

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SOĞUK STRESİ VE DİYETE BAĞLI OLARAK BAZI SIÇAN DOKULARINDA
VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE ENDOSTATİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Filiz ÇOBAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

OCAK 2022

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SOĞUK STRESİ VE DİYETE BAĞLI OLARAK BAZI SIÇAN DOKULARINDA
VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE ENDOSTATİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Filiz ÇOBAN
(36183611012)**

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

OCAK 2022



TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgemeyen aynı zamanda engin bilgisini, anlayışını ve alçak gönüllüğünü örnek aldığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ'ye;

Çalışmanın yürütülmesinde proje desteğinden dolayı İnönü Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje no: FYL-2020-2078),

Sonuçların hesaplanması ve istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Abbas GÜNGÖRDÜ'ye

Çalışmalarım boyunca bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Ar. Gör. Dr. Filiz BORAN'a

Tüm hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli anneme, babama ve tüm aileme,

Teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Soğuk Stresi ve Diyete Bağlı Olarak Bazı Sıçan Dokularında Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Endostatin Düzeylerinin 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.

Filiz ÇOBAN



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	iv
ONUR SÖZÜ	v
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Yağ Dokusu	1
1.2. Anjiogenez	1
1.2.1. Anjiyogenik Faktörler ve Anjiyogenezin Düzenlenmesi.....	2
1.2.2. Anjiyogenik Faktörler	3
1.2.2.1. Yağ Dokusu Kaynaklı Anjiyogenez Faktörleri	3
1.3. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD) ve Beyaz Yağ Dokusu (BYD)	6
1.3.1. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD).....	9
1.3.2. Beyaz Yağ Doku (BYD)	11
1.4. Obezite	13
1.4.1. Obezitenin Epidemiyolojisi	15
1.4.1.1. Türkiye’de Obezite Prevalansı	15
1.4.1.2. Dünyada Obezite Prevalansı	16
1.4.2. Obezitenin Etiyoloji ve Patofizyolojisi	18
1.4.3. Obezite ve Karaciğer.....	20
1.4.4. Obezite ve Akciğer.....	21
1.4.5. Obezitenin Akciğer Hacimleri ve Ekspiratuar Akımlar Üzerindeki Etkisi.....	22

1.5. Propolis	23
1.5.1. Propolisin Kullanım Alanları	25
1.5.1.1. Kozmetik Sanayisinde Kullanımı	25
1.5.1.2. İlaç Sanayinde Kullanımı	26
1.5.1.3. Gıda Sanayinde Kullanımı	26
1.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	27
1.6.1. VEGF'in Sentezi	27
1.6.2. VEGF-A	29
1.6.3. VEGF-B	29
1.6.4. VEGF-C	30
1.6.5. VEGF-D	30
1.6.6. VEGF-E	30
1.6.7. VEGF-F.....	30
1.6.8. PlGF	31
1.7. Endostatin	31
2. KAYNAK ÖZETLERİ	34
3. MATERYAL VE METOT	37
3.1. Materyal	37
3.1.1. Normal Beslenme.....	37
3.1.2. Obezite Oluşturulması	38
3.1.3. Propolis Uygulaması	39
3.1.4. Soğuk Stresi Uygulaması	40
3.2. Dokuların Alınması	40
3.2.1. Karaciğer, Akciğer, Kalp, Kahverengi ve Beyaz Yağ Dokularının Toplanması ve Homojenizasyon İşlemi	41
3.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ölçümü.....	41

3.4. İstatiksel Yöntem	41
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6. KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	79



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Anjiogeneizde rol oynayan anjiyogenik ve anti-antianjiyogenik faktörler	6
Tablo 1.2. Endostatinin bağlandığı reseptörlerin ve sonraki etkilerinin bir özeti.....	33
Tablo 3.1. Standart Sıçan Yem İçeriği.....	38
Tablo 3.2. Obez Sıçan Yem İçeriği.....	39
Tablo 4.1. Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	42
Tablo 4.2. Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	44
Tablo 4.3. Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	45
Tablo 4.4. Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	46
Tablo 4.5. Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	47
Tablo 4.6. Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.....	48
Tablo 4.7. Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.....	49
Tablo 4.8. Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endostatin (ES) düzeyleri.	50
Tablo 4.9. Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endostatin (ES) düzeyleri.	50
Tablo 4.10. Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Anjiyogenezdeki süreçler	2
Şekil 1.2: Yağ dokusu anjiyogenezinin çoklu faktörlerle düzenlenmesi	4
Şekil 1.3: Yağ anjiyogenezinin düzenlenmesinde leptinin rolü	5
Şekil 1.4: Enflamasyon ve metabolik hastalıkta adipokinler	7
Şekil 1.5: Kahverengi yağ adipositlerinin oluşum mekanizması	10
Şekil 1.6: Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümünü gerçekleştiren faktörler	11
Şekil 1.7: Beyaz ve bej adipositlerin oluşum mekanizması	12
Şekil 1.8: A. Obez olmayan akciğerlerde istirahat akciğer hacimleri.....	22
B. Obez akciğerlerde çevredeki yağ dokusundan kaynaklanan kısıtlama nedeniyle azalmış istirahat akciğer hacimleri	22
Şekil 1.9: Obezite akciğer hacimlerinde, özellikle ekspiratuar rezerv hacminde (ERV) ve FRC'de değişikliklere yol açarak hızlı, sık bir kapanış hacmine yakın meydana gelen solunum modeli	23
Şekil 1.10: VEGF aracılığı ile gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçler	27
Şekil 1.11: VEGF salgılanmasını tetikleyen faktörler	28
Şekil 1.12: Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi üyelerinin VEGF-1,-2,-3 reseptörleri (VEGFR) ve nöropilinler (NP-1,2) ile etkileşimleri	31
Şekil 1.13: Endostatinin anjiyogenez hücre göçünü baskıladığı sinyal yolu	32
Şekil 3.1. Standart sıçan yemi	38
Şekil 3.2: Gavaj yolu ile propolis verilmesi.....	40
Şekil 4.1: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	43
Şekil 4.2: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	44
Şekil 4.3: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	45

Şekil 4.4: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	46
Şekil 4.5: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.	47
Şekil 4.6: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.	48
Şekil 4.7: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.	49
Şekil 4.8: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.	50
Şekil 4.9: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.	51
Şekil 4.10: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.	52

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

aFGF	: Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü
AHR	: Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı
bFGF	: Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
BHR	: Bronşial Hipereaktivite
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DC42	: Hücre Bölünmesi GTP Bağlı Protein 42
EGF	: Endotelyal Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktör
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ERK	: Ekstraselüler Regüle Edilen Kinaz
ERV	: Ekspiratuar Rezerv Hacmini
FGF-2	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF-7	: Keratinosit Büyüme Faktörü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasiteyi
FTO	: Alfa-Ketoglutarat Bağımlı Dioksijenaz
GCSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HGF	: Hapotasit Büyüme Faktörü
HIF	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL- 8	: İnterlökin-8
IL-1b	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
MEK	: Mitojen ve Ekstraselüler Kinaz

MMP	: Matriks Metaloproteinazların
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptit Y
p38MAPK	: p38 Mitojenle Aktiflenen Protein Kinaz
PA	: Plazminojen Aktivatör
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör
PDGF-BB	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-BB
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGF	: Plasental Büyüme Faktör
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PKB	: Protein Kinaz B
PKC	: Protein Kinaz C
PI3K	: Fosfoinozitol-3- Kinaz
PLC-gama	: Fosfolipaz C-Gama
PPARγ	: Peroksizom Proliferatör ile Aktifleştirilen Reseptör
RV	: Rezidüel Hacim
SREBP-1c	: Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein-1c
SVF	: Stromal Vasküler Fraksiyon
TF	: Doku Faktörü
TGF- β	: Tümör Büyüme Faktörü Beta
TGF- β1	: Transforming Büyüme Faktörü- β 1
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktör- α
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktör- β
TNF-α	: Tümör Nekrosis Faktör- α
UCP1	: Eşleşmeme Proteini 1

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
VEGFR	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü
VEGFR-1	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü-1
VEGFR-2	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü-2



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SOĞUK STRESİ VE DİYETE BAĞLI OLARAK BAZI SIÇAN DOKULARINDA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE ENDOSTATİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

FİLİZ ÇOBAN

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

80+xii sayfa

2022

Danışman: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Çağımızın hastalığı olan obezite, vücutta fazla miktarda yağ dokusu olması ile ortaya çıkan bir durumdur. Obezite sadece basitçe kilo artışı ile ilgili endişeli bir durum değildir. Kalp hastalığı, diyabet, yüksek tansiyon ve bazı kanserler gibi diğer hastalık ve sağlık sorunları riskini artıran tıbbi bir sorundur. Bu tezde soğuk stresi, yüksek yağlı diyet ve propolisin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endostatin düzeylerine etkisi araştırıldı. Yapılan çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde üretilen 3 aylık 36 adet Wistar dişi sıçan kullanıldı. Çalışmada her grupta altı sıçan olmak üzere altı gruba ayrıldı. Propolis uygulaması, suda çözünmüş propolis iki hafta boyunca her gün 2 mL gavaj yoluyla sıçanlara verildi. Sıçan ağırlıklarında %20 artış olduğunda ötenazi yapılarak kalp, karaciğer, akciğer, kahverengi ve beyaz yağ dokuları alındı. Dokular homojenize edildikten sonra enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle endostatin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri ölçüldü.

Çalışmada kahverengi yağ dokusunda VEGF düzeyi artarken endostatin düzeyleri azalmıştır. Kalp ve beyaz yağ dokusunda endostatin düzeylerinde artarken akciğer ve karaciğer dokusunda azalma saptanmıştır. VEGF düzeyleri ise kalp dokusu hariç diğer dokularda artış gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: VEGF, obezite, endostatin, propolis

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ENDOSTATIN LEVELS IN SOME RAT TISSUE DUE TO COLD STRESS AND DIET FİLİZ ÇOBAN

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Biology

80+xii pages

2022

Supervisor: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

Obesity, which is a disease of our age, is a condition that occurs when there is an excess of adipose tissue in the body. Obesity is not simply a concern about weight gain. Heart disease is a medical condition that increases the risk of other diseases and health problems, such as diabetes, high blood pressure, and certain cancers. In this thesis, the effects of cold stress, high-fat diet and propolis on vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin levels were investigated. In the study, 36 3-month old Wistar female rats produced in İnönü University Experimental Animal Production and Research Center were used. In the study, six rats in each group were divided into six groups. Propolis administration, 2 mL of propolis dissolved in water was given to rats by gavage every day for two weeks. When the rat weights increased by 20%, euthanasia was performed and heart, liver, lung, brown and white adipose tissues were removed. After the tissues were homogenized, endostatin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

In the study, while VEGF level increased in brown adipose tissue, endostatin levels decreased. Endostatin levels were increased in heart and white adipose tissue, while decreased in lung and liver tissue. VEGF levels were found to increase in other tissues except heart tissue.

Key Words: VEGF, Obesity, Endostatin, Propolis

1. GİRİŞ

1.1. Yağ Dokusu

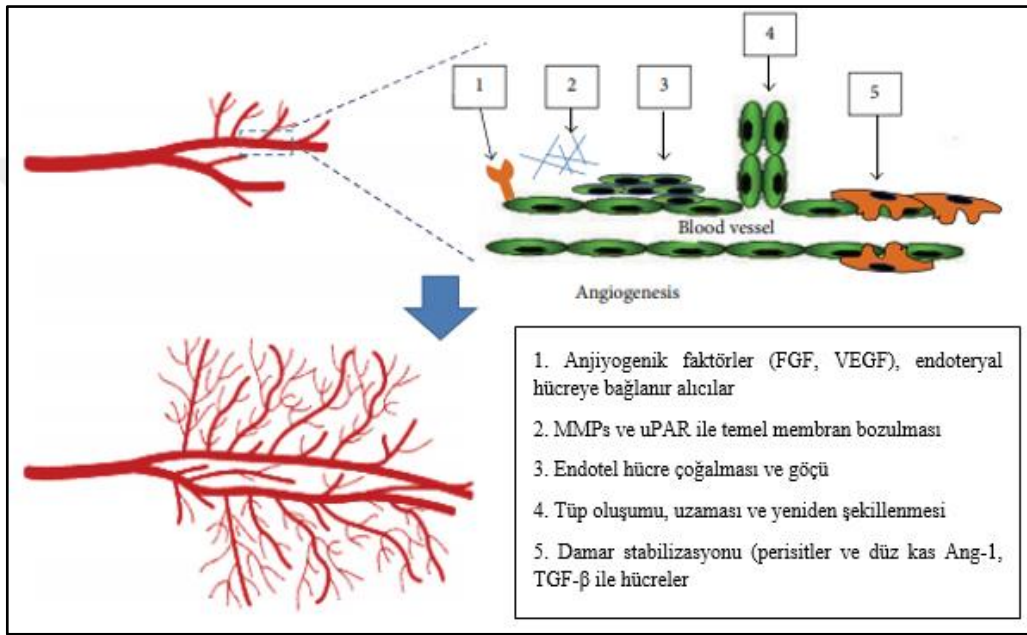
Yağ dokusu önemli bir metabolik organdır ve enerji homeostazında anahtar rol oynar. Hücre morfolojisi ve doku fonksiyonuna bağlı olarak, memelilerde beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tip yağ dokusu vardır. Bu yağ dokularının fizyolojik rolleri farklıdır: Beyaz yağ dokusu, fazla enerjiyi trigliseritler şeklinde depolamak için oldukça uyarlanmıştır, Kahverengi yağ dokusu ise enerjiyi, glikoz ve yağ asitlerini ortaya çıkan proton-hareket kuvvetine dönüştürerek ısı üretmek için yayar. Kahverengi yağ dokusu termojenezi, özellikle kahverengi yağ mitokondrilerinde ifade edilen ve kahverengi yağ dokusunun benzersiz metabolik işlevinden sorumlu olan ayrılmayan protein 1'e (UCP1) bağlıdır. UCP1'in proton gradyanını iç mitokondriyal membran boyunca dağıttığı, böylece elektron transfer sistemini adenosin trifosfat sentezinden ayırdığı ve bu da enerjinin ısı olarak dağılmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kahverengi yağ dokusu, soğuk bir ortama uyum için enerji harcamasının düzenlenmesi için çok önemli bir dokudur [1].

1.2. Anjiyogenez

Adipoz doku oldukça damarlıdır ve her bir adiposit, geniş bir kılcal ağ ile beslenir [2-4]. Yağ dokusu büyümesi anjiyogeneze bağımlıdır ve anjiyogenez inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir. Anjiyogenez inhibitörleriyle yapılan tedavi, kilo kaybı ve yağ dokusu kaybına yol açar, yağ dokusu kütlesi anjiyogenez inhibitörlerine duyarlıdır ve damarlanması düzenlenebilir [5-7]. Mevcut kan damarlarından yeni kılcal damarların oluşması olarak bilinen anjiyogenez, yeni damarlaşmaya yol açan bir dizi hücrel olay içeren karmaşık ve çok aşamalı bir süreçtir [8, 9]. Anjiyogenez, sadece fetal gelişim sırasında değil, aynı zamanda ameliyat veya travma sonrası doku onarımında insan vücudundaki çeşitli fizyolojik süreçlerde merkezi bir rol oynar. Anjiyogenez, yara iyileşmesi, adet döngüsü, kanser ve çeşitli iskemik ve inflamatuvar hastalıkların ayırt edici özelliği olarak değerlendirilmektedir [10, 11]. Tümör büyümesinin yeni kan damarları ile ilişkili olduğunun farkına varılması, anjiyogeneze aracılık eden biyokimyasal faktörlerin araştırılmasına, patolojik süreçler hakkındaki bilgilerin genişletilmesine ve hastalıkların tanı ve tedavisi için yeni olanaklar sağlamıştır [12].

Anjiyogenezin temel süreci basitçe, çoklu aşamalar olarak tarif edilebilir. Birincisi, anjiyogenez uyaranlarının, yeni oluşan kılcal damarlar uzadıkça artan endotelial hücre

geçirgenliğine ve hücrelerin artması ya da bölünerek çoğalmasına neden olmaktadır [13]. İkincisi, bazal membran bileşenlerinin proteoliz ile yıkılmasıdır ve bu durum endotelial hücrelerin komşu dokunun stromasına invazyonunu teşvik eder, burada plazminojen aktivatör (PA) sistemi ve matriks metaloproteinazların (MMP) ortak aktivitesi gereklidir [14]. Üçüncüsü, yeni oluşan kılcal damarlar çok hücreli bir yapı oluşturduğundan göç eden endotelial hücreler lümen oluşumunu tetikler, daha sonra yeni bir kılcal kanal oluşturulur. Son olarak, kılcal membran, yapışkan birleşme yeri ve endotelial hücreler meydana gelir (Şekil 1.1) [12].



Şekil 1.1: Anjiyogenezdeki süreçler [12]

Bu karmaşık anjiyogenez basamaklarına birkaç faktör daha katılır. Bu faktörler, anjiyogenezi düzenleme stratejilerinde yaygın hedefler olarak kullanılır. Anjiyogenezin patolojik bozulmasına ya vasküler yetmezlik (miyokardiyal veya kritik ekstremite iskemisi) veya aşırı vasküler büyüme (hemanjiyomlar, tümörler ve retinopatiler) neden olabilir. Böylece terapötik faydalar, anjiyogenez manipüle edilerek gerçekleştirilebilir [12].

1.2.1. Anjiyogenik Faktörler ve Anjiyogenezin Düzenlenmesi

Son yıllarda, çok sayıda çalışma, anjiyogenez uyarıcılarının tanımlanmasına odaklanmış ve bu da çeşitli anjiyogenik faktörlerin tanımlanmasına yol açmıştır.

Anjiyogenik faktörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

(1) Endotelial hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilişkili asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (aFGF ve bFGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleridir [15, 16].

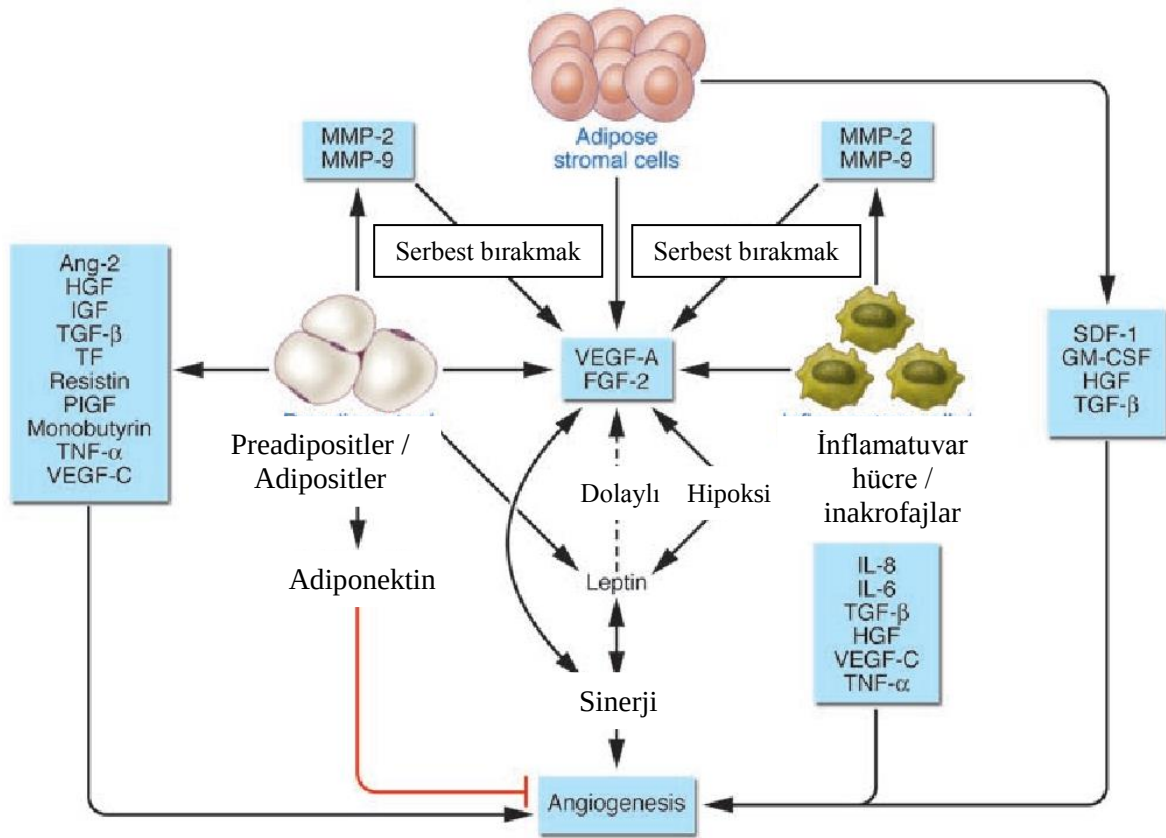
(2) Tümör Büyüme faktörünü (TGF- β), anjiyogenez ve birkaç düşük molekül ağırlıklı maddeyi dönüştürmek gibi hücrelerin artması ya da bölünerek çoğalmasını inhibe eden ve endotelial hücrelerin farklılaşmasını arttıran inhibe edici faktörler [17, 18].

(3) Hücre dışı matrise bağlı anjiyogenezin düzenlenmesine katkıda bulunabilen anjiyostatin, trombospondin ve endostatini içeren proteoliz ile salınan sitokinlerdir [15, 16]. Ayrıca, bFGF, tümör nekroz faktörü (TNF) ve VEGF salgılayan bir dizi mikrofajın, tümör anjiyogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenez, indükleyiciler ve inhibitörler arasında bir denge ile yönetilir [19]. Ayrıca, hücre dışı matristeki güçlü mitojenlerin ayrılması, hücrelerin büyüme faktörlerine duyarlılığını azaltan endotelial hücre şeklindeki değişiklikler ve bazı endotelial integrinler yoluyla perisitler tarafından düzenlenen veya sınırlanan endotelial hücrelerin artması ya da bölünerek çoğalması ile de düzenlenebilir [12].

