.06.2006	Biyolog	Özel Malatya Hastanesi
01.10.2001-30.07.2004	Biyolog	Müjde Hastanesi
02.12.2000-30.09.2001	Biyolog	Malatya Patoloji ve Sitoloji Laboratuvarı
15.06.2000-01.11.2000	Biyolog	Sevgi Tıp Merkezi