1.2.2. Anjiyogenik Faktörler

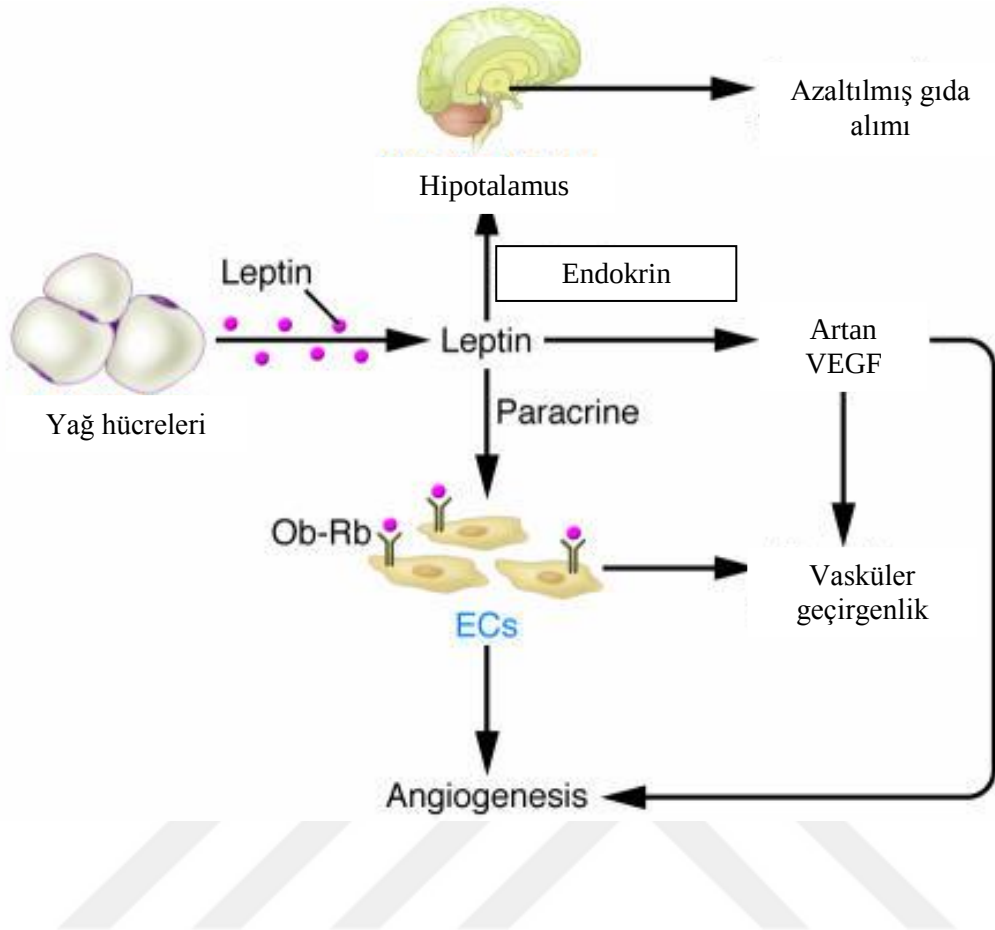
1.2.2.1. Yağ Dokusu Kaynaklı Anjiyogenez Faktörleri

Büyüyen yağ dokusu, adipositler, yağ stromal hücreleri, endotel hücreleri ve enflamatuar hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini içerir [20]. Heterojen hücre popülasyonlarının çeşitliliği, damar büyümesini ayrı ayrı veya birlikte düzenleyen çoklu büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin ifadesini belirler, ancak bu faktörler arasındaki fonksiyonel etkileşim hakkında çok az şey bilinmektedir [21]. Büyüyen adipositler, leptin, VEGF, FGF-2, HGF, IGF, TNF- α , TGF- β , plasental büyüme faktörü (PlGF), VEGF-C, resistin, doku faktörü (TF), nöropeptit Y (NPY), heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörleri içerirler [22-24]. Preadipositler ve adipositler, yağ dokusunda anjiyogenezi uyaran, monobutirin gibi protein olmayan küçük lipid molekülleri de üretir [25, 26]. Yağ dokusunun anjiyogenezinin çoklu faktörlerle düzenlenmesi Şekil 1.2' de görülmektedir [27].



Şekil 1.2: Yağ dokusu anjiyogenezinin çoklu faktörlerle düzenlenmesi [27].

Preadipositler ve adipositler, adipoz stromal hücreler ve enflamatuvar hücreler dahil olmak üzere adipoz dokudaki hücre popülasyonlarının çeşitliliği, adipoz anjiyogenezi düzenleyen çoklu anjiyogenez faktörlerin ve inhibitörlerin üretimine katkıda bulunur. Farklı faktörler arasındaki etkileşim anjiyogenez sinerjizme neden olabilir. Örneğin, leptin ve VEGF-A veya FGF-2, anjiyogenezi sinerjik olarak uyarabilir. Doku hipoksisi, VEGF ve leptinin ekspresyon seviyelerini daha da düzenleyebilir. MMP'ler, matrise bağlı VEGF'nin salınmasıyla anjiyogenik faktörlerin biyoyararlanımını artırabilir [27]. Leptin, gıda alımını ve enerji homeostazını düzenleyen adiposit kaynaklı bir hormondur. Leptin fonksiyon bozukluğu ciddi obezite, diyabet ve infertiliteye yol açar [28]. Leptinin fizyolojik dolaylı anjiyogenez faktör veya diğer bilinen anjiyogenez faktörler için bir modülatördür. Hipoksiya, adipoz dokuda, VEGF ve leptin ekspresyon seviyelerinin oranları değiştirilmiş olabilir [29, 30]. Bu nedenle hipoksi, muhtemelen çeşitli anjiyogenik faktörlerin ifade seviyelerini farklı şekilde düzenleyerek damar büyümesi ve yeniden modelleme arasındaki dengeyi kontrol etmede kritik bir rol oynar. Yağ anjiyogenezinin düzenlenmesinde leptinin rolü Şekil 1.3'te yer almaktadır [27].



Şekil 1.3: Yağ anjiyogenezinin düzenlenmesinde leptinin rolü [27].

VEGF, sağlıklı ve patolojik dokuların çoğunun büyümesinde veya gelişmesinde merkezi bir rol oynar. Vücutta incelenen tüm yağ dokuları arasında omentum, en yüksek VEGF seviyesini ifade eder [31]. Lokalizasyon çalışmaları adipositlerin, omental vaskülatür için anjiyogenez ve vasküler sağkalım faktörü olarak işlev görebilen VEGF'nin birincil kaynağı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yağ-infiltrate enflamatuar hücreler ve adipoz stromal hücreler de VEGF üretimine önemli ölçüde katkıda bulunur [20, 32, 33]. Farelerde PlGF (plasental büyüme faktörü) fonksiyonunun inaktivasyonu, diğer VEGF üyelerinin de vasküler sistem yoluyla adipogenez modüle ettiğini düşündüren kusurlu anjiyogenez nedeniyle adipoz doku gelişiminin bozulmasına neden olur [34]. Sıçan BYD'sunda gen ekspresyon profili analizi, durgun yağ dokularına karşı büyüyen leptin, adiponektin ve resistin içeren adipokinlerin farklı bir yol gösterir [22]. Spesifik bir adipokin olan resistin, endotelial hücre çoğalmasını, yer değiştirmesini ve tüp oluşumunu doğrudan destekleyen yeni bir anjiyogenez faktörüdür [22]. IGF-1 ve TNF- α adipoz dokuların genişlemesinde artan diğer iki anjiyogenik faktördür [35]. IGF-1, birçok hücre tipi için bir hayatta kalma faktörüdür ve yağ dokusunda vasküler bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynar [36].

Doğrudan anjiyogenez aktivitesine ek olarak, TNF- α , inflamasyon, anjiyogenez ve adipogenez arasında bağlantı kuran güçlü bir enflamatuvar sitokindir [37]. IL-8, muhtemelen anjiyogenezin uyarılması yoluyla in vivo adipositler için bir hayatta kalma faktörü olur [38]. Bu nedenle, büyüyen yağ dokularındaki enflamatuvar hücreler, adipogenez ve anjiyogenezin eş zamanlı olaylarını birleştirmek için koordinatörlerdir (Tablo 1.1) [27].

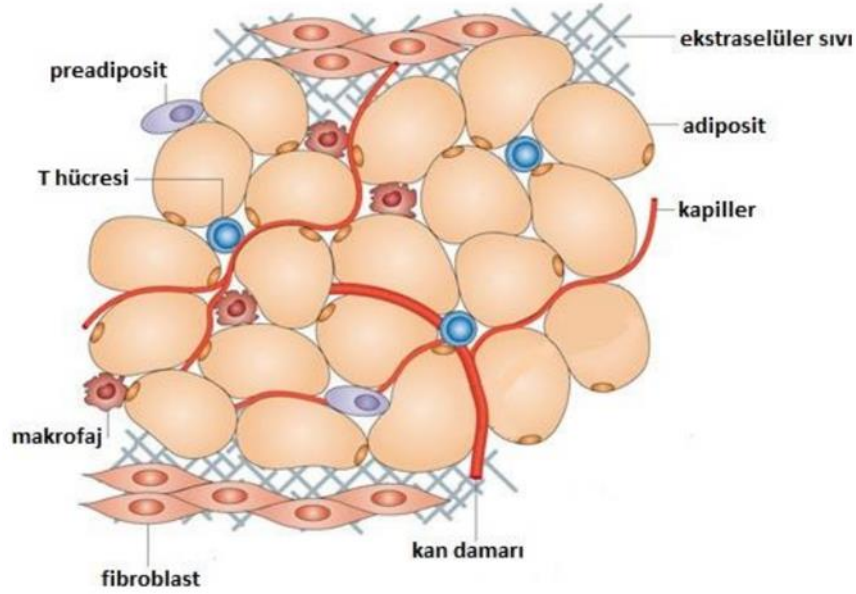
Tablo 1.1: Anjiyogenezde rol oynayan anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler

Anjiyogenez indükleyicileri [39, 40]	Anjiyogenez inhibitörleri [41, 42]
VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktör)	Trombospondin- 1
PGF (Plasental büyüme faktör)	Endostatin
FGF (Asidik, bazik fibroblast büyüme faktör)	Vazostatin
TGF- α (Transforme edici büyüme faktör- α)	Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü
TGF- β (Transforme edici büyüme faktör- β)	Trombosit faktör-4 fragmanı
EGF (Epidermal büyüme faktör)	Prolaktin derivesi
HGF (Hepatosit büyüme faktör)	Resistin
TNF- α (Tümör nekroz faktör- α)	İnterferon- α - β
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktör)	Anjiopoetin-2
GCSF (Granülosit koloni uyaran faktör)	Antitrombin-3 fragmanı
IL- 8 (İnterlökin-8)	İnterferon ile indüklenebilen protein- 10
Anjiogenin	
Proliferin	

1.3. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD) ve Beyaz Yağ Dokusu (BYD)

Yağ dokusu, farklı morfolojilerine, renklerine, metabolik işlevlerine, biyokimyasal özelliklerine ve gen ekspresyon modellerine göre BYD ve KYD olmak üzere iki türe sınıflandırılmıştır. BYD genel olarak normal yetişkin insanların vücut ağırlığının %20'sini oluşturur ve organizmadaki daha büyük enerji deposudur, oysa KYD depolanan enerji tüketimi yoluyla ısı üreterek vücut sıcaklığının düzenlenmesine katılır ve böylece vücut termojenezinde önemli bir rol oynar [43]. Obezitenin olumsuz sağlık sonuçlarının, şu anda obez popülasyonun önemli bir bölümünde meydana gelen beyaz yağ dokudaki inflamatuvar tepkilerin sonucudur [44]. İnflamatuvar reaksiyonun gelişiminde rol oynayan faktörlerden birisi hipoksiyadır [45]. Yağ dokularında vaskülarizasyon sorunu morbid obezitede önemlidir [5, 6]. Beyaz yağ dokusu obezite de hastalık ile ilişkiliyken, kahverengi yağ dokusu aktivitesi obez fenotipine karşı koyabilen termojenik bir organdır [46]. KYD'nun yüksek termojenik aktivitesi, ısı oluşturmak vermek için özellikle substratların yüksek oranda kan perfüzyonunu gerektirir. Bu işlevsel gereksinim ışığında, KYD olağanüstü

derecede yüksek yoğunluklu damar ağları içerir [47]. Şekil 1.4'te enflamasyon ve metabolik hastalıkta adipokinler yer almaktadır [48].



Şekil 1.4: Enflamasyon ve metabolik hastalıkta adipokinler [48]

Hem BYD hem de KYD, damar sisteminde yeni damar oluşumu, damarların korunmasını indükleyen çeşitli proanjiyogenik faktörler, adipokinler ve sitokinler üretir [27]. Tüm bilinen anjiyogenik faktörler arasında VEGF hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında vaskülojenez, anjiyogenez, yeniden şekillenme ve damar kaçığının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar [49-51]. VEGF iki tirozin kinaz reseptörüne (VEGFR-1 ve VEGFR-2) bağlanır. VEGFR-2, endotel hücre soyları için spesifik bir reseptör olarak çoğu vasküler aktiviteye aracılık eder [52-54]. Hipoksi sırasında, VEGF'nin ekspresyon seviyeleri hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) tetiklemeli transkripsiyon ile düzenlenir [55-57]. Buna bağlı olarak, hipoksi anjiyogenez inhibitörü olan trombospodin ekspresyonunu anlamlı hale getirir [58].

BYD'nun genişleme kapasitesinin, periferik organlarda (özellikle karaciğer ve iskelet kası) lipotoksiste ve metabolik bozuklukları önleyen bir mekanizma vardır. Hipertrofik BYD, kronik düşük dereceli inflamasyona ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilecek yüksek miktarda adipositokinler (özellikle adiponektin, leptin, TNF-a ve IL-6) üretir [59-61]. Tersine, KYD ise ayrışma proteini 1 (UCP1) eksprese

eden çok sayıda mitokondri nedeniyle yağ asidi oksidasyonu ve termogenezi konusunda çok önemli rol oynar. UCP1, mitokondriyal solunum zincirinin ürettiği proton elektrokimyasal gradyanının dağılmasına izin verir ve enerji olarak ısı dağılımını düzenler [61-63]. Son zamanlarda, beyaz veya kahverengi adipositlerden farklı gen ekspresyon modelleri gösteren yeni bir tür kahverengi benzeri adiposit keşfedilmiştir. BYD, özellikle inguinal BYD içinde bulunan bu yeni kahverengi benzeri hücrelere bej veya brite (indüklenabilir kahverengi adipositler) adı verilmiştir. UCP1'in sadece KYD'da ifade edildiği düşünülüyordu; ancak, BYD'deki ifadesi birçok yeni çalışmada doğrulanmıştır. Bu BYD UCP1 eksprese eden adipositler "bej" adipositler olarak adlandırılmıştır [61, 64, 65].

Dokuların nispi miktarı yaşa, zorluğa, çevresel ve metabolik koşullara göre değişir. BYD'da KYD benzeri özelliklerin teşvik edilmesi, obezite yükünü ve metabolik komplikasyonlarını azaltmayı amaçlayan yeni ve güvenli terapötik stratejilerin geliştirilmesi için yeni fırsatlar sağlar. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, doğal gıdalardan elde edilen flavonoidlerin, lipid Emilimi, enerji alımı ve harcaması, lipoliz, lipogenez ve preadipositlerin farklılaşması ve çoğalması dâhil olmak üzere metabolik yolları düzenleyerek obeziteyi ve ilişkili hastalıkları modüle etmede potansiyel ajanlar olarak hareket eder [66, 67].

Beyaz yağ dokusunun gelişimi, gıda yoksunluğu dönemlerinde enerji depolarını korumak için fizyolojik bir adaptasyon sağlamıştır. BYD, açlık zamanlarında hayatta kalma avantajı sağlarken, fazla BYD şu anda mevcut beslenme açısından zengin ortamda obezite ile ilgili sağlık sorunlarıyla bağlantılıdır. Günümüzde, yağ dokusunun sadece trigliserid formunda bir enerji deposu olduğu değil, aynı zamanda ısı kaybını önleyen ve organizmaya fiziksel bir koruma sağlayan bir yalıtkan görevi görür. Ayrıca, son yirmi yılda yağ dokusu, enzimleri, hormonları, büyüme faktörlerini, sitokinleri ve tamamlayıcı faktörleri salgıladığı için endokrin organ olarak da sınıflandırıldı. Adipokinler olarak adlandırılan zar proteinleri BYD'da, organizma boyunca dağıtılır ve iki temsili anatomik depodan oluşur: subkutan BYD (sBYD) ve viseral BYD (vBYD). sBYD vücuttaki toplam yağ dokusunun %80'ini temsil eder ve karın boşluğunun içinde ve cildin altında bulunur ve iskelet kasları arasında dağılmıştır. vBYD periton içinde bulunur ve iç organlara (karaciğer, mide, böbrek ve bağırsak) dağılır. vBYD erkeklerde toplam vücut yağının %10-20'sini ve kadınlarda %5-10'unu oluşturur. Yağ dokusu heterojen bir dokudur; Hacim olarak, adipositler, belirli bir beyaz yağ deposu (yetişkinlerde yağ kütlesinin %35-70'i) içinde en belirgin hücreler olmasına rağmen, hücre sayısına göre, toplam hücre popülasyonunun yaklaşık %25'ini temsil ederler. Kalan %75, fibroblastlar, makrofajlar, perisitler, vasküler elementler, sinir

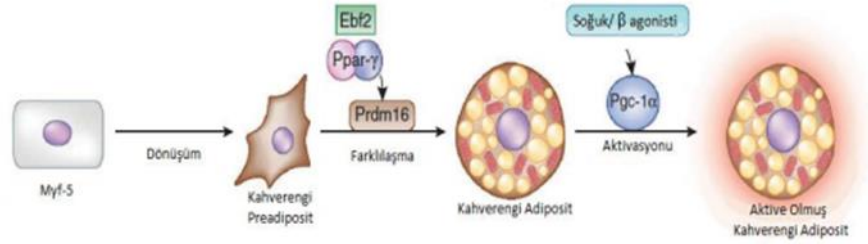
elementleri, preadipositler ve mezenkimalve hematopoietik kök hücre kapasitesine sahip hücreleri içeren stromal-vasküler fraksiyon olarak bilinen çeşitli hücre tiplerini içerir [43].

1.3.1. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD)

Hayvanlar soğuğa maruz kaldığında KYD'da anjiyogenez hızla indüklenir. Yapılan çalışmalarda, kahverengi yağ dokusundaki VEGF-A ifadesinin soğuğa maruz kalma sonunda arttığı ve dokuda soğukla uyarılan anjiyogenez için kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Son bulgular ayrıca kahverengi preadiposit proliferasyonu, mitokondriyal gelişim ve enerji harcamasında KYD'da VEGF-A'nın potansiyel rollerini önermektedir ve ayrıca önemli bir metabolik faktör olarak ilişkisini vurgulayarak anti-inflamatuar bir rol önermektedir. Tüm bu gözlemler, KYD'daki bu büyüme faktörünün fizyolojik önemi ile ilgili daha fazla deney yapılmasını sağlamıştır. Kahverengi adiposit için seçici bir KYD'a özgü uyarılabilir ifade elde etmek için genetik bir model kullanılmaktadır. Bu model kullanılarak VEGF-A'nın KYD'da lokal anjiyogenezi tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bu, KYD'da mitokondriyal fonksiyonu uyarıcı ve transgenik farelerde gelişmiş termojenezi teşvik eden PGC-1 α ve UCP1'in artırılması ile birlikte kahverengi adipogenezin aktivasyonu ile ilişkilidir. Yüksek yağlı diyetle maruz bırakılan bir fare modelinde, VEGF-A aracılı anjiyogenezin ayrıca KYD'nun işlevsel genişlemesini kolaylaştırdığı bulunmuştur. Sonuç olarak, fareler, geliştirilmiş glikoz toleransı, lipid klirensi ve enerji harcaması ile daha yüksek bir metabolik uygunluk seviyesini korur. Bu bulgular, KYD fizyolojisi için VEGF-A'nın merkezi bir rolünü vurgulamaktadır [68-70].

Kahverengi yağ dokusu, kahverengi adipositlerden ve adiposit hücre progenitörden oluşur [71]. Kahverengi adiposit, çok sayıda ve küçük lipid damlacıkları içeren büyük bir sitoplazma üzerinde oval ve merkezli bir çekirdeğe sahip çokgen bir şekle sahiptir. Çok sayıda mitokondriye ve az gelişmiş bir endoplazmik retikulumla sahiptir. Ek olarak, KYD yüksek derecede vaskülarize ve innerve bulunur [71]. Başlangıçta, KYD'nun insanlarda yeni doğan döneminde mevcut olduğu düşünülüyordu. Son zamanlarda veriler, yetişkinlerin, sinir sisteminin soğuk ve sempatik aktivasyonuna yanıt veren bazı metabolik olarak aktif KYD depolarını muhafaza ettiği görülmüştür [72]. Bu tür depolar UCP-1 pozitifdir ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile tespit edilir [72]. Günümüzde insanlarda, kahverengi yağ dokusu servikal, supraklaviküler, paravertebral, mediastinal, paraaortik ve adrenal bölgelerde tespit edilmiştir [72]. Ayrıca, farelerde iskelet kasının içindeki küçük kahverengi adiposit grupları vardır [73]. Beyaz yağ dokusu depolarında bulunan kahverengi

adipositlerin, kemirgenlerin interskapüler dokusunun klasik kahverengi adipositleri "bej" veya "brite hücreler" olarak bilinir [74, 75]. Bu hücreler UCP-1 için pozitifdir, yüksek solunum kapasitesi hem beyaz hem de kahverengi adipozdoku özelliklerine sahip ve polipeptidik hormon irisine oldukça duyarlıdır [76]. Bu anlamda, iskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı irisinin deri altı beyaz adipoz dokusunun “kahverengileşmesine” neden olur. Bununla birlikte bu proteinin, interskapular rezervuardan izole edilen klasik kahverengi adipositler üzerinde çok az etkisi vardır [77]. İrisine yanıtın, subkutan beyaz adipoz dokusunda lokalize bej hücrelerin seçici bir özelliği olabileceğini ve obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler komplikasyonları iyileştirebileceğini gösterir [77, 78]. Termojenezdeki anlamının yanı sıra, son çalışmalar, kahverengi yağ dokusunun trigliserit ve glukoz seviyelerinin azalmasında rol oynayabileceğini ve ayrıca BYD'ye kıyasla inflamatuvar yanıtta farklı bir rol oynayan adipokinlerin bir kaynağı olarak hizmet ettiğini göstermiştir [79, 80]. Kahverengi yağ adipositlerinin oluşum mekanizması Şekil 1.5'te verilmiştir.

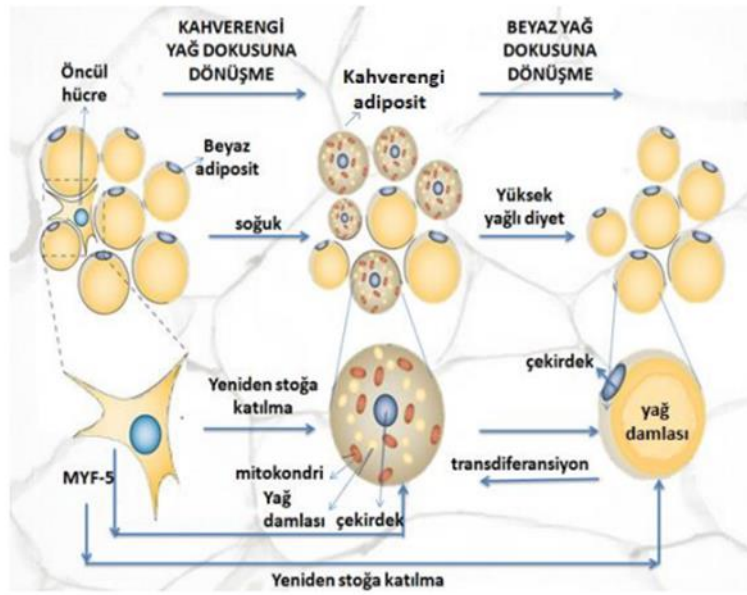


Şekil 1.5: Kahverengi yağ adipositlerinin oluşum mekanizması [81]

Ebf2 proteini, PRDM16'nın ekspresyonunu arttırmak için Ppar-γ ile birlikte çalışmaktadır. Yağ hücresi ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan Ppar-γ yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesi ve vücut yağ kitlesinin oluşumunda önemli rol oynamaktadır [81].

Kahverengi yağ dokusu da BYD gibi bir endokrin organdır ve farklı sitokinleri, hormonları ve TNF- α , adiponektin ve leptin gibi diğer faktörleri salgılar. Bununla birlikte, KYD tarafından da salgılanan çok sayıda molekül vardır. Fibroblast büyüme faktörü tip 21 (FGF21) de dahil olmak üzere soğuk adaptasyon ve adrenerjik uyarım için gereklidir [82, 83]. Buna ek olarak, FGF21, adrenerjik kontrolden bağımsız olarak, doğrudan kahverengi yağ dokusu üzerinde hareket ederek vücut yağını kontrol eden mekanizmaları ortaya çıkarmak için yeni yollar açar [84]. Ayrıca KYD, IL-6 gibi diğer proteinleri ve BYD ile

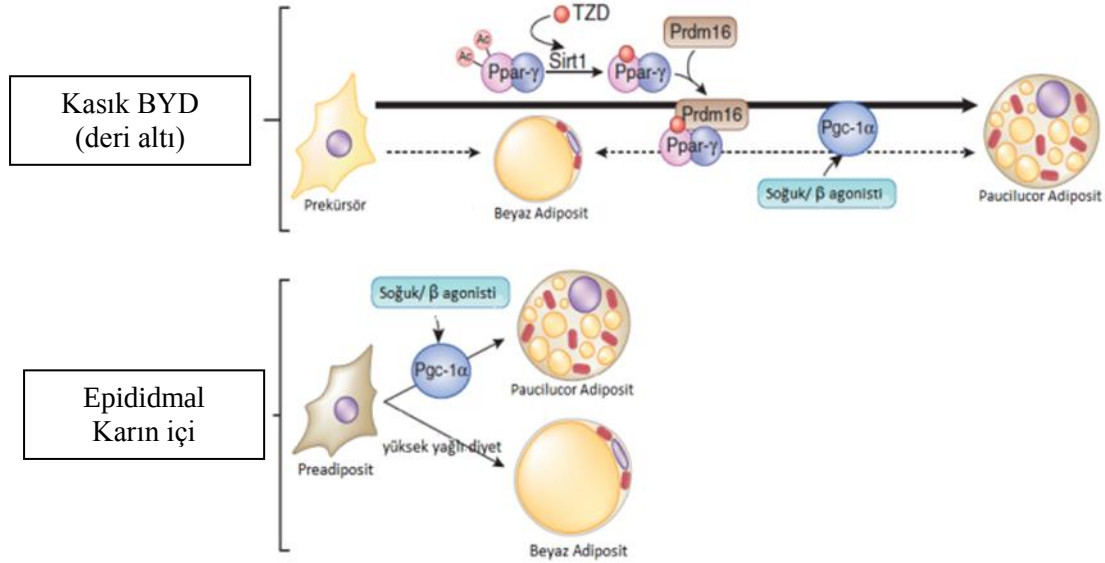
karşılaştırıldığında KYD'ye farklı rollere sahip olabilecek BDNF (beyinden türetilmiş nörotrofik faktör) ve sinir büyüme faktörü (NGF) dahil olmak üzere nörotrofik faktörler salgılar [85, 86]. NGF salgılanması esas olarak kahverengi preadiposit proliferasyonu ile meydana gelir, bu da sempatik innervasyonu teşvik ederek daha büyük norepinefrin uyarımını tetikler. Şekil 1.6'da [79]. Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümünü gerçekleştiren faktörler görülmektedir. Kahverengi adipositlerin proliferasyonu ve farklılaşması sırasında VEGF ekspresyonu, yüksek düzeyde vaskülarizasyonu sürdürmek için artar. Hem noradrenalin hem de soğuğa maruz kalma KYD'da VEGF'nin ekspresyonunu indükler [87].



Şekil 1.6: Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümünü gerçekleştiren faktörler [79].

1.3.2. Beyaz Yağ Doku (BYD)

BYD, oldukça vaskülarize ve innerve olan gevşek bir bağ dokusu tarafından bir arada tutulan adipositlerden oluşur. Olgun beyaz adipositlerin ana morfolojik özelliği, hücre hacminin %90'ından fazlasını kaplayan büyük bir 'tek oküler' lipid damlacığının ve uzun mitokondri içeren ince bir sitoplazma tabakasının olmasıdır. Beyaz ve bej adipositlerin oluşum mekanizması Şekil 1.7'de açıklanmaktadır [81]. Ayrıca, golgi kompleksi, pürüzsüz ve pürüzlü endoplazmik retikulum, çekirdek, veziküller ve diğer organellerde bulunmaktadır. Olgun beyaz adipositler küresel bir forma ve minimum 30–40 µm ile maksimum 150–160 µm arasında bir çapa sahiptir [59].



Şekil 1.7: Beyaz ve bej adipositlerin oluşum mekanizması [81]

Hücre hacminin %90'ını kaplayan tek bir büyük lipid damlası içeren ince bir sitoplazma, periferik ve düz bir çekirdeğe sahiptir. BYD, kötü vaskülarize ve innerve edilmiş bağ dokusu tarafından bir arada tutulan adipositlerden oluşur [71]. KYD ile karşılaştırıldığında nispeten seyrek olmasına rağmen, BYD'da sempatik innervasyon tanımlanmıştır [88]. BYD'nun duysal innervasyonu histolojik olarak onlarca yıldır bilinmektedir, ancak işlevi daha yakın zamanda ortaya çıkmıştır; Duysal innervasyonun, geri bildirim döngüleri oluşturarak sempatik innervasyonun düzenlenmesinde önemlidir [89]. Adipositlerle birlikte fibroblastlar, makrofajlar ve diğer lökositlerin varlığı, BYD tarafından çeşitli koşullar altında salgılanan çok çeşitli protein sentezini gerçekleştirir. Beyaz yağ dokusu tüm vücuda dağılmıştır ve hücre boyutu [90, 91], metabolik aktivite ve bunun insülin direncindeki potansiyel rolü ve obezite ile ilişkili diğer vasküler komplikasyonlar [92, 93] açısından değişen farklı işlevlere sahiptir.

İnsanlarda iki ana beyaz yağ dokusu deposu ayırt edilir; deri altında bulunan yağ dokusuna karşılık gelen deri altı deposu (toplam yağın %80'i) ve iç organ deposudur. Mezenterik ve omental olmak üzere iki tür viseral yağ dokusu vardır [94]. Mezenterik bağırsağın etrafına sarılır; omental, karnı örten midenin alt kısmından uzanır ve normalde viseral yağ çalışmasında kullanılır. Obezitede, ektopik lipid birikimi esas olarak karaciğer, kas ve kalpte meydana gelir. Yıllar geçtikçe, subkutan ve viseral yağ dokularının farklı moleküler, hüresel ve anatomik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [95, 96]; örneğin, her iki dokunun damarlanması farklıdır [97] ve subkutan adipoz dokudaki leptinin mRNA seviyeleri viseral adipoz dokuya kıyasla artmıştır [95]. Bu dokular, yağ asidi mobilizasyonu

kapasitesi açısından da farklıdır [98]. Beyaz yağ dokusu sadece bir enerji deposu değil, aynı zamanda endokrin, parakrin ve otokrin etkileri olan bazı moleküllerin salgılayıcı organıdır [99]. Leptin, iştah üzerindeki merkezi etkileri ve enerji harcamasının düzenlenmesindeki periferik etkileri yoluyla vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynayan adipositler tarafından salgılanan bir hormondur [100]. Obez hastaların büyük çoğunluğunda, günümüzde leptin direnci olarak adlandırılan, adipozite ve hiperinsülin derecesine bağlı olarak artan yüksek leptin konsantrasyonları vardır [101]. Gıda alımını kontrol etmeye katılan adipositler tarafından salgılanan başka bir hormon adiponektindir. Çeşitli çalışmalarda, obezite, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olan hastalarda hipoadiponektinemi gözlenmiştir [102, 103].

Adipositler dâhil olmak üzere farklı hücre tipleri, birkaç proinflatuar sitokin salgılar. Parakrin veya otokrin etkiye sahiptirler ve obez hastaların adipositlerinde meydana gelen lokal inflamatuvar yanıtı katılırlar. Adipositteki TNF- α seviyelerinin, yağ depolarının boyutu ile pozitif korelasyon içindedir [104]. Ayrıca, obezite ve diyabet ve obez hastaların çeşitli murin modellerinin yağ (tümör geliştirme) dokusunda TNF- α mRNA seviyeleri artar ve bu artış insülin direncinin gelişimi ile ilişkilendirilir [105, 106].

BYD'nin metabolik ve endokrin fonksiyonları vardır. Metabolik fonksiyonlar arasında lipogenez, yağ asidi oksidasyonu bulunur ve lipoliz yer alır ve endokrin fonksiyonlar, adipokin üretimini içerir. BYD'nun temel işlevleri, yüksek enerjili molekülleri, özellikle açlık dönemlerinde organizmaya yakıt sağlayan yağ asitlerini depolamak ve salmak olarak tanımlanmıştır. Fonksiyonel bir adiposit, lipid sentezi ile yağ asidi oksidasyonu ve ayrıca yağ asidi salınımı arasındaki dengeye bağlıdır. Bu üç işlem, lipogenez, yağ asidi oksidasyonu ve lipoliz olarak bilinir. Lipogenez, diyetle elde edilen karbohidratlardan veya diğer enerji kaynaklarından trigliserit oluşturan esterleşmiş yağ asitlerinin sentezidir. Lipogenez, transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) tarafından düzenlenir. β -oksidasyon olarak da bilinen yağ asidi oksidasyonu, yağ asitlerini asetil-CoA'ya parçalamak, mitokondride ATP olarak enerji üretmek için ve esas olarak transkripsiyon faktörü PPAR γ tarafından kontrol edilir [43].

1.4. Obezite

Obezite genellikle aşırı vücut yağlarının vücut bölümlerinde biriktiği bir patofizyolojik durumu açıklar. Farklı nedenler arasında, soğuk ortam gibi ortam sıcaklığı,

farklı bireylerde obeziteyi önemli ölçüde geliştirebilir. Soğuk hava, açlıkla ilgili hormonları etkiler ve iştahı aşırı yemeye ve ardından hareketsizliğe karşı artırır. Kalori alımını bilgilendirici bakım yoluyla kontrol etmek, soğuk hava gibi herhangi bir durumda obeziteyi önlemek veya yönetmek için iyi stratejilerdir. Obez veya fazla kilolu olmak, çeşitli hastalık ve sağlık sorunları riskini önemli ölçüde artırır. Obezite, hipertansiyon, kalp hastalıkları, felç ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalık risklerini artırır. Yukarıda bahsedilen bu hastalıklar, dünya çapında yüksek düzeyde ekonomik yüklere neden olan obezitenin ölümcül olmayan zorluklarıdır. Aslında, obez birey, diğer düşük kilolu veya normal vücut ağırlığına sahip muadillerine göre daha yüksek erken ölüm riski altındadır. Sedanter yaşam tarzları aşırı kilolu veya obez olma durumlarını önemli ölçüde artırabilir. Obez insanlar çok fazla hareket etmek istemezler ve her gün herhangi bir egzersiz, hatta boş zamanlarda fiziksel aktivite yapmazlar, sürekli televizyon izleyicileridir ve gerçekte yedikleri yiyeceklerin miktarı hakkında herhangi bir kötü his duymadan farklı türlerde hızlı veya tatlı yiyecekler tüketirler. Obezitenin farklı nedenleri arasında, soğuk ortam gibi ortam sıcaklığı önemli bir faktördür. Soğuk hava, açlık ve iştahla ilgili hormonları etkiler ve genel metabolit oranlarını etkiler. Soğuk havaya maruz kalma, vücut enerji seviyesini korumak için aşırı yeme iştahının artmasına neden olan enerji harcamalarını veya enerji alımlarını artırır. Soğuk hava, kek, çikolata gibi daha tatlı yiyecekler tüketme isteğini artırır ve kilo alımını önemli ölçüde etkileyebilecek farklı türde tatlılar olabilir. Bu nedenle bazı kişiler, dışarıda olmaktansa bulundukları duruma göre daha rahat ve sıcak ortamlarda kalmayı ve daha aktif olmayı tercih etmektedirler [107].

Obezite, kalori alımının enerji harcamasına oranının artmasından kaynaklanan enerji dengesizliğinin bir sonucudur [108]. Afrika ve Latin Amerika'nın bazı bölgeleri de dâhil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde artmakta olan obezite, dünya çapında bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir [109]. Küresel obezite insidansı artış eğilimindedir. 300 milyon klinik obez olan, aşırı kilolu 1 milyar yetişkin bulunmaktadır. İnflamatuvar bir hastalık olarak obezite, metabolik sendromlarda, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette önemli bir faktördür ve klinik ve deneysel çalışmalar, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür [110-112]. Doğum sonrası dönemde aşırı beslenme, insanlarda ve hayvanlarda devam eden ve gelecekteki morbiditenin bir öngörücüsü olan obezite gelişmesine neden olmaktadır [113]. Obezitenin gelişimi, adipoz dokudaki adipogenez, anjiyogenez ve hücre dışı matrisin yeniden yapılandırılmasını içeren kapsamlı modifikasyonlarla ilişkilidir [108]. Obezite ile birlikte, dislipidemi, ateroskleroz

ve tip 2 diyabet gibi ilgili metabolik bozukluklar küresel sağlık sorunları haline gelmiştir. Obezite, artmış yağ hücresi sayısı (hiperplazi) ve artmış yağ hücresi boyutu (hipertrofi) ile sonuçlanan artmış yağ dokusu kütlesi ile karakterize edilmektedir. Aşırı kalori, enerji depolamanın ana formu olan beyaz yağ dokusunda lipitler olarak depolanır. Buna karşılık, kahverengi yağ dokusu enerji harcaması için önemli bir alternatif sunar, çünkü ısıyı dağıtan ve bu nedenle çok fazla kalori tüketen mitokondri bakımından zengindir [114]. KYD'deki ısı üretimi, trigliseritlerin lipid damlacıklarından yağ asitlerine ayrılmasını tetikleyen, sempatik sinir sistemi tarafından modüle edilmekte; bunlar, mitokondriyal eşleşme proteini-1 (UCP1) ile termojenez için enerji sağlayıcı bir substrat olarak kullanılmaktadır [115]. Bazı insanların obeziteden kaçınmakta zorlanmasının birçok nedeni vardır. Genellikle obezite, kalıtsal faktörlerin çevre, kişisel diyet ve egzersiz seçenekleriyle birleşmesinden kaynaklanır. Mütevazı bir kilo kaybı bile obezite ile ilişkili sağlık sorunlarını iyileştirebilir veya önleyebilmektedir. Diyet değişiklikleri, artan fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri kilo verilmesine yardımcı olabilir [116].

1.4.1. Obezitenin Epidemiyolojisi

1.4.1.1. Türkiye’de Obezite Prevalansı

Türkiye’de obezite prevalansına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en bilinenlerine değinmek gerekirse; 1997-1998 yıllarında yürütülen, 2002 yılında Satman ve arkadaşlarınca yayımlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması’nda (TURDEP) diyabet ve etkileyen risk faktörleri prevalansı araştırılmıştır. Kesitsel çalışma olan TURDEP’de yaşları 20 ve üzerinde 24,788 katılımcı çalışmaya alınmıştır. Sonuçlarına göre kadınlarda VKİ ortalaması erkeklerle göre fazladır, toplam obezite prevalansı %22 olup kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2 olarak tespit edilmiştir [117]. 1990-2000 yılları arasında sürdürülen TEKHARF kohort çalışmaları verilerini Onat ve arkadaşları analiz etmiştir. Çalışmada 1865 kişinin VKİ’nin 10 yıllık değişimi gözlemlenmiştir. 2000 yılındaki TEKHARF kohortunda ortalama VKİ erkeklerde 26,8 kg/m², kadınlarda 29.2 kg/m² tespit edilmiştir. 1990-2000 yılları arasında VKİ erkeklerde 1.29, kadınlarda 1.26 kat artmıştır. 2000 yılında 30 yaş ve üzeri erkeklerde obezite prevalansı %21, kadınlarda %43 tespit edilmiştir. Bu 10 yıllık sürede obezitesi olan kişi sayısı kadınlarda %36, erkeklerde %75 toplamda yüzde %47 oranında artmıştır. Çalışma sonucuna göre 2000 yılında ülkemizde 8.1 milyon kişinin obezitesi olduğu tahmin edilmiştir [118].

2010 yılında tamamlanan Satman ve arkadaşlarınca yayımlanan TURDEP-2 çalışmasında Türkiye’de diyabet ve risk faktörlerinin prevalansı incelenmiştir. Yaş olarak 20 ve üzerindeki 26,499 katılımcının dahil olduğu 540 merkezde çalışma yürütülmüştür. Türkiye’de kabaca toplam obezite prevalansı %32, kadınlarda %44.2, erkeklerde %27.3 olarak tespit edilmiştir. TURDEP ile kıyaslandığında toplam obezite prevalansında %44 artış görülmüş, erkeklerde obezitenin artış oranı %107, kadınlarda %34 olarak saptanmıştır. Santral obezite prevalansı %54 tespit edilmiştir. TURDEP’e göre ortalama ağırlık erkeklerde 8 kg, kadınlarda 6 kg artış göstermekte yine yaşa göre standardize edilmiş ortalama VKİ TURDEP’te 26.6 kg/m²’den TURDEP 2’de 28.6 kg/m²’ye yükselmiştir [119]. 2011 yılında tamamlanan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması (KHRF 2013) Ünal ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayımlanmıştır. Türkiye’deki aile hekimlerine kayıtlı nüfustan örneklem yapılarak 18,444 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre 15 yaş ve üzeri katılımcılarda obezite prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %32 ve toplamda %24 olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre 20 yaş ve üzeri katılımcılarda obezite prevalansı erkeklerde %17.9, kadınlarda %34 olmak üzere toplamda %26.4 olarak tespit edilmiştir. Bulgulara göre 35 yaşından sonra nüfusun yarısından fazlasının hem kadınların hem erkeklerin fazla kilosu ya da obezitesi vardır. Ayrıca obezite prevalansı her iki cinsiyet için de 55-64 yaş aralığında erkeklerde %26, kadınlarda %57 olmak üzere en yüksek oranda bulunmuştur [120]. Dünya Sağlık Örgütü’nün “Global Health Observatory” verilerine göre Türkiye’de genel obezite prevalansı 2010’da %27.4, 2013’te %29.8, 2014’te %30.4, 2015’te erişkinlerde obezite prevalansı %31.4, 2016 yılında 18 yaş üzeri erişkinlerde %32.2 (erişkin erkeklerde %24.2, erişkin kadınlarda %39.7) olarak saptanmıştır [121].

1.4.1.2. Dünyada Obezite Prevalansı

Yapılan bir çalışmaya göre 2015’te yüksek VKİ, dünya çapında 4 milyon ölüme katkıda bulunmuştur, bu sayı herhangi bir nedenle ölümlerin %7.1’ine denk gelmektedir. Ayrıca bu sorun yüksek VKİ nedeni 120 milyon engelliliğe ayarlanmış yaşam yılına (disability-adjusted life years; DALYs) neden olmakta ve erişkinlerde herhangi bir nedenle engelliliğe ayarlanmış yaşam yılının %4.9’unu oluşturmaktadır. Çalışmaya göre yüksek VKİ ile ilişkili ölümlerin %70’i kardiyovasküler nedeni ve bu ölümlerin de %60’ı obezitesi olan bireyler arasındadır [122]. Dünya genelinde 1980’de erkeklerde %5, kadınlarda %8 olan obezite prevalansı 2008 yılında erkeklerde %10’a, kadınlarda ise %14’e yükselerek, yaklaşık iki katına çıkmıştır. Dünya genelinde 2008’de 20 yaş üzeri erkeklerde tahmini obezitesi olan

kişi sayısı 208 milyon, kadınlarda 297 milyondur; bu sayı toplamda yarım milyardan fazla insan anlamına gelmektedir [123]. Obezite prevalansı DSÖ bölgelerine göre Amerika bölgesinde en yüksek (%26), Güneydoğu Asya bölgesinde ise en düşüktür (%3); kadınlarda prevalans erkeklere göre daha fazla olma eğilimindedir. Yüksek VKİ prevalansı ülkelerin gelir düzeyine göre farklılık göstermektedir. Fazla kilolu birey prevalansı, orta-yüksek ve yüksek gelir kategorisindeki ülkelere, düşük ve orta-düşük gelir kategorisindeki ülkelere kıyasla iki kat fazladır. Obezite prevalansı ise düşük orta-düşük gelirli ülkelere yaklaşık %7 iken yüksek orta-yüksek kategorideki ülkelere %24'lere çıkmaktadır. Kadınlarda obezite prevalansı genelde erkeklerden fazla olmasına rağmen yüksek gelirli ülkelere erkek ve kadınlarda hemen hemen aynı düzeylerde görülmektedir [124].

Ülkelerde obezite prevalansı sosyo-ekonomik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelere kadınlarda obezite ile sosyo-ekonomik durum arasında zıt ilişki olduğu gösterilmiştir. Hollanda, İspanya, İsveç, İngiltere gibi Avrupa ülkelerinde yürütölen son çalışmalarda eğitim seviyesi ile VKİ veya obezite prevalansı arasında zıt ilişki olduğu hem kadınlarda hem erkeklerde gösterilmiştir [124]. Dünya Sağlık Örgütü'nün son tespitlerine göre obezite prevalansı dünya genelinde 1975 yılından 2016 yılına kadar üç katına yükselmiştir. DSÖ'ye göre 2016'da 18 yaş ve üzeri 1.9 milyar insanın fazla kilosu bunların da 650 milyonunun obezitesi olduğu; dünya genelinde 2016 yılında obezite prevalansının erişkin popülasyonda %13 (erkeklerde %11, kadınlarda %15) olduğu tahmin edilmektedir [125]. Beş yaş altı fazla kilolu veya obezitesi olan çocuk sayısı 2019'daki tespite göre 38.2 milyondur ve bunların yaklaşık yarısı Asya kıtasındadır. Önceden bu sorunun özellikle yüksek gelirli ülkelere olduğu düşünölmekteydi, ancak günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelere de bu sorun giderek artmaktadır. Dünya genelinde 2016 yılında 5-19 yaş arası çocuk ve adölesanların 340 milyonunun fazla kilosu veya obezitesi vardır. Çocuklarda 5-19 yaş arasında fazla kiloluluk veya obezite oranı 1975'te %4 civarında iken 2016'da %16 seviyesine yükselmiştir. Dünya genelinde 2016'da 5-19 yaş arası çocuk ve adölesanların 124 milyonunda obezite vardır, obezite prevalansı bu yaş grubunda erkeklerde %8, kızlarda %6'dır [125]. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1999-2000 yıllarından 2015-2016 yıllarına kadar obezite eğiliminde belirgin artış gözlemlenmektedir [126]. ABD'deki erişkinlerde 2017-2018 yıllarında yaşa göre ayarlanmış obezite prevalansı %42.4'tür. Genç erişkinlerde (20-39 yaş arası) prevalans %40; 40-59 yaş aralığındaki orta yaşlı erişkinlerde prevalans %44.8; 60 yaş ve üzeri erişkinlerde ise prevalans %42.8'dir. ABD'de erkek ve kadınlarda obezite prevalansı açısından anlamlı

fark görülmemiştir. Birleşik Devletler’de 2017-2018 yıllarında erişkinlerdeki yaşa göre ayarlanmış ciddi obezite prevalansı %9.2’dir. Kadınlarda %11.5, erkeklerde %6.9’dur [127]. ABD’deki obezite prevalansı 1999 2000 yıllarından 2017 2018 yıllarına kadar %30.5’ten %42.4’e yükselmiştir. Bu oran Birleşik Devletler 2020 hedefi olan “sağlıklı insan hedef 2020” deki %30.5’lik orandan çok uzaktadır [128].

1.4.2. Obezitenin Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Obezitenin meydana gelmesinde genetik, epigenetik, çevresel, fizyolojik, davranışsal, sosyoekonomik ve etnik birçok faktör rol oynamaktadır [129]. Vücut ağırlığının ve yağ depolarının düzenlenmesi; besinlerin sindirimi, emilimi, taşınması, depolanması ve enerji kaynağı olarak kullanılması gibi hücresel süreçlerin işlediği geribildirim mekanizması ile olur. Merkezi sinir sistemi periferden afferent sinyaller ile enerjinin kullanım hızı, depo miktarı, eksikliği ya da fazlalığı hakkında bilgi alır. Bu sinyaller arasında en potent olanlardan biri leptindir. Leptin birincil olarak adipositlerden üretilir ve yağ kitlesi ile eşgüdümlüdür. Leptin gıda alımını azaltır ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırır. Besin emilimi, gastrik gerilme ve kasılmalar, doyumluk ve açlık sinyalleri oluşturur. Beyin bu sinyalleri işler, gıda gereksinimi ve temin yolları ile ilgili metabolik ve bilişsel cevap oluşturur. Ayrıca beyin gıda metabolizmasına yönelik değişimleri de başlatır [130]. Obezitenin nedenlerinin değişkenlik gösteren genetik bileşenleri vardır. Bir uçta tek gen mutasyonlarının neden olduğu obezite türleri varken diğer uçta çeşitli hastalıkların sebep olduğu obezitenin normal şartlarda görülmeyeceği obezite türleri vardır [131]. İkiz, aile ve kardeş çalışmaları obezitesi olan insanlarda genetik faktörlerin var olduğunu önermektedir [132]. İkiz çalışmalarında saptanan obezitenin kalıtsallık oranı %60-90 arasındadır. Birbirinden ayrı büyütülmüş ikiz bireylerde bu oran biraz daha düşüktür. Benzer şekilde evlatlık alınan bireylerde VKİ’nin evlatlık alan ebeveynlerden çok biyolojik ebeveynlere benzediği görülmektedir. Bağırsak mikrobiyatasının bileşenleri obeziteyi ve diyet müdahalelerine olan cevabı etkileyebilmektedir. Mikrobiyal enzimler, polisakkaritleri insanların sindirebileceği enerji kaynaklarına dönüştürebilir. Örnek olarak *Prevotella* bakterisinin, *Bacteriodes* bakterisine oranı yüksek olan insanlar yüksek lifli kalori kısıtlaması olan diyetle daha fazla kilo vermektedirler [133].

İnsanlar herhangi bir yaşta fazla kilolu olabilirler. Fakat bazı belirli zamanlarda kilo alımına yatkınlık olur, bu gibi durumlar erkek ve kadınlar için değişkenlik gösterir. Gelişimsel periyottaki kritik dönemlerde çevresel ve beslenme ilişkili etkilerin obezite ve

metabolik hastalıklara kalıcı etkisi olduğunu belirten artan sayıda kanıt vardır [134]. Annenin gestasyon dönemindeki beslenme ve endokrin profili metabolik program için belirleyici bir etkindir. Örneğin annenin gebelikteki ağırlığı ileride bebeğin vücut büyüklüğü şekli ve vücut kompozisyonunu etkileyebilir [135]. Gebelik öncesi yüksek VKİ ve gestasyonel kilo alımında aşırılık çocukluk çağı obezitesi için risk faktörüdür. Ek olarak tip 2 diyabeti olan anneden doğan bebeklerin çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde fazla kilolu olma riski daha yüksektir [136]. Çocukluk çağı obezitesinin tahmin edici değeri obezitenin başlangıç yaşı ve aile öyküsüne göre değişkenlik göstermektedir [137]. Adolesan dönemdeki obezitenin esas bileşenleri beş yaş öncesinden kurgulanmış olur. Uzun dönemli takip çalışmalarında obez ebeveynleri olan çocuklarda, çocukluk çağı obezitesinin erişkinlik döneminde de devam ettiği gözlemlenmiştir [138]. Çocukluk ve adolesanlık kilosunun önemine rağmen fazla kilolu birçok birey bu problemlerini erişkinlik döneminde geliştirmektedir. Obezitenin gelişmesinde etkili faktörler cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. Kadınlarda kilo alımı bazı olaylarla tetiklenir bunlar arasında gebelik, menapoz gibi durumlar vardır. Erkeklerde 10-20'li yaşlarda aktif hayat tarzı sonraki zamanlarda sedanter yaşam tarzına dönüşebilir; bu durum birçok erkekte kilo alımı ile ilişkilidir. Vücut ağırlığındaki artış atmışlı yıllara kadar sürer; 55-64 yaşlarından sonra kilo stabil kalmaktadır ve sonrasında azalma başlar. Fazla kiloluluk veya obezitenin olması riski uzun vadeli yaşam süresince artmaktadır. Bu durum 4.117 normal ağırlıklı, yaşları 30-59 arasında değişen erkek ve kadınların alındığı prospektif bir kohort çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre dört yıl içinde kadınların %14-19'u, erkeklerin %26-30'u fazla kilolu ve bu iki grubun %5-9'u obez olmuştur. Otuz yıl içerisinde katılımcıların %50'den fazlası fazla kilolu ve kadınların %30'u, erkeklerin %25'i obez olmuşlardır [139].

Obezitenin bir diğer belirleyicisi fizik aktivite ve sedanter yaşam süreleridir. Sedanter yaşam tarzı enerji harcanmasını azaltır ve yaşla ilişkili yağsız vücut kitlesinin kaybolmasını hızlandırır. Bu iki durum sinerjistik etki ile kilo alımına yol açar. Birçok gözlemsel çalışmada özellikle sedanter geçen zamanın kilo alımı patogenezindeki zararlı etkisi gösterilmiştir [140]. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Sürveyansı Çalışması'nda (NHANES) obezite ve orta şiddetli fiziksel aktivite arasında zıt ilişki tespit edilmiş, televizyon izleme süresi ve sedanter yaşam süresi ile obezite arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Günlük orta düzeyli fizik aktivite süresinde 5-10 dakika gibi küçük değişiklikler obezite riskinde yüksek değişikliklerle ilişkili bulunmuştur [140]. Obezitenin önemli bir belirleyicisi de diyetdir. Epidemiyolojik veriler yağ ve şeker içeriği yüksek diyetin obezite

ile ilişkili olduğunu önermektedir. Bir prospektif kohort çalışmasında patates cipsi, patates, şekerli içecekler, işlenmiş ve işlenmemiş et ürünlerinin artmış tüketimi direkt olarak kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte sebze, tam tahıl, kuruyemiş, meyve, yoğurt içeren diyetler kilo alımı ile zıt ilişkili bulunmuştur [141]. Obeziteyi etkileyen bir diğer faktör uyku süresidir. Bir çalışmada 12 sağlıklı ve normal kilolu erkek iki gruba ayrılmış, bir grup gecede dört saat olmak üzere uyku kısıtlamasına, diğer grup gecede 10 saat olmak üzere uyku zaman ayarlamasına maruz bırakılmıştır. Uyku kısıtlaması olan grupta uyku uzatılması olan gruba göre serum leptin seviyesinde düşüş ve serum ghrelin seviyesinde artış görülmüştür. Kısa uykuya maruz kalan grupta açlık ve iştah daha fazla tespit edilmiş [142].

Çalışmalara göre yetersiz uyku, aşırı yeme obezite ve diyet tedavisine farklılaşmış yanıtla sonuçlanabilmektedir [143]. Sigara bırakılmasından sonra insanlarda kilo alımı yaygındır. Bu durumun nikotin çekilmesi, gıda alımının artması, enerji harcanmasının azalması sonucu olduğu düşünülmektedir. İlk iki hafta kilo alımı 1-2 kg seviyesinde olabilir. Sonraki 4-5 aylık süreçte kilo alımı ek olarak 2-3 kg kadar olabilir. Ortalama kilo alımı 4-5 kg arasındadır [144, 145]. Ayrıca obezite ve kilo alımına neden olan birçok hastalık da mevcuttur. Ventromediyal ve lateral hipotalamusun zarar görmesi ile ortaya çıkan durumlarda, Cushing sendromu, hipotroidi, büyüme hormonu eksikliği, ruh sağlığı bozuklukları gibi hastalıklarda kilo alımı ve obezite görülebilir. Antipsikotik, antidepresan, antiepileptik, antihiperglisemik ilaç gruplarındaki bazı ilaçlar da kilo alımı ve obeziteye yol açabilir. Sosyoekonomik ve etnik faktörler de obeziteyi etkilemektedir [146].

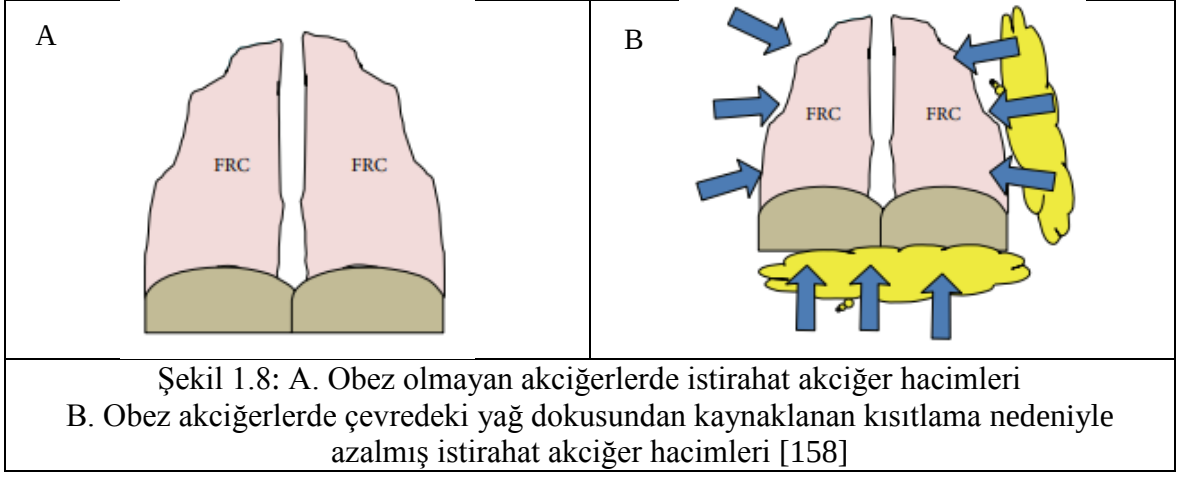
1.4.3. Obezite ve Karaciğer

Karaciğer, çoklu metabolik yollar yoluyla hepatik yağ homeostazının ve enerji dengesinin korunmasında anahtar rol oynar. Bu süreçler arasındaki bir dengesizlik, genellikle NAYKH (Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı) olarak adlandırılan anormal hepatik lipid birikimine neden olabilir [147]. NAYKH, genel popülasyonda en sık görülen kronik karaciğer bozukluğudur [148]. Obezite ile ilişkili azalmış veya işlevsiz kişilerde, karaciğer özellikle ektopik lipid birikimine duyarlıdır [149]. Lipitler, sitoplazmada lipid damlacıkları olarak birikir, ancak gliserollerin kendileri hücrelere zarar vermez, bunun yerine metabolik yollar arasındaki dengesizlik, orta düzeyde toksiklipid sentezine (örneğin, diasilgliserol ve seramidler) yol açar [150].

1.4.4. Obezite ve Akciğer

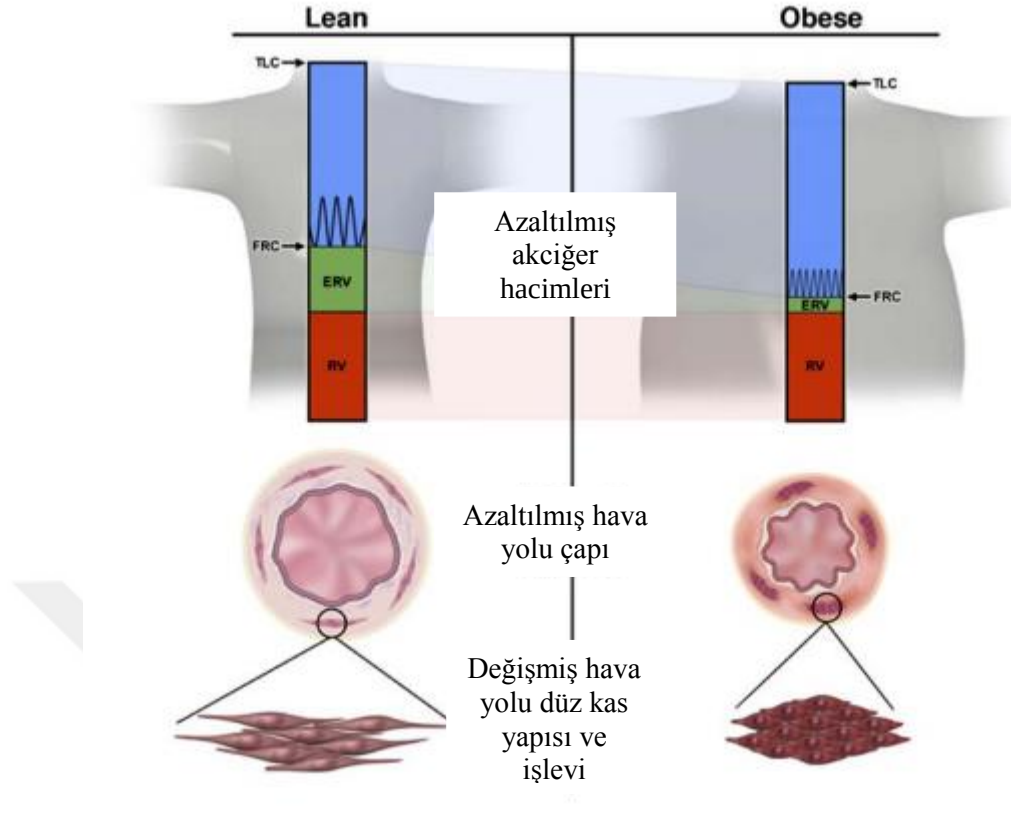
Obezite, göğüs duvarı, karın ve üst solunum yolundaki yağ birikimine bağlı doğrudan mekanik değişiklikler ve ayrıca sistemik inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalarla solunum sistemini etkiler [151]. Obezite solunum işini artırır ve bu nedenle, solunum uyku bozukluklarına ve nihayetinde hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olmanın yanı sıra nöral solunum dürtüsünü artırır [152]. Normal solunumda diyafram kasılır ve karın içeriğini aşağı ve ileri doğru iter. Aynı zamanda, dışın terkostal kasların kasılması, kaburgaları yukarı ve ileri doğru çeker [153]. Obez kişilerde bu mekanizma bozulur çünkü göğüs kafesini kaplayan ve karın bölgesini kaplayan fazla vücut yağı solunum kaslarının hareketini sınırlar. Göğüs-karın bölgesindeki bu yapısal değişiklikler, solunum sisteminin dinamiklerinde değişiklikleri teşvik eden ve kompliyansını azaltan diyafram hareketliliğini ve kaburga hareketini kısıtlayarak solunum kaslarının mekanik bozulmasına yol açar [154].

Akciğer kompliyansındaki azalma ayrıca artan pulmoner kan hacminden, küçük atelektazi alanlarının oluşumuyla bağımlı hava yollarının kapanmasından veya fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya bağlı olarak artan alveolar yüzey geriliminden de kaynaklanabilir [151, 155]. Ek olarak, solunumun nöral kontrolündeki değişiklikler ve göğüste yağ birikmesi nedeniyle torasik kan hacmindeki artışlar da pulmoner fonksiyon parametrelerindeki değişiklikleri teşvik eder [156]. Adipoz dokunun, birçok sitokin ve biyoaktif mediatör üreten endokrin ve parakrin bir organ olduğunu ve bunun da obez bireylerde pulmoner hipoplazi, atopi, bronşial hipereaktivite ve artan astım riski ile ilişkili olabilen bir proinflamatuvar duruma yol açar [157]. Obezite, akciğerlerin ve göğüs duvarının mekaniklerinde önemli değişikliklere neden olur, bu mekanik değişiklikler astım ve nefes darlığı, hırıltı ve hava yolu aşırı duyarlılığı gibi astım benzeri semptomlara neden olur. Aşırı yağlanma aynı zamanda hastalığa da yol açabilen iltihaplı sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin artmış üretimi ile ilişkilidir. Obezite ve obezite ile ilişkili akciğer hastalığı epidemiyolojisi özellikle gelişmiş ülkelerde obezite prevalansı salgın oranlara ulaşmıştır. Obezite prevalansındaki bu ani artış, birçok akciğer hastalığının epidemiyolojisini etkilemiştir [156]. Şekil 1.8 (A-B)' de obez olan ve olmayan bireylerin istirahat halindeki akciğer hacimleri görülmektedir [158].



1.4.5. Obezitenin Akciğer Hacimleri ve Ekspiratuar Akımlar Üzerindeki Etkisi

Obezite fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve ekspiratuar rezerv hacmini önemli ölçüde azaltmasına rağmen [159-161], rezidüel hacim ve toplam akciğer kapasitesi üzerinde çok az etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar, artan vücut kitle indeksi ile toplam akciğer kapasitesi’de küçük düşüşler olduğunu göstermiştir. Ancak toplam akciğer kapasitesi genellikle şiddetli obezitesi olan hastalarda bile iyi korunmuştur. Rezidüel hacim, obezitesi olan kişilerde tipik olarak normal aralıktadır [162, 163] ve gaz hapsinin bir göstergesi olan rezidüel hacim-toplam akciğer kapasitesi oranı da normaldir veya biraz artmıştır [159]. Obezitenin mekanik etkileri hava yolu daralmasına ve kapanmasına ve solunum sistemi direncinin artmasına neden olur. Sağlıklı kilo kontrolleri ile karşılaştırıldığında, obezitede hava yolu daralması hava yolu kapanması ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir [164]. Obezite akciğer hacimlerinde, özellikle ekspiratuar rezerv hacminde (ERV) ve FRC’de değişikliklere yol açarak hızlı, sık bir kapanış hacmine yakın meydana gelen solunum modeli Şekil 1.9’da gösterildiği gibidir [165].



Şekil 1.9: Obezite akciğer hacimlerinde, özellikle ekspiratuar rezerv hacminde (ERV) ve FRC'de değişikliklere yol açarak hızlı, sık bir kapanış hacmine yakın meydana gelen solunum modeli [165]

Obezite aynı zamanda periferik hava yolu çapının azalmasına (orta) neden olur ve bu da düz kas yapısı ve işlevindeki değişiklikler nedeniyle hava yolu aşırı duyarlılığının artmasına neden olabilir [165].

1.5. Propolis

Propolis özleri, obezite ve komorbidite yönetimine yönelik potansiyelleri olan besinsel ürünler olarak kabul edilir. Bununla birlikte, propolis özütlerinin bileşimi oldukça değişkendir ve arılar tarafından propolis üretmek için kullanılan bitkilerin botanik kökenine bağlıdır. Propolis, arılar tarafından kovana yakın bitki ekosistemindeki tomurcuklardan, ağaçlardan veya çalılarından toplanan reçineli bir maddedir. Propolis Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Propolis aktivitesi için bildirilen çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkiler, bitki kaynağına ve toplama yerine bağlı olarak kalite ve miktar olarak geniş ölçüde değişebilen fenolik bileşiklerle ilgilidir. Üç tip propolis, tanımlama, karakterizasyon ve biyolojik aktiviteler, yani *Populus sp*'den kahverengi propolis

açısından derinlemesine araştırmalara tabi tutulmuştur. Pinocembrin, *chrysin* ve galangin gibi polifenolik taksonomik belirteçlerin ve ikame edilmiş sinnamik asitlerin, özellikle feniletil kafeat (CAPE) esterlerinin varlığı ile karakterize edilir. Brezilya'daki Minas Gerais bölgesinden *Baccharis dracunculifolia*'dan yeşil propolis, taksonomik belirteçler olarak artepellin C, p-kumarik ve drupanin ve Algolas bölgesinden *Dalbergia ecastophyllum*'dan kırmızı propolisin varlığı ile karakterize edilir. Brezilya, vestitol, formononetin ve medicarpin ile temsil edilen izoflavanlar, izoflavonlar veya pterokarpan sınıfının spesifik varlığı ile tanımlanır [166].

Bal arılarının üretmiş olduğu bal, balmumu, polen, propolis ve arı sütü gibi özel ürünlerin kimyasal yapısı, biyolojik yararları, bu ürünlerin günümüzde pek çok alanda aktif olarak kullanılmasını sağlamaktadır [167]. Bal arıları propolisi, alt çeneleri yardımı ile çiçek ve tomurcuklardan kazıyarak toplar, ağızlarında nemlendirirken bazı enzimlerin yardımıyla yumuşatır ve pelet haline getirir ve bu peleti polen sepetine aktarırlar [168, 169]. Arıların oluşturduğu propolisin yapısı ve içeriği onların ulaşabildiği bitki çeşitlerine bağlıdır. Propolis koku ve renk açısından değişiklik gösterebilir. Propolis, sağlık açısından alınması gerekli çok sayıda besini barındırması ile doğal ilaç özelliği ile önem kazanmıştır [170]. Polen analizi yapılarak, arıların propolis kaynağını hangi bitkilerden oluşturduğunu saptamak mümkündür. Propolisin toplandığı bitki kaynaklarının bilinmesi standardizasyon oluşturulması için önemlidir [171]. Farklı kökene sahip propolis örnekleri biyolojik aktivite açısından araştırılmış ve değişik biyolojik aktivite belirlenmiştir. Brezilya propolisinde antibakteriyel, sitostatik, serbest radikal koruyucu aktivite saptanırken, Bulgaristan propolisinde bakterisidal, anti fungal ve antiparazitik aktivite belirlenmiştir. Türkiye’de elde edilen propolisde ise antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antikarsinojenik, yara iyileştirici, hücre yenileyici gibi bazı biyolojik aktiviteler araştırılmıştır [172]. Propolisin rengi, kaynağına bağlı olarak açık sarıdan koyu kahverengiye kadar olabilir. Propolis, 25-45 °C sıcaklıklarda, yumuşak, esnek ve çok yapışkan bir maddedir. 15 °C’den az sıcaklıkta ise kısmen donmuş halde olup, sert ve kırılgan haldedir. 45 °C’nin üzerinde daha yapışkan, 60-70 °C’de sıvı ise hale geçer. Ancak bazı propolis örneklerin erime derecesi 100 °C’ye yaklaşmaktadır [169].

Propoliste bulunan flavonoid çeşidinin 25 tanesi bal ile ortaktır. Balın mucizevi bir besin kaynağı olduğu düşünüldüğünde bu ortaklığın propolisi de değerli bir ürün yapmaktadır [173]. Ayrıca propolis içerdiği Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn ve Fe gibi elementlerin yanısıra B1, B2, B6, C ve E vitaminleri ile çok sayıda yağ asidi içermektedir.

Propoliste süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz ve asit fosfataz gibi enzimler vardır. Propoliste önemli aktivite gösteren bileşenler flavon, flavanol ve flavanonlar ile çeşitli fenolikler ve aromatik bileşiklerdir [169]. İşçi arıların topladığı propolis, kovandaki ufak açıklıkları yapıştırıp kapatılmasında, kovan girişinin daraltılmasında, diğer böcek ve hayvanların girişini engellemede yararlanılmaktadır. Kovan içerisinde çok sayıda ergin arı, bir o kadar da yavru (yumurta, larva) bulunmasına rağmen, kovan içi sıcaklığının 34°C ve nem %40-65 olması virüsler, bakteriler ve funguslar için çok ideal bir ortam oluşturmalarına rağmen propolisin antimikrobiyal özelliği sayesinde, mikroorganizmalar üreme imkânı bulamazlar ve böylelikle arı kolonileri hastalıklara karşı korunmuş olurlar [168, 169]. Ham propolisin içeriği kaynağına göre genellikle %50 reçine, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen %5 diğer organik bileşikler ve mineral maddelerden meydana gelmektedir. Kovandan toplanan propolis ham olup saflaştırılarak kullanılmalıdır. Propolisin için çeşitli özütlenme yöntemleri vardır. Ham propolisin en pratik çözücüsü %96'lık etanoldur. Tıbbi amaçlı kullanımlarda %70'lik etanol kullanılırken, kimyasal analiz amaçlı çözücü olarak %99'luk etanol gerekmektedir [174]. Propolis üreten ülkelerin başında, Çin, Arjantin, Uruguay, Şili, Brezilya, Kanada ve bazı Doğu Avrupa ülkeleri gelmektedir. Japonya, Brezilya ve Çin'den fazla miktarda propolis ithal etmektedir. Propolis üretiminde en ileri ülke Brezilya'dır. Brezilya'da üretilen çok miktarda propolis, Japonya'ya ihraç edilir ve işlenmesi Japonya'da yapılır. Brezilya'da üretilen propolis dünya pazarlarında önemli yer tutar. Propolis, İngiltere pazarlarında da aranan ve tüketilen bir üründür. Propolisten üretilen kapsül veya tabletler ya çiğnemek ya da içmek için hazırlanan granül şeklinde, boğaz pastilleri, sakız gibi ürünleri piyasada bulmak mümkündür ancak propolis için belirlenen bir kimyasal standardizasyon henüz yoktur. Ayrıca propolis üretimine ait resmi kayıtlar tam olmasa da 1984'lü yıllarda başlayan ve yaklaşık 200 ton olduğu tahmin edilen propolisin dünya piyasalarında ticaretinin yapıldığı bilinmektedir [175].

1.5.1. Propolisin Kullanım Alanları

1.5.1.1. Kozmetik Sanayisinde Kullanımı

Dermatolojik ve kozmetik uygulamalar propolisin en geniş kullanım alanları arasında yer almakta olup, hücre yenileme ve onarma özelliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Kozmetikte, bakterisit ve mantar öldürücü özellikleri ile pek çok uygulama alanı bulmuştur [176]. Propolisten yapılan bitki özütlerinin, arı sütü ve E vitamini ile birlikte kozmetik

sanayisinde cildi besleyici ve temizleyici ürünlerin yapımında geniş ölçüde kullanılmaktadır. Kozmetik ürünler de krem, losyon, şampuan, burun spreyi, diş macunu, sabun, yüz maskesi ve ticari kozmetik preparat hazırlanmasında, propolisin özelliklerinden faydalanılmaktadır. Kozmetik sanayisinden tıbbı kadar çeşitli alanlarda ve formlarda kullanılan propolis, ülkemizde de diş macununda kullanılmaya başlanmıştır [177].

1.5.1.2. İlaç Sanayinde Kullanımı

Propolis genelde ilaç olarak, kardiovasküler ve kan dolaşım sistemi, solunum yolları hastalıkları, diş sağlığı, deri tedavileri, yara tedavilerinde özellikle yanık yaralarda, müköz zar enfeksiyonları ve lezyonları, kanser tedavisi, bağışıklık sistemi tedavisi ve sağlığı, sindirim rahatsızlıkları alanlarındaki tedavilerde kullanıldığı bildirilmiştir [169]. Propolisin kulak enfeksiyonları, bronşlar, astım ve solunum yolları enfeksiyonlarında iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür. Propolisin ilaç gibi kullanılarak mide ve onikiparmak bağırsağı ülserlerinde, romatizma hastalıklarında olumlu sonuçlar alınmıştır. İşçi arılar propolisi, nemden ve soğuktan korunmak için çimento olarak kullanır ve propolisin pek çok mikrobu kısa sürede yok ederken cilt kanserine de iyi geldiği bildirilmektedir. Propolisin diğer bir özelliği de sakinleştirici etkisinin olmasıdır. AIDS hastaları için henüz deneme aşamasında olduğu bildirilmesine rağmen, özellikle başta içerdiği kafeik asit gibi bazı bileşikler nedeniyle uçuk, grip, bazı virüs türleri ile akciğer kanserine karşı etkili olduğu bildirilmiştir [178].

1.5.1.3. Gıda Sanayinde Kullanımı

Propolis antioksidan, antimikrobiyal etkileri ile gıda teknolojisi alanında kullanılmaktadır. Propolisin, insan tüberküloza neden olan basili de kapsayan Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [179]. Propolisin dondurulmuş balık stoklarının ömür uzunluğunu arttırdığı da bildirilmiştir [180]. Propolisin, gıda ürünlerinin dayanıklılığı konusunda en yaygın bilinen, en çok araştırılan en önemli özelliklerinden biri antimikrobiyal aktivitesidir. Propolisin çeşitli bakteri, mantar, virüs ve diğer mikroorganizmalar üzerindeki etkisi ile ilgili pekçok çalışma yapıldığı bildirilmiştir [181]. Özellikle güvenli gıda üretiminde, gıda korunmasında kimyasal koruyucuların yerine alternatif bir doğal katkı maddesi olarak kullanılması konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Propolisin gıda teknolojisinde kullanılmasıyla ilgili yapılan araştırmalar yararlı sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte propolisin gıdalara ilave edilmesinden sonra tat, koku gibi özelliklerindeki değişiklikler ile birlikte, endüstriyel olarak kullanılması için daha

fazla araştırma yapılması gereklidir. Bebek maması gıda sanayisi geliştirmekte olan bir gıda sanayi alanı olup ülkede büyük bir iş hacmine sahiptir. Çeşitli meyve sebze ve hububat ezmelerinin karışımlarından hazırlanan mamalarda genellikle bal bulunmaktadır [182].

1.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), endotel hücrelerine özgü etkiye sahip çok fonksiyonlu bir büyüme faktörü ailesidir [183]. Endotel hücrelerinin çoğalmasına, göç etmesine ve farklılaşmasına neden olur [184].

VEGF, vaskülogenez ve anjiogenez için hem gelişim sırasında hem de yetişkinlerde önemli ve gerekli bir anjiyogenik faktördür [185]. VEGF, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı pekçok işlevde de gereklidir. Bu işlevler arasında embriyogenez, tümör büyümesi, yara iyileşmesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olay vardır [186]. VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (PlGF) olmak üzere altı üyeden meydana geldiği bildirilmiştir [187-189]. Şekil 1.10'da VEGF aracılığı ile gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçler yer almaktadır [190].



Şekil 1.10: VEGF aracılığı ile gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçler [190].

1.6.1. VEGF'in Sentezi

VEGF, endotel hücreleri için önemli bir çoğaltma ve göç etkisine sahip bir faktör olup, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırır ve ovulasyondan sonra VEGF salgılama görevini korpus

VEGF mRNA'sının transkripsiyonu; epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB, keratinosit büyüme faktörü, trombosit büyüme faktörü- β 1 ve interleukin- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Bu faktörlerin olmadığı, ancak VEGF salgılanmasına yol açarak mitojeniteyi tetiklediği bildirilmiştir [193]. VEGF salgılanmasını tetikleyen faktörler Şekil 1.11'de görülmektedir.

28

Hipoksiya, VEGF ve reseptörlerinin yapımını uyararak anjiogenezi başlatan etkili uyaranlardan birisidir. Büyüyen tümörlerde hipoksik bölgelerin oluşması ve bunu engellemek için tümör hücrelerinden VEGF ifadesi ve yeni damar yapımı buna örnek olarak gösterilebilir. Benzer şekilde tıkanan kalp damarlarında gelişen hipoksiya sonrasında da VEGF ifadesi artar. Hipoksiyanın VEGF'ü arttırma mekanizmasının bir bölümü anlaşılabilmiştir. VEGF yapılması hipoksiya tarafından başlatılırken, CO tarafından da engellenmektedir [184, 195]. Hipoksiya ile birlikte pH azalması ve sitokinlerde VEGF ifadesini artırmaktadır [184].

1.6.2. VEGF-A

VEGF-A yara iyileşmesi, ovulasyon, menstruasyon ve gebelik gibi birçok fizyolojik anjiogenez süreçlerini etkiler [196]. Aşırı derecede VEGF-A üreten transgenik farelerde, deride belirgin anjiogenez olduğu ve psöriyazis benzeri lezyonlar geliştiği gösterilmiştir [191]. Öte yandan, VEGF-A geninde mutasyon olan farelerde yara iyileşmesinin de geciktiği bildirilmiştir [192]. Birçok kanser türünde VEGF-A üretiminde artış gösterilmiş, VEGF-A düzeyleri ile hastalığın ilerlemesi arasında bir korelasyon bildirilmiştir [197]. VEGF-A'nın şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir [186, 198, 199]. Bu izoformlardan VEGF121 hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF121, VEGF145 ve VEGF165 salındığında kolayca diffüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF189 ve VEGF206 ise salındığı halde hücrede kalır ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz [186]. VEGF206, VEGF'ün orijinal karakteristik formu olup, yaklaşık 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir [186, 193]. VEGF165, VEGF121'in aksine hücre yüzeyindeki veya ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara ve heparine bağlanır. VEGF189 heparin ve heparan sülfat proteoglikanına bağlanmayı tetikler ve artırır [193].

1.6.3. VEGF-B

VEGF-B geni, iki izoformun (VEGF-B167 ve VEGF-B186) sentezlenmesinden sorumludur. VEGF-B167, özellikle kalp-iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere, geniş doku dağılımı gösterirken, VEGF-B186 izoformuna daha az rastlanır [200].

1.6.4. VEGF-C

Lenf damarlarının oluşmasında (lenfanjiogeneze) rol oynar. VEGFR-2 ve VEGFR3'e bağlanarak vasküler ve lenfatik endoteliyal hücrelerde mitojenik etki yapar [201, 202]. Yapılan bir çalışmada, transgenik farelerin derisinde VEGF-C'nin fazla salınmasının endotel hücre çoğalmasına ve lenf damarlarında genişlemeye sebep olduğu, ancak vasküler doku oluşmadığı bildirilmiştir [203]. VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda etkili bir şekilde rol oynadığı rapor edilmiştir [204].

1.6.5. VEGF-D

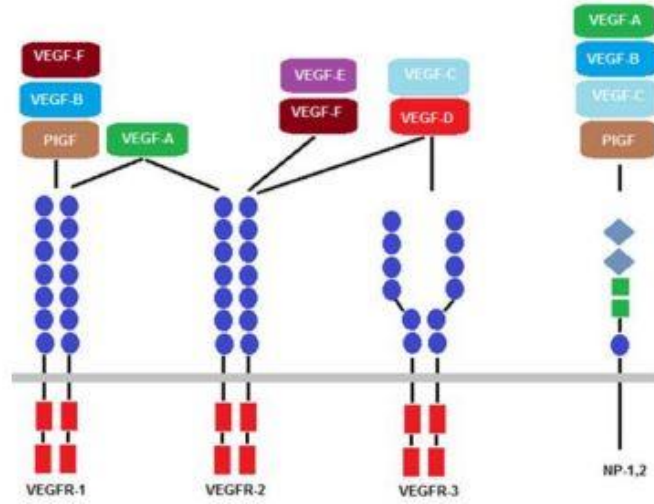
VEGF ailesinin bu üyesi VEGF-C'nin yapısıyla %48 benzerlik gösterir. VEGF-C gibi VEGF-D de öncü protein şeklinde sentezlenir, proteolizle olgun protein haline gelir, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerine bağlanarak endotel hücre proliferasyonu ve lenfanjiogeneze neden olur [205, 206]. Hipokside VEGF-D sentezinin arttığı gösterilmiştir [206]. Birçok tümör dokusunda VEGF-D sentezlendiği ve metastatik dağılıma neden olduğu bildirilmiştir [207, 208].

1.6.6. VEGF-E

VEGF-E VEGF ailesinin bu üyesi diğerlerine kıyasla en az araştırılmıştır ve VEGF-A'nın yapısıyla %20-25 benzerlik gösterir. VEGF-E parapox virüslerinde sentezlenmektedir. Bu virüslerin neden olduğu deri enfeksiyonlarındaki belirgin vazodilatasyondan VEGF-E'nin sorumludur [208, 209]. VEGF-E, VEGFR-2'ye bağlanarak damar geçirgenliğinin artmasına ve endotel hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır [210].

1.6.7. VEGF-F

Yılan zehirinde bulunan VEGF-F'nin iki izoformu (vammın ve VR-1) VEGF-A165 ile %50 yapısal benzerlik gösterir. VR-1 izoformu VEGFR-1'e zayıf, VEGFR-2'ye yüksek afinite ile bağlanırken, vammın sadece VEGFR-2 ile bağlanır. Altta yatan mekanizma henüz açıklanmamış olmasına rağmen, yılan zehirlenmelerinde VEGF-F izoformlarının toksin gibi davrandığı düşünülmektedir [211]. Şekil 1.12' de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi üyelerinin VEGF-1,-2,-3 reseptörleri (VEGFR) ve nöropilinler (NP-1,2) ile etkileşimleri izlenmektedir [212].



Şekil 1.12: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi üyelerinin VEGF-1,-2,-3 reseptörleri (VEGFR) ve nöropilinler (NP-1,2) ile etkileşimleri [212]

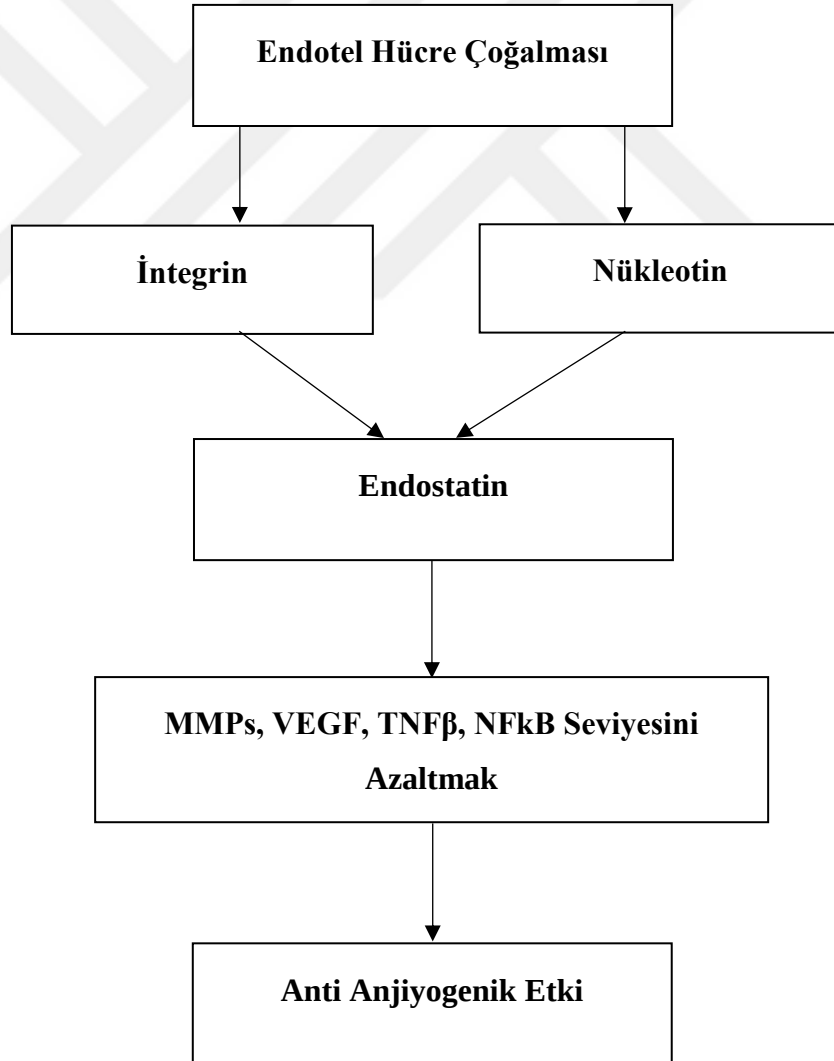
1.6.8. PlGF

VEGF ailesinde yer alan bir faktördür. Sinyal peptitlerinin bölünmesi sırasında önce 131 amino asite sahiptir. Daha sonra yeni amino asitlerin eklenmesiyle VEGF-A ile %37 oranında benzeşen ve 152 amino asit içeren son şekli oluşur [213]. VEGF-B gibi VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir [202]. PlGF ilk kez plasental dokudan izole edilen, kalp ve akciğerlerde de üretilmektedir [214]. PlGF-1 (PlGF131), PlGF-2 (PlGF152), PlGF-3 (PlGF203) ve PlGF-4 (PlGF224) olmak üzere dört izoformun sentezlenmesinden sorumludur [215]. PlGF sentezlenemediğinde, anjiogenez ile damarlarda kollateral oluşumu bozulur, yara iyileşmesi gecikir ve iskemi gelişir [216]. Fazla miktarlarda PlGF sentezlendiğinde ise anjiogenezle seyreden inflamasyon, ödem, tümör oluşumu gibi çeşitli patolojiler görülmektedir [217].

1.7. Endostatin

Endostatin, kolajen XVIII ve onun karboksilik terminalinden proteolitik bölünme ile elde edilen doğal olarak oluşan bir 20-kDa-C terminal fragmanıdır. Endostatin uygulamasının, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörlerin etkisine müdahale ederek yağ dokusunun genişlemesini azalttığı, anjiyogenezin düzenlenmesini engellediği ve tümör aktivitesini baskıladığı belirtilmiştir [218]. Endostatin, anjiyogenezin endojen bir inhibitörüdür. C-Jun N-terminal Kinazın TNF a aktivasyonuna müdahale eder ve anjiyogenez için gerekli olan pro-anjiyogenik faktörleri bloke eder [5].

Adipogenez ve anjiyogenezin aşırı ekspresyonu, damar sistemini hedef alarak obezitenin terapötik müdahalesine yol açmıştır. Yıllar boyunca yürütülen veriler, TNP-470, anjiyostatin ve endostatin olan çeşitli anjiyogenez inhibitörlerinin hem genetik olarak obez hem de yüksek kalorili diyetle indüklenen obez hayvanlar üzerinde çalışılmıştır [219]. Ek olarak anjiyostatin, endostatin ve TNP-470'in hem genetik olarak obez hem de yüksek kalorili diyet indüklenen farelerde uygulanması, endotel hücrelerinin proliferasyonunu azaltarak kilo kaybının yanı sıra adiposit kaybı ile sonuçlanır [6]. Hücre-matriks yapışmalarını ve hücre-hücre yapışmalarını bozarak endotel hücrelerinin genişlemesini engeller. In vitro çalışmalar, endostatinin kan damarındaki endotel hücrelerinin genişlemesini engellediğini [220] ve hayvanlarda anjiyogenez aktivitesini ve tümörlerin büyümesini istila ettiğini göstermiştir (Tablo 1.2). Endostatinin anjiyogenez hücre göçünü baskıladığı sinyal yolu Şekil 1.13'teki gibidir.



Şekil 1.13: Endostatinin anjiyogenez hücre göçünü baskıladığı sinyal yolu

Pro-anjiyogenik faktörler PIGF (plasental büyüme faktörü), TGF (doku büyüme faktörü), VEGF ve TNF $-\beta$, NF κ B (nükleer faktör kappa B) [221]. Endostatinin bağlandığı reseptörlerin ve sonraki etkilerinin bir özeti Tablo 1.2’de görülmektedir.

Tablo 1.2: Endostatinin bağlandığı reseptörlerin ve sonraki etkilerinin bir özeti

Alıcı	Konum	Endostatin bağlanmasının etkileri
VEGFR-2 (flk1/KDR)	Kan damarı ve lenf damarı yüzeyi	VEGFR-2'yi rekabetçi bir şekilde inhibe ederek anjiyogenezi inhibe eder [222]. VEGF-C ile indüklenen ERK/p38/MAPK sinyalleme kaskadını önler [223].
VEGFR-3 (flt-4)	Lenfatik damar yüzeyi	Doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yoluyla lenfanjiyogenezi inhibe eder [224]
İntegrin $\alpha_5\beta_1$	Hücre yüzeyi	Hücre göçünü bozar [225]. İntegrin $\alpha_5\beta_1$ 'in kümelenmesine ve caveolin-1 ile ilişkilendirilmesine neden olur [226]. Fosforile edilmiş Src'nin caveolin-1 ile ilişki kurmasına ve fokal adezyon faktörünü ve aktin stres liflerini bozmasına neden olur [227-229]. Mast hücrelerinin fibronektine bağlanmasını önlediği hipotezi [230, 231].
İntegrin $\alpha_v\beta_3$	Hücre yüzeyi	Anjiyogenezi inhibe eder [227] Mast hücresinin vitronektine bağlanmasını önlediği varsayılır [231]
Glypican-1 ve -4	Kan damarı yüzeyi	Belirsiz mekanizma yoluyla anti-anjiyojenik etkileri ortaya çıkarmak için endostatinin yüksek afiniteli reseptörüne bağlanması için gereklidir [232, 233].

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Askari ve diğ. (2018) yaptıkları çalışmada sıçanlarda operasyon sonrası indüklenen peritoneal yapışmanın şiddeti üzerine İran propolisinin etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 48 haftalık ve ağırlıkları yaklaşık 275 ± 25 olan sıçanlar biri kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrılmış ve deney gruplarına tuzlu suda 50 mg/kg, 100 mg/kg and 200 mg/kg olacak şekilde propolis verilmiştir. Uygulamada peritoneal yapışma makroskopik olarak incelenmiştir. Bununla birlikte IL-6, IL-1 β and TNF- α gibi yangı faktörlerinin seviyeleri, TGF- β 1 and VEGF büyüme faktörleri ELISA testi ile tüm deney gruplarında belirlenmiştir. Aynı zamanda nitrik oksit, malondialdehit ve glutatyon gibi biyokimyasal indeksler de ölçülmüştür. Çalışmada doza bağlı olarak propolis uygulamasının peritoneal yapışmada anti-inflamatuar, anti- anjiyojenik ve antioksidant özelliklerini azaltabildiği, bu sebeple de propolisin cerrahi sonrası peritoneal yapışmada koruyucu olarak görev alabileceği belirtilmiştir [234].

Bir çalışmada yüksek yağ diyeti ile beslenen sıçanlarda lipid metabolizması ve yağ birikimi üzerine propolisin etkisi test edilmiştir. Bu amaçla 4 haftalık Wistar sıçanlar 8 hafta süresince propolis ile beslenmiştir. Kontrol grupları yüksek yağlı beslenirken düşük ve yüksek gruplara sırasıyla %0.5 ve %0.05 propolis eklenmiş yüksek yağ diyeti ile beslenmiştir. Çalışmada yüksek grubun beyaz adipöz dokusunun toplam ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bununla birlikte PPAR α proteininin yüksek gruptaki adipöz dokudaki seviyesinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya göre propolis uygulamasının vücut yağ birikimi ve dislipidemide (kolesterol bozukluğu) olumlu anlamda etkin olabileceği belirtilmiştir [235].

Diğer bir çalışmada propolisin diyete bağlı hiperlipidemi üzerine etkisi farelerde aterojenik indeksleri ve propolis etanol ekstraktının (EEP) antioksidatif kapasitesini ve yüksek yağlı diyetle (HFD) beslenen farelerde lipid profili, hepatorenal fonksiyon, aterojenik indeksler üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Farelere 30 gün boyunca ağızdan propolis etanol ekstraktının (50 mg/kg) verilmiştir. Propolis etanol ekstraktının, farelerin ağırlığını ve karaciğerdeki lipid birikimini azaltmış ve in vitro antioksidatif aktivitelere sahiptir. Propolis etanol ekstraktının, anti-hiperlipidemik ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve kardiyovasküler sistem ve hepatorenal fonksiyonlar üzerinde koruyucu etki göstermiştir. Hiperlipidemik bozukluklara yardımcı olan bir gıda takviyesi olarak propolisin geleneksel kullanımının doğrulanmasına katkıda bulunmuştur [236].

Farklı bir çalışmada farelere implante edilen kolonik karsinomda endostatinin vasküler endotelyal büyüme faktörü, reseptörlerinin ekspresyonu ve neovaskülarizasyon üzerindeki etkilerini incelemek için endostatinin tüysüz farelere implante edilen kolonik karsinom hücre dizisi üzerindeki antianjiyogenik etkilerini ve mekanizmasını araştırılmıştır. Farelere, karsinom oluşturmak için LS-174t kolonik karsinom hücre dizisi ile deri altı enjeksiyonu yapılmış ve rastgele iki gruba ayrılmıştır. Fareler, iki hafta boyunca her gün endostatin enjeksiyon ile verilmiştir. Tümör alındıktan sonra tümör hacimleri belirlenmiş ve CD34, VEGF ve Flk-1 ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. Kontrol grubuna (1.198 ± 0.105) kıyasla, endostatin grubunda tümör hacmi önemli ölçüde inhibe edilmiş (%84,17) ve endostatin grubunda da tümör ağırlığı önemli ölçüde inhibe edilmiştir. Endostatin, Vegf/Flk-1 yolunu bloke ederek tümör büyümesini ve anjiyogenezi inhibe edebilir aynı zamanda anti-anjiyogenez inhibitörlerinin özelliklerini inceleyerek yeni bir anti-karsinom ilacı geliştirmek için teori temelini sağlamıştır [237].

Diğer bir çalışmada anjiyogenez inhibitörü olan endostatin, sıçanlarda bleomisin (BLM-kanser tedavisinde kullanılan antitümöral etkili bir ilaç) ile indüklenen pulmoner fibrozis üzerinde etkileri araştırılmıştır. 200-250 g ağırlığındaki 8 haftalık Sprague-Dawley (SD) erkek sıçanlar rastgele beş deney grubuna ayrılmıştır: Salin (belli ölçülerde sodyum bikarbonat ve sodyum klorür içeren distile su çözeltisi), BLM, BLM artı erken endostatin tedavisi, BLM artı geç endostatin uygulaması ve BLM artı tam zamanlı endostatin tedaviler uygulanmıştır. Erken endostatin uygulaması, sıçanlarda BLM'nin neden olduğu pulmoner fibrozisde fibrotik değişiklikleri hafifletmiştir. Endostatin tedavisi, VEGF/VEGFR-2'nin (Flk-1) ekspresyonunu ve hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz 1/2'nin (ERK1/2) aktivasyonunu inhibe ederek MVD (mikrovasküler yoğunluğu)'yi azaltmıştır. Endostatin tedavisi ayrıca BLM'nin neden olduğu pulmoner fibrozisin erken inflamatuvar fazı sırasında bronkoalveolar lavaj sıvısını infiltre eden inflamatuvar hücrelerin sayısını da azaltmıştır. Ek olarak, endostatin tedavisi ile tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve dönüştürücü büyüme faktörü β 1 (TGF- β 1) seviyeleri azaltmıştır [238].

Farklı bir çalışmada soğuğa maruz kalmanın insan kahverengi yağ dokusu lipid içeriğinde, heterojen değişikliklerini indüklediğini belirtmişlerdir. Bu amaçladaki amaç yağ/su manyetik rezonans görüntüleme tekniğini kullanarak kahverengi yağ dokudaki lipid içeriğindeki (yağ sinyali fraksiyonu) bu değişiklikleri ölçmektir. Çalışma 8 erkek ile yapılmış olup ilgili kahverengi yağ dokusu bölgeleri tanımlanmış ve vokseller başlangıç değerlerine göre yağ sinyali fraksiyonlarına göre onarlı şekilde (0-%10, %10-20... %90-

100) gruplanmıştır. Kahverengi yağ dokusu lipid içeriğinin heterojen bir morfolojisini içermekteydi. Başlangıç yağ sinyali fraksiyonu değerleri %60-100 olan vokseller yağ sinyali fraksiyonunda önemli bir düşüş sergilerken başlangıç yağ sinyali fraksiyonu %0-30 olan voksellerde yağ sinyali fraksiyonunda eş zamanlı bir artış meydana gelmiştir. Verilere göre sağlıklı genç erkeklerde soğuğa maruz kalma kahverengi yağ dokusunda dinamik ve heterojen bir tepki ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte başlangıçta lipid bakımından zengin olan alanlarda lipid kaybının yaşandığı ve başlangıçta lipid miktarı düşük olan alanlarda ise net lipid birikiminin meydana geldiği belirtilmektedir [239].



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tarafından üretilen 3 aylık Wistar ırkı dişi 36 sıçan çalışmada kullanıldı. Sıçanlar deney gününe kadar 12 saat aydınlık/karanlık, havalandırılmalı, 24°C’de, özel kafeslerde barındırıldı. Çalışmada ağırlıkları 221-250 g arasında değişen sıçanlar kullanıldı.

Kullanılan hayvanlar altı gruba ayrıldı. Her grupta 6 sıçan bulunmaktadır:

Grup 1 (Normal ağırlık- Normal beslenme): Katkısız pellet yem ile beslendi.

Grup 2 (Obez grup- Yüksek yağlı diyet ile beslenme): Yüksek yağ diyeti (HFD) uygulanarak obezite sağlandı.

Grup 3 (Normal ağırlık- Soğuk stres): Katkısız pellet yem ile beslendi ve soğuk stres uygulandı.

Grup 4 (Obez grup- Soğuk stres): Yüksek yağ diyeti (HFD) ile beslendi ve soğuk stres uygulandı.

Grup 5 (Normal ağırlık- Propolis uygulama): Katkısız pellet yem ile beslendi ve propolis uygulandı.

Grup 6 (Obez grup- Propolis uygulama- Soğuk stres): Yüksek yağ diyeti (HFD) ile beslendi, propolis ve soğuk stres uygulandı.

Sıçanlar deneyin başında tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Sonrasında sıçanlar kesim gününe kadar her hafta tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

3.1.1. Normal Beslenme

Kalori beslenme yapılan gruptaki sıçanlar standart yem ile beslendi ve ad libitum su verildi. Yemler kafes üzerine konuldu. Şekil 3.1’de standart sıçan yemi görülmektedir. Tablo 3.1’de ise standart yem içeriği yer almaktadır.



Şekil 3.1. Standart sıçan yemi

Tablo 3.1. Standart Sıçan Yem İçeriği

Ham protein	%24,21
Sodyum	%0,26
Kasliyum	%1,09
Ham lif	%7,68
Nişasta	%27,30
Şeker	%4,84
Ham kül	%7,70
Metiyonin	%0,53

Tablo 3.1 Standart sıçan yem içeriği. Kullanılan maddeler: mısır, kepek, premix, ayçiçek küspesi, bitkisel ham yağ, tuz, mermer tozu, soya küspesi. Genetiği değiştirilmiş soya ve soya ürünleri içermektedir. (DSA FR-01 fare rat yemi / info@dsa-tr.com)

3.1.2. Obezite Oluşturulması

Yüksek yağ diyeti ile beslenme yapılan gruplardaki sıçanlar DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat- Blue özel sıçan yemi ile beslendi ve ad libitum su verildi. Yemler kafes üzerine konuldu (Tablo 3.2).

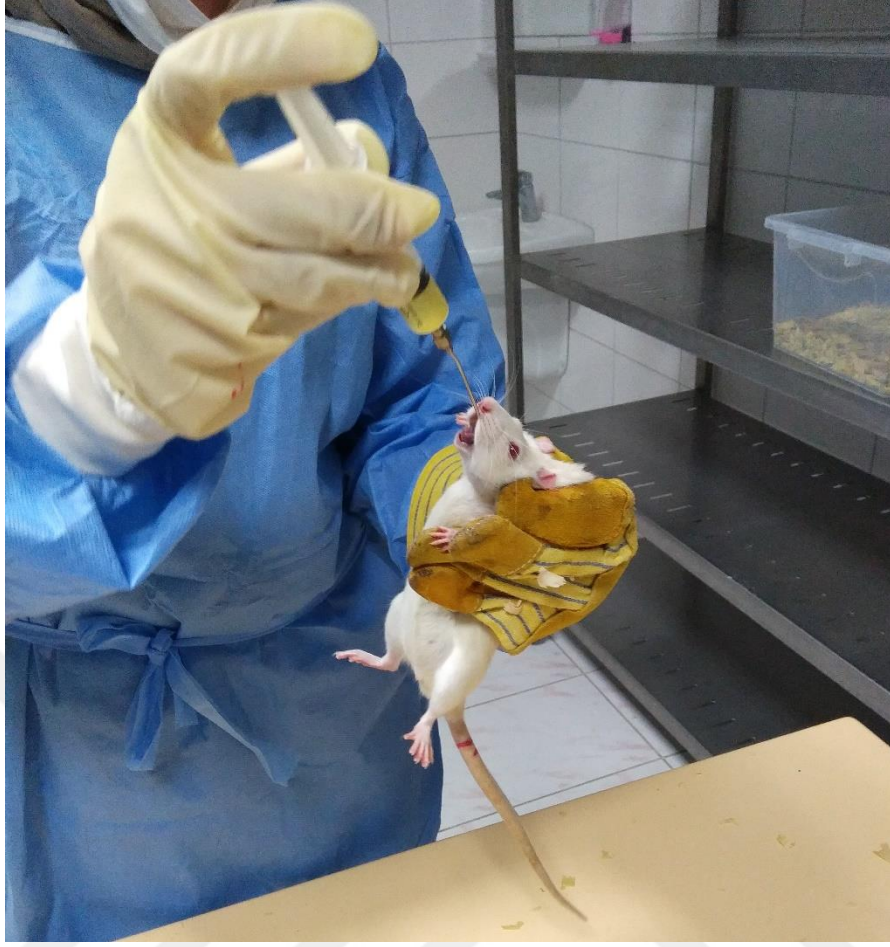
Tablo 3.2. Obez Sıçan Yem İçeriği

Protein, %	23.6	Mineral	
Arginine, %	0.90	Calcium, %	0.79
Histidine, %	0.67	Phosphorus, %	0.59
Isoleucine, %	1.24	Phosphorus (available), %	0.77
Leucine, %	2.24	Potassium, %	0.77
Lysine, %	1.88	Magnesium, %	0.07
Methionine, %	0.67	Sodium, %	0.15
Cystine, %	0.48	Chlorine, %	0.25
Phenylalanine, %	1.24	Fluorine, ppm	1.2
Tyrosine, %	1.31	Iron, ppm	64
Threonine, %	1.00	Zinc, ppm	46
Tryptophan, %	0.29	Manganese, ppm	76
Valine, %	1.47	Copper, ppm	7.8
Alanine, %	0.71	Cobalt, ppm	0.0
Aspartic Acid, %	1.66	Iodine, ppm	0.27
Glutamic Acid, %	5.28	Chromium, ppm	2.6
Glycine, %	0.50	Molybdenum, ppm	2.11
Proline, %	3.04	Selenium, ppm	0.29
Serine, %	1.43		
Taurine, %	0.00		
Yağ %	34.9	Vitamin	
Cholesterol, ppm	301	Vitamin A, IU/g	5.2
Linoleic Acid, %	4.70	Vitamin D-3 (added), IU/g	1.3
Linolenic Acid, %	0.39	Vitamin E, IU/kg	67.6
Arachidonic Acid, %	0.06	Vitamin K, ppm	0.65
Omega-3 Fatty Acids, %	0.39	Thiamin, ppm	6.2
Total Saturated Fatty Acids, %	13.68	Riboflavin, ppm	8.7
Total Monounsaturated		Niacin, ppm	39
Fatty Acids, %	14.00	Pantotenik asit, ppm	21
Fiber (max), %	6.5	Folic Acid, ppm	2.8
Carbohydrates, %	25.9	Pyridoxine, ppm	7.5
Energy (kcal/g) ²	5.16	Biotin, ppm	0.3
From: kcal	%	Vitamin B-12, mcg/kg	17
Protein 0.943	18.3	Choline Chloride, ppm	1.290
Yağ (ether extract) 3.140	60.0	Ascorbic Acid, ppm	0.0
Karbonhidrat 1.037	20.1		

Obezite grubundaki sıçanlara yüksek yağ diyeti içeren DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat- Blue özel sıçan yemi kullanılmıştır.

3.1.3. Propolis Uygulaması

Propolis içme suyu ile 100 mg/kg/gün olacak şekilde 2 hafta süre ile her gün gavaj yoluyla verildi Gavaj yolu ile sıçanlara propolis verilmesi Şekil 3.2’de görülmektedir.



Şekil 3.2: Gavaj yolu ile propolis verilmesi

3.1.4. Soğuk Stresi Uygulaması

Soğuk stresi uygulaması yapılacak kafesler 12 ± 2 °C' ye ayarlanmış ortamlarda 48 saat süre ile bekletildi. Soğuk stresi uygulaması sırasında gözlem yapılarak kontrol edildi.

3.2. Dokuların Alınması

Öncelikle anestezi işlemi için anestezik madde olarak 1500 μ L/kg ketamin ve 500 μ L/kg ksilazin intramüsküler olarak uygulandı. Sıçanların bayılmaları, arka ayakları pensetle sıkıştırılarak 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, Kalp, Kahverengi ve Beyaz Yağ Dokularının Toplanması ve Homojenizasyon İşlemi

Perfüzyon işleminden sonra sıçanın kalbi çıkarılarak ötenazi yapıldı ve dokular teker teker alınmaya başlandı. Akciğer dokusunu ve sonra karaciğer dokusunun bir kısmı alındı. Serum fizyolojikte tekrar perfüze edilerek etiketli aliminyum folyolara sarıldı. Barsaklar kaldırılarak retroperitoneal beyaz yağ dokusu alındı. Sıçanın dorsal kısmı açılarak interskapüler kahverengi yağ dokusu alındı. Her doku alındığında beklemeden sıvı azot içerisine konuldu.

Diseksiyon işlemleri bittikten sonra dokular sıvı azottan çıkarılarak -40 °C’de analiz yapılncaya kadar muhafaza edildi. Homojenizasyon işlemi için dokular tarası alınmış mikrosantrifüj tüplerine konularak tartıldı ve 20 µl/mg olacak şekilde PBS tamponu (2 mM pH 7.3) eklendi. Mikrosantrifüj tüpleri içerisinde doku makası ile 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, kalp, beyaz ve kahverengi yağ dokusu homojenat örneklerinde VEGF miktarı Boster Biological Technology Ltd. tarafından üretilen Rat VEGF ELISA Kit (EK0540) ile 450 nm’de mikroparka 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. 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.

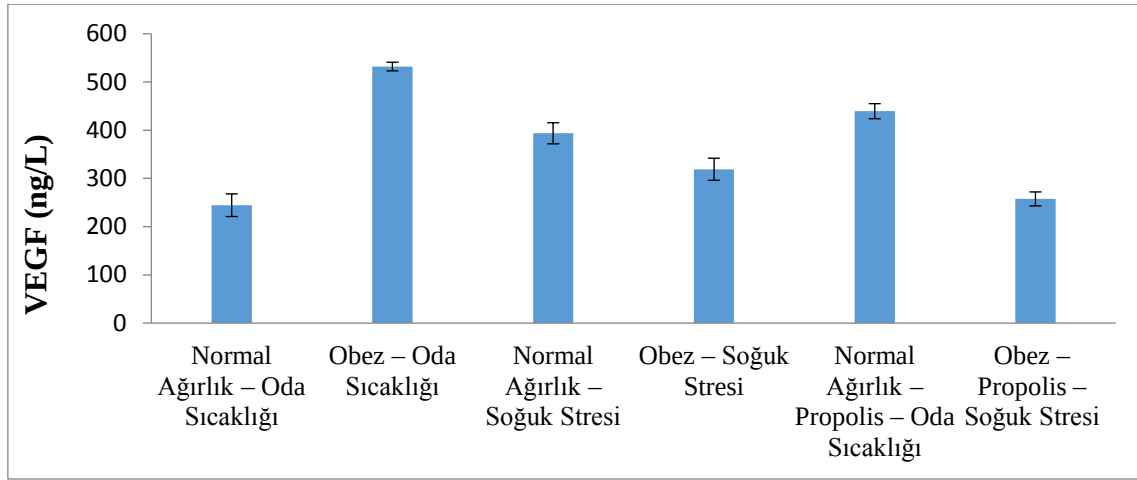
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bulguların değerlendirilmesinde, **ağırlık** (normal ağırlık ve obez), **sıcaklık** (oda sıcaklığı ve soğuk stresi uygulaması), **beslenme** (normal beslenme, aşırı yağlı diyetle beslenme ve propolis uygulaması) dikkate alınmıştır.

Bu üç faktöre göre oluşturulan gruplardan “Normal ağırlık ve oda sıcaklığı” uygulama grubu kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’da gruplara göre vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri verilmiştir. Kahverengi yağ dokusunda VEGF düzeyleri, obez-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış obez-oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($532,03\pm 8,97$ ng/L). Obez-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık propolis ile beslenme oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal ağırlık-soğuk stresi grubunda normal ağırlık oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal ağırlık-propolis beslenme- oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez-soğuk stres grubunda obez propolis beslenme soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.1: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Grup	VEGF (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	244,40 $\pm$ 23,43
Obez – Oda Sıcaklığı	532,03 $\pm$ 8,97
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	393,61 $\pm$ 21,91
Obez – Soğuk Stresi	319,03 $\pm$ 22,91
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	439,43 $\pm$ 15,60
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	257,46 $\pm$ 14,47

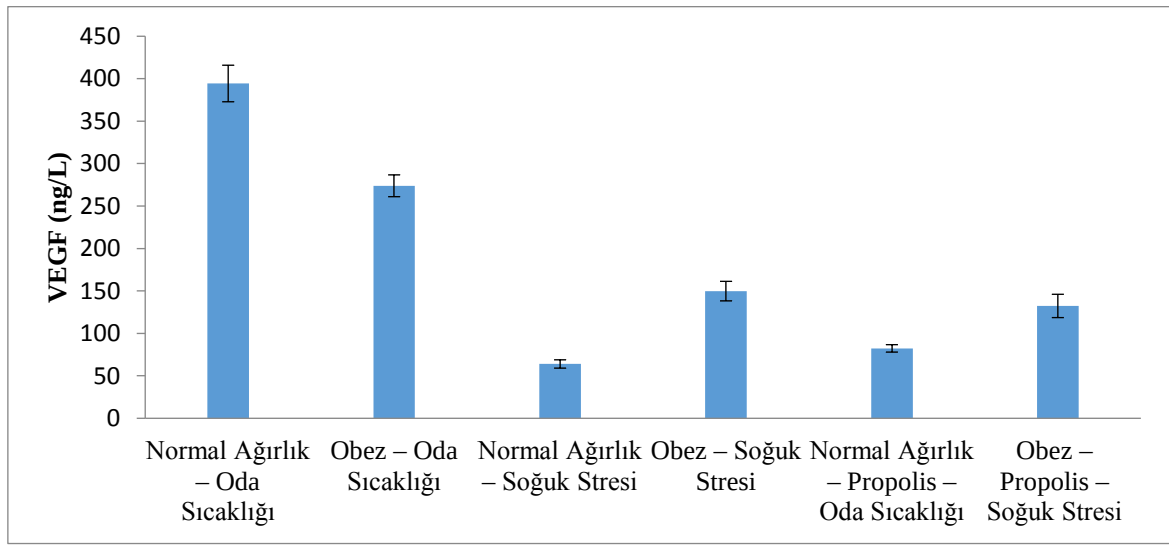


Şekil 4.1: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Beyaz yağ dokusundaki vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) düzeyleri Tablo 4.2 ve Şekil 4.2’de verilmiştir. Beyaz yağ dokusunda VEGF düzeyleri, normal ağırlık-oda sıcaklığı grubunda obez grup -oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış normal ağırlık -oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($394,36\pm21,53$ ng/L). Obez grup -oda sıcaklığı grubunda Obez grup – propolis beslenme- soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez grup –soğuk stres grubunda normal ağırlık-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez grup- propolis beslenme -soğuk stres grubunda normal ağırlık-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.2: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Grup	VEGF (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	394,36±21,53
Obez – Oda Sıcaklığı	273,85±12,83
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	63,99±4,88
Obez – Soğuk Stresi	149,80±11,52
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	82,36±4,35
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	132,35±13,73

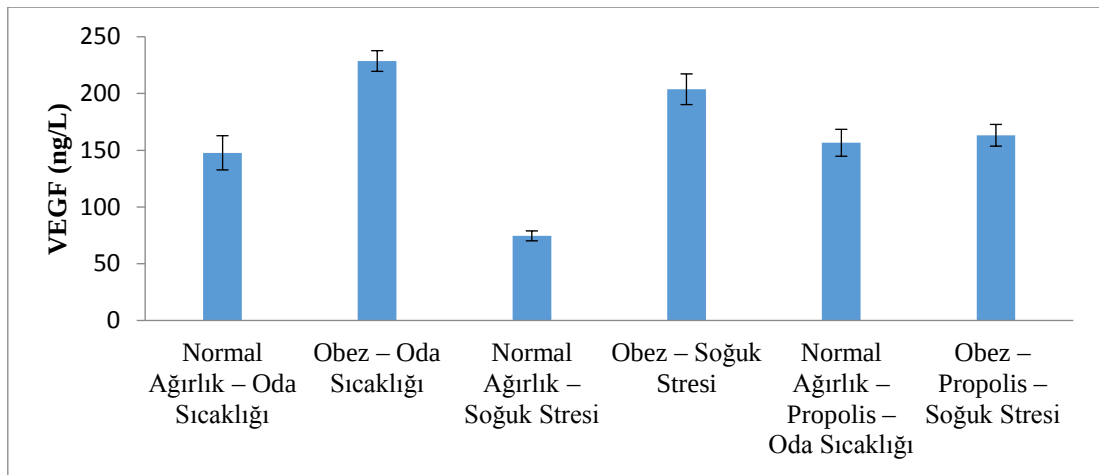


Şekil 4.2: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Gruplara göre vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri verilmiştir (Tablo 4.3 ve Şekil 4.3). Kalp dokusunda VEGF düzeyleri, obez-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış Obez-oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($228,62\pm9,11$ ng/L). Obez-soğuk stresi grubunda obez- propolis beslenme-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez-soğuk stresi grubunda normal ağırlık-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez - propolis beslenme-soğuk stresi grubunda normal ağırlık-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.3: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Grup	VEGF (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	147,70±15,08
Obez – Oda Sıcaklığı	228,62±9,11
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	74,52±4,37
Obez – Soğuk Stresi	203,72±13,50
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	156,56±11,86
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	163,20±9,55



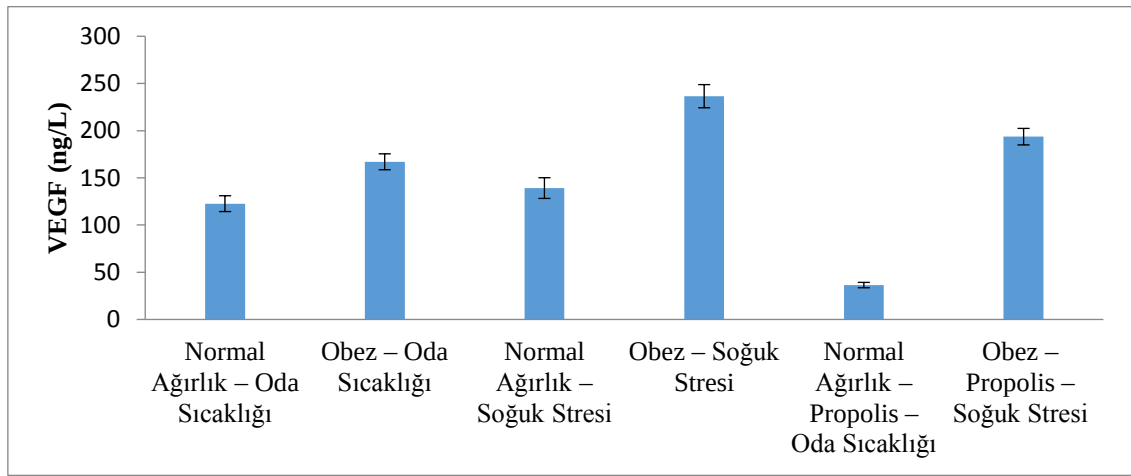
Şekil 4.3: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Gruplara göre vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'te verilmiştir. Akciğer dokusunda VEGF düzeyleri, obez-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Obez- soğuk stresi grubunda obez-propolis beslenme-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış Obez-soğuk stresi grubunda saptanmıştır ($236,50\pm12,29$ ng/L). Obez- soğuk stresi grubunda normal ağırlık-soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.4: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Grup	VEGF (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	122,66±8,39
Obez – Oda Sıcaklığı	166,98±8,43
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	139,16±10,97
Obez – Soğuk Stresi	236,50±12,29
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	36,42±2,86
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	193,62±8,77

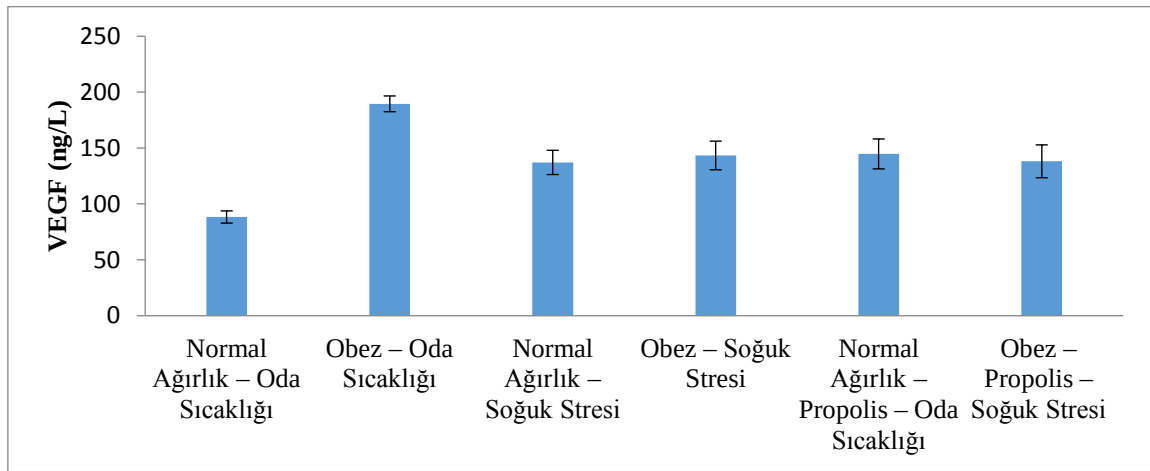


Şekil 4.4: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Gruplara göre vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri Tablo 4.5 ve Şekil 4.5'te verilmiştir. Karaciğer dokusunda VEGF düzeyleri, obez-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış Obez-oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($189,52\pm7,04$ ng/L). Normal ağırlık-propolis beslenme-oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal ağırlıksoğuk stres grubunda normal ağırlık-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.5: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Grup	VEGF (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	88,32±5,43
Obez – Oda Sıcaklığı	189,52±7,04
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	137,12±10,85
Obez – Soğuk Stresi	143,34±12,84
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	144,70±13,39
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	138,12±14,70

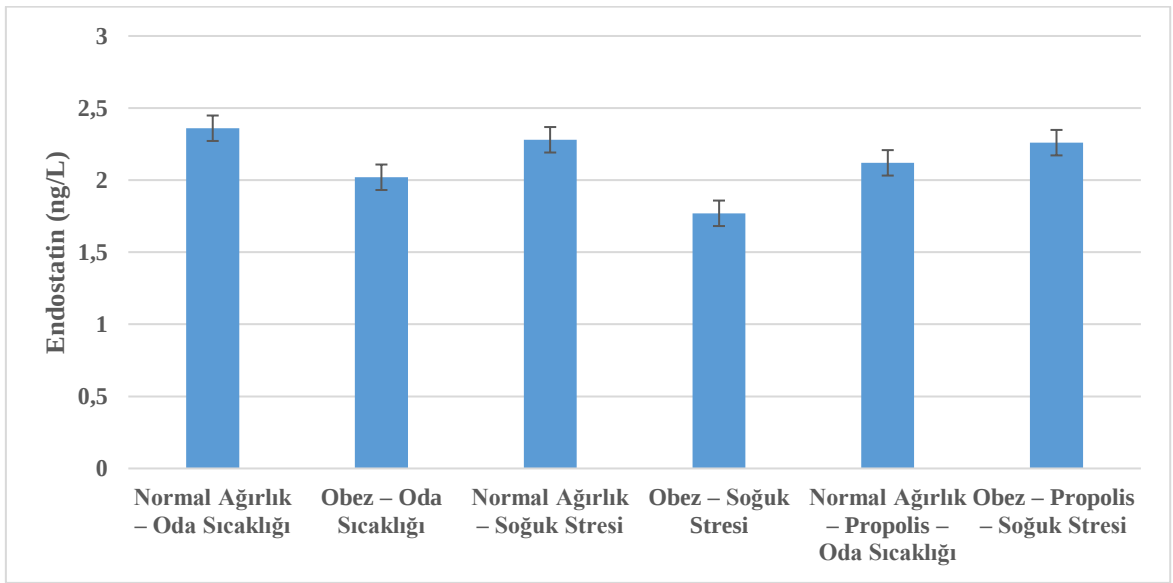


Şekil 4.5: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleri.

Uygulama gruplarına göre vasküler endostatin (ES) düzeyleri Tablo 4.6 ve Şekil 4.6’te verilmiştir. Kahverengi yağ dokusunda ES düzeyleri, normal-soğuk stres grubunda obez – soğuk stres grubuna göre azalma göstermiş ve bu azalma obez soğuk stresi grubunda istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En önemli azalma obez – soğuk stresi grubunda saptanmıştır ($1,77\pm0,006$ ng/L). Obez – propolis beslenme – soğuk stres grubunda obez – soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal ağırlık propolis ile beslenme oda sıcaklığı grubunda normal ağırlık oda sıcaklığı grubuna göre önemsiz bir artış artış göstermiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Grup	ES (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	2,36±0,11
Obez – Oda Sıcaklığı	2,02±0,07
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	2,28±0,18
Obez – Soğuk Stresi	1,77±0,06
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	2,12±0,08
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	2,26±0,16

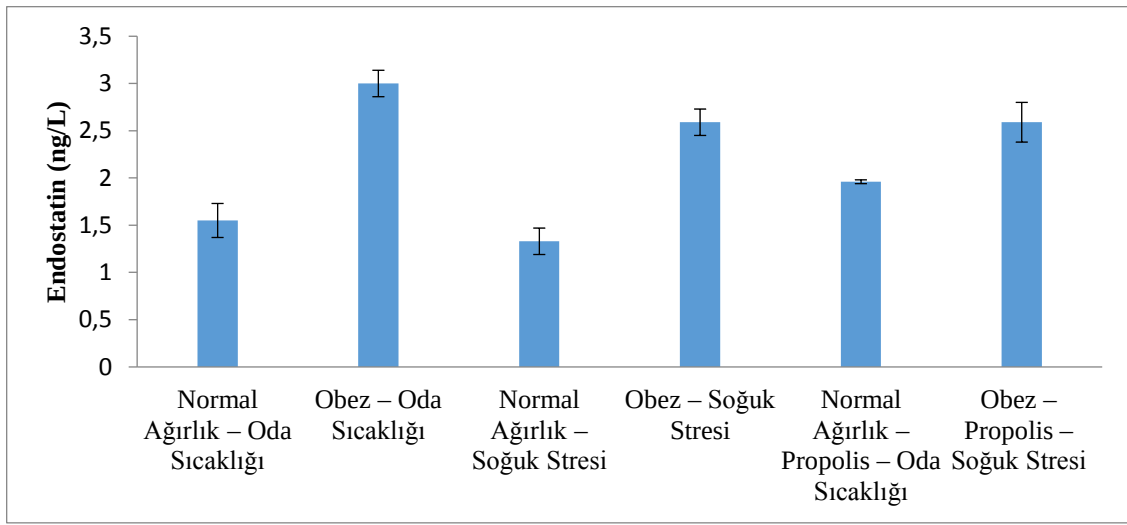


Şekil 4.6: Kahverengi yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Uygulama gruplarına göre vasküler endostatin (ES) düzeyleri Tablo 4.7 ve Şekil 4.7’de verilmiştir. Beyaz yağ dokusunda ES düzeyleri, obez – oda sıcaklığı grubunda normal – oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış obez-oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($3,00\pm0,14$ ng/L). Obez – soğuk stres grubunda normal – soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez propolis beslenme grubunda normal ağırlık propolis beslenme oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.7: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Grup	ES (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	1,55±0,18
Obez – Oda Sıcaklığı	3,00±0,14
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	1,33±0,14
Obez – Soğuk Stresi	2,59±0,14
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	1,96±0,14
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	2,59±0,021

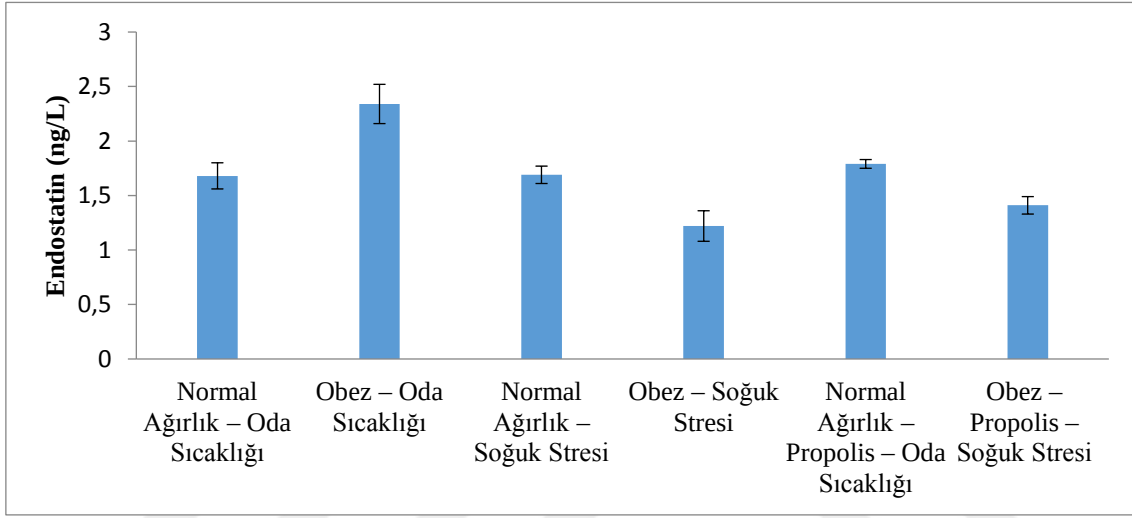


Şekil 4.7: Beyaz yağ dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Gruplara göre vasküler endostatin (ES) düzeyleri Tablo 4.8 ve Şekil 4.8’de verilmiştir. Kalp dokusunda ES düzeyleri, obez – oda sıcaklığı grubunda normal – oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış obez-oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($2,34\pm0,18$ ng/L). Normal ağırlık – soğuk stres grubunda obez – soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Obez oda sıcaklığı grubunda obez – soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal ağırlık propolis beslenme oda sıcaklığı grubunda obez – propolis beslenme soğuk stres grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.8: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endostatin (ES) düzeyleri.

Grup	ES (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	1,68±0,12
Obez – Oda Sıcaklığı	2,34±0,18
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	1,69±0,08
Obez – Soğuk Stresi	1,22±0,14
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	1,79±0,04
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	1,41±0,08

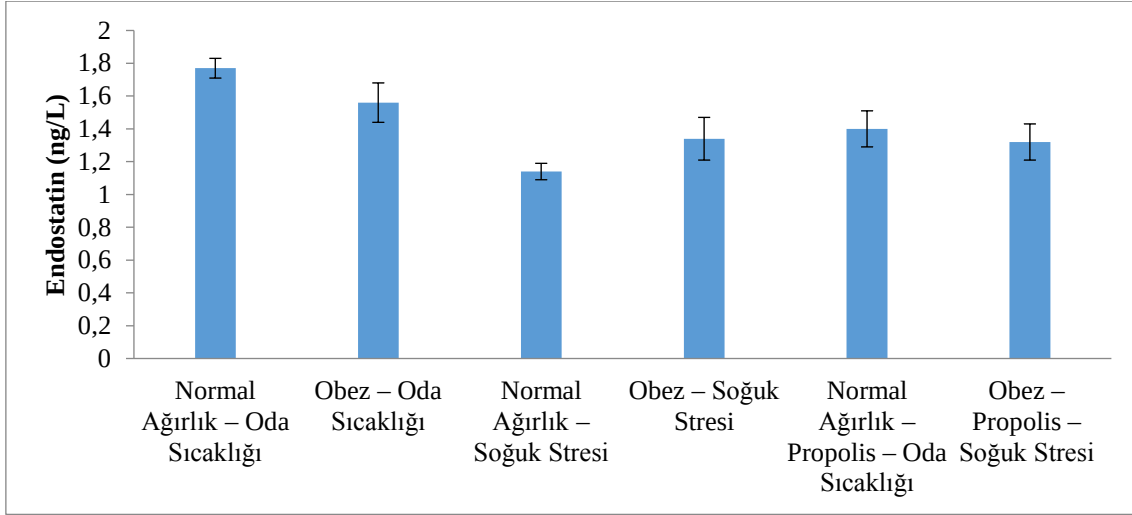


Şekil 4.8: Kalp dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Uygulama gruplarına göre vasküler endostatin (ES) düzeyleri Tablo 4.9 ve Şekil 4.9’da verilmiştir. Akciğer dokusunda ES düzeyleri, normal – oda sıcaklığı grubunda normal – propolis beslenme-oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). En yüksek artış normal -oda sıcaklığı grubunda saptanmıştır ($1,77\pm0,06$ ng/L).

Tablo 4.9: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak vasküler endostatin (ES) düzeyleri.

Grup	ES (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	1,77±0,06
Obez – Oda Sıcaklığı	1,56±0,12
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	1,14±0,05
Obez – Soğuk Stresi	1,34±0,13
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	1,40±0,11
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	1,32±0,11

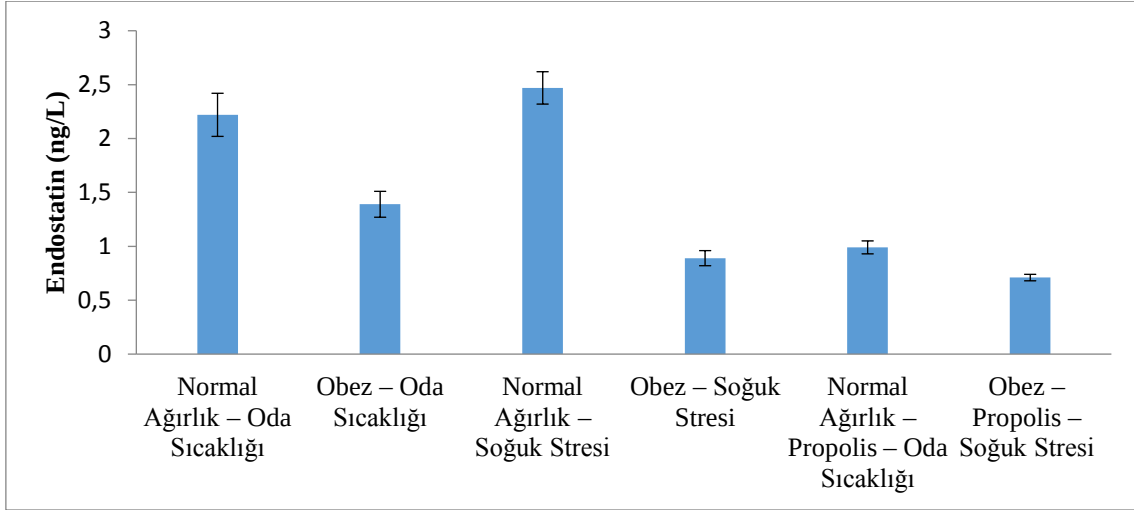


Şekil 4.9: Akciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Uygulama gruplarına göre vasküler endostatin (ES) düzeyleri Tablo 4.10 ve Şekil 4.10'da verilmiştir. Karaciğer dokusunda ES düzeyleri, normal – soğuk stresi grubunda obez – soğuk stresi grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.05$). En yüksek artış normal-soğuk stresi grubunda saptanmıştır ($2,47\pm0,15$ ng/L). Normal – oda sıcaklığı grubunda obez – oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Normal – oda sıcaklığı grubunda normal – propolis beslenme – oda sıcaklığı grubuna göre artış göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.10: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

Grup	ES (ng/L)
Normal Ağırlık – Oda Sıcaklığı	2,22±0,20
Obez – Oda Sıcaklığı	1,39±0,12
Normal Ağırlık – Soğuk Stresi	2,47±0,15
Obez – Soğuk Stresi	0,89±0,07
Normal Ağırlık – Propolis – Oda Sıcaklığı	0,99±0,06
Obez – Propolis – Soğuk Stresi	0,71±0,03



Şekil 4.10: Karaciğer dokusunda, obezite, soğuk stresi ve propolis uygulamasına bağlı olarak endostatin (ES) düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada, obezite olgusunda, soğuk stresi ve propolis ile beslenmeye bağlı olarak, karaciğer, akciğer, kalp dokusu, beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda anjiyogenik faktör olan VEGF ve antianjiyogenik faktör olan endostatin düzeyleri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde kahverengi yağ dokusundaki VEGF düzeyinin soğuk stresi ve propolis uygulama gruplarında artış gösterirken, beyaz yağ dokusunda azalma gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde akciğer, karaciğer ve kalp dokusunda da genel olarak VEGF düzeylerinde artış belirlenmiştir. Antianjiyogenik faktör olan endostatin düzeyleri ise kahverengi yağ dokusunda azalırken beyaz yağ dokusunda genel olarak artış göstermiştir. Karaciğer, akciğer ve kalp dokusunda ise genel olarak endostatin düzeyinde azalma gösterdiği saptanmıştır.

Beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu enerji ve ısı eldesi yönünden değerlendirildiğinde artışların olabileceği, diğer dokularda ise farklılıkların olması dokuların işlevine bağlı olarak farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Soğuk stresi ile ilgili yapılan bir çalışmada, soğuk stresinin, sıçanların kahverengi yağ dokusunda VEGF düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [240]. Tarafımızdan yapılan çalışmada da kahverengi yağ dokusunda soğuk stresi uygulamasına bağlı olarak VEGF düzeyindeki artışla benzerlik göstermektedir. Ayrıca soğuk stresi uygulamasına bağlı olarak beyaz yağ doku, akciğer, karaciğer ve kalp dokusunda VEGF düzeyinde genel olarak artış saptanmıştır. Güçlü bir anjiyogenez inhibitörü kollajen XVIII'in bir proteolitik parçası olan endostatin'in soğuk stresine maruz kalınması ile ilgili olarak yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tarafımızdan yapılan çalışmada özellikle soğuk stresine maruz kalan sıçanlarda endostatin düzeylerinde azalma ilk kez tespit edilmiştir. Bununla birlikte diyetle ilgili olarak endostatin ile ilgili bir çalışma Wang vd. (2015) tarafından yapılmıştır [241]. Wang vd. (2015) tarafından yapılan çalışmada kalp, karaciğer, akciğer ve böbreklerin ağırlığında değişim olmadığını, yüksek yağ diyeti ile beslenen farelere endostatin verilmesi beyaz dokusunun ağırlığını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, endostatin verilen yüksek yağ diyeti ile beslenen farelerdeki adipositlerin boyutlarının, endostatin yüksek yağ diyeti ile beslenen hayvanlardakinden daha küçük olduğunu ortaya çıkaran ayrıntılı bir beyaz yağ dokusu histolojik analizi ile endostatinin, yüksek yağ diyeti ile beslenen farelerde obezite gelişiminin inhibisyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir.

Propolis, arı salgılarının bitkisel eksüdalarla karıştırılmasından elde edilen doğal bir üründür. Propolis flavonoidler ve sinnamik asit türevleri açısından zengin olduğu için kanser, inflamasyon ve metabolik hastalıklara karşı tedavilerde propolis ekstraktlarının uygulanması araştırılmıştır. Hayvansal ve hücrel modellerden yararlanan biriken kanıtlar, propolis özlerinin adipogenezi, adipokin salgısını, gıda alımını ve enerji harcamasını kontrol ederek obezite üzerinde terapötik etkileri olduğunu göstermektedir. Hayvansal ve hücrel modellerde yapılan araştırmalar, propolisin oksidatif stresi, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin birikimini ve yağ dokusu inflamasyonu modüle ettiğini ve bunların tümü insülin direncine veya insülin salgılanmasındaki bozukluklara katkıda bulunduğunu göstermiştir [242].

Literatür bilgilerine göre propolis diyeti ve soğuk stresi uygulamasına bağlı olarak anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerden VEGF ve endostatin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Tarafımızdan yapılan çalışmada soğuk stresi ve obeziteye bağlı olarak kahverengi ve beyaz yağ dokusunda genel olarak artış gösterirken kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda endostatin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda ve soğuk stresine bağlı olarak VEGF düzeyinde artış olduğu ve endostatin düzeyinde ise beyaz yağ dokusu hariç diğer dokularda azalma saptanmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Hiroshimaa, Y. Yamamoto, T. Watanabe, M. Babad, Y. & Shinoharaa, Y. (2018). Effects of cold exposure on metabolites in brown adipose tissue of rats. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15, 36–42.
2. Couillard, C. Maurie`ge, P. Imbeault, P. Prud`homme, D. Nadeau, A. Tremblay A Bouchard, C. Després, J. P. (2000). Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(6), 782–788.
3. Bouloumie´, A. Lolme`de, K. Sengene`s, C. Galitzky, J. Lafontan, M. (2002). Angiogenesis in adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris)*, 63, 91-95.
4. Silverman, K. J. Lund, D. P. Zetter, B. R. Lainey, L. L. Shahood, J. A. Freiman, D. G. Folkman, J. Barger, A. C. (1988). Angiogenic activity of adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 153, 347–352.
5. Rupnick, M. A. Panigrahy, D. Zhang, C. Y. Dallabrida, S. M. Lowell, B. B. Langer, R. & Folkman, M. J. (2002). Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10730-10735.
6. Brakenhielm, E. Cao, R. Gao, B. Angelin, B. Cannon, B. Parini, P. Cao, Y. (2004). Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circulation research*, 94(12), 1579-1588.
7. Neels, J. G. Thinnes, T. & Loskutoff, D. J. (2004). Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *The FASEB journal*, 18(9), 983-985.
8. Folkman, J. (1995). Clinical applications of research on angiogenesis. *The New England Journal of Medicine*, 333(26), 1757-1763.
9. Klagsbrun, M. & Moses, M. A. (1999). Molecular angiogenesis. *Chemistry and Biology*, 6(8), 217-224.
10. Folkman, J. (1995). Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine*, 1(1), 27-31.

11. Colpaert, C. G. Vermeulen, P. B. Benoy, Soubry, A. Van Roy, F. van Beest, P. Goovaerts, G. Dirix, L. Y. Van Dam, P. Fox, S. B. Harris, A. L. Van Marck, E. A. (2003). Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherin expression, *British Journal of Cancer*, 88(5), 718-725.
12. Yoo, S. Y. & Kwon, S. M. (2013). Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 1-11.
13. Pepper, M. S. (2001). Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), 1104-1117.
14. Mignatti, P. & Rifkin, D. B. (1996). Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme and Protein*, 49(1-3), 117-137.
15. O'Reilly, M. S. Boehm, T. Shing, Y. Fukai, N. Vasios, G. Lane, W. S. & Folkman, J. (1997). Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *cell*, 88(2), 277-285.
14. Bharali, D. J. Rajabi, M. & Mousa, S. A. (2017). Application of nanotechnology to target tumor angiogenesis in cancer therapeutics. In *Anti-Angiogenesis Strategies in Cancer Therapeutics* (165-178). Academic Press.
16. Norrby, K. (2002). Mast cells and angiogenesis: review article. *APMIS*, 110(5), 355-371.
17. Sovak, M. A. Arsur, M. Zanieski, G. Kavanagh, K. T. & Sonenshein, G. E. (1999). The inhibitory effects of transforming growth factor β 1 on breast cancer cell proliferation are mediated through regulation of aberrant nuclear factor- κ B/Rel expression. *Cell Growth and Differentiation*, 10(8), 537-544.
18. Folkman, J. & Klagsbrun, M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235(4787), 442-447.
19. Iruela-Arispe, M. L. & Dvorak, H. F. (1997). Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 78(1). 672-677.
20. Rehman, J. Traktuev, D. Li, J. Merfeld-Clauss, S. Temm-Grove, C. J. Bovenkerk, J. E. & March, K. L. (2004). Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 109(10), 1292-1298.

21. Cao, Y. (2005). Emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 5(9), 735-743.
22. Li, J. Yu, X. Pan, W. & Unger, R. H. (2002). Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(6), E1334-E1341.
23. Baillargeon, J. & Rose, D. P. (2006). Obesity, adipokines, and prostate cancer. *International journal of oncology*, 28(3), 737-745.
24. Voros, G. Maquoi, E. Demeulemeester, D. Clerx, N. Collen, D. & Lijnen, H. R. (2005). Modulation of angiogenesis during adipose tissue development in murine models of obesity. *Endocrinology*, 146(10), 4545-4554.
25. Dobson, D. E. Kambe, A. Block, E. Dion, T. Lu, H. Castellot Jr, J. J. & Spiegelman, B. M. (1990). 1-Butyryl-glycerol: a novel angiogenesis factor secreted by differentiating adipocytes. *Cell*, 61(2), 223-230.
26. Wilkison, W. O. Choy, L. & Spiegelman, B. M. (1991). Biosynthetic regulation of monobutyryl, an adipocyte-secreted lipid with angiogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*, 266(25), 16886-16891.
27. Cao, Y. (2007). Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *The Journal of clinical investigation*, 117(9), 2362-2368.
28. Friedman, J. M. & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
29. Grosfeld, A. Zilberfarb, V. Turban, S. Andre, J. Guerre-Millo, M. & Issad, T. (2002). Hypoxia increases leptin expression in human PAZ6 adipose cells. *Diabetologia*, 45(4), 527-530.
30. Mandriota, S. J. Turner, K. J. Davies, D. R. Murray, P. G. Morgan, N. V. Sowter, H. M. & Maxwell, P. H. (2002). HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer cell*, 1(5), 459-468.
31. Zhang, Q. X. Magovern, C. J. Mack, C. A. Budenbender, K. T. Ko, W. & Rosengart, T. K. (1997). Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. *Journal of Surgical Research*, 67(2), 147-154.

32. Cho, C. H. Jun Koh, Y. Han, J. Sung, H. K. Jong Lee, H. Morisada, T. & Koh, G. Y. (2007). Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circulation research*, 100(4), e47-e57.
33. Coppack, S. W. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 349-356.
34. Lijnen, H. R. Christiaens, V. Scroyen, I. Voros, G. Tjwa, M. Carmeliet, P. & Collen, D. (2006). Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function. *Diabetes*, 55(10), 2698-2704.
35. Mu, H. Ohashi, R. Yan, S. Chai, H. Yang, H. Lin, P. & Chen, C. (2006). Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. *Cardiovascular research*, 70(1), 146-157.
36. Han, R. N. Post, M. Tanswell, A. K. & Lye, S. J. (2003). Insulin-like growth factor-i receptor-mediated vasculogenesis/angiogenesis in human lung development. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 28(2), 159-169.
37. Olszanecka-Glinianowicz, M. Zahorska-Markiewicz, B. Zurakowski, A. Glinianowicz, M. (2005). The role of tumor necrosis factor (TNF-alpha) in control of metabolism. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 58(11-12), 670-674.
38. Shoshani, O. Livne, E. Armoni, M. Shupak, A. Berger, J. Ramon, Y. & Ullmann, Y. (2005). The effect of interleukin-8 on the viability of injected adipose tissue in nude mice. *Plastic and reconstructive surgery*, 115(3), 853-859.
39. Kähäri, V. M. & Saarialho-Kere, U. (1999). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. *Annals of Medicine*, 31(1), 34-45.
40. Burgess, W. H. Maciag, T. (1989). The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Annual Review of Biochemistry*, 58, 575-602.
41. Hoeben, A. Landuyt, B. Highley, M. S. Wildiers, H. van Oosterom, A. T. & De Bruijn, E. A. (2004). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, 56(4), 549-580.
42. Ferrara, N. & Gerber, H. P. (1999). Vascular endothelial growth factor molecular and biological aspects, in *Advances in Organ Biology*, E. E. Bittar, Ed., (25-57), Elsevier, London, UK.

43. Torres, N. Vargas-Castillo, A. E. & Tovar, A. R. (2016). Adipose tissue: white adipose tissue structure and function. *Encyclopedia of Food and Health*, 35-42.
44. Ryden, M. & Arner, P. (2007). Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue—from signalling mechanisms to clinical implications. *J. Intern. Med.* 262, 431-438.
45. Trayhurn, P. Wang, B. & Wood, I. S. (2008). Hypoxia in adipose tissue: A basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br. J. Nutr.* 100(2), 227–235.
46. Cannon, B. & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84(1), 277–359.
47. Bukowiecki, L. Lupien, J. Follea, N. Paradis, A. Richard, D. & LeBlanc, J. (1980). Mechanism of enhanced lipolysis in adipose tissue of exercise-trained rats. *Am. J. Physiol.* 239(6), E422–E429.
48. Ouchi, N. Parker, J. L. Lugus, J. J. Walsh, K., (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 11, 85-97
49. Carmeliet, P. Ng, Y.S. Nuyens, D. Theilmeier, G. Brusselmans, K. Cornelissen, I. Ehler, E. Kakkar, V.V. Stalmans, I. Mattot, V. Perriard, J. C. Dewerchin, M. Flameng, W. Nagy, A. Lupu, F. Moons, L. Collen, D. D'Amore, P. A. Shima, D. T. (1999). Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat. Med.* 5(5), 495–502.
50. Dvorak, H. F. Brown, L. F. Detmar, M. & Dvorak, A. M. (1995). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *The American journal of pathology*, 146(5), 1029-1039.
51. Ferrara, N. Carver-Moore, K. Chen, H. Dowd, M. Lu, L. O'shea, K. S. & Moore, M. W. (1996). Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, 380(6573), 439-442.
52. Eriksson, A. Cao, R. Pawliuk, R. Berg, S. M. Tsang, M. Zhou, D. & Cao, Y. (2002). Placenta growth factor-1 antagonizes VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by the formation of functionally inactive PlGF-1/VEGF heterodimers. *Cancer cell*, 1(1), 99-108.

53. Olsson, A. K. Dimberg, A. Kreuger, J. & Claesson-Welsh, L. (2006). VEGF receptor signalling? In control of vascular function. *Nature reviews Molecular cell biology*, 7(5), 359-371.
54. Sato, Y. Kanno, S. Oda, N. Abe, M. Ito, M. Shitara, K. & Shibuya, M. (2000). Properties of Two VEGF Receptors, Flt- 1 and KDR, in Signal Transduction a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 902(1), 201-207.
55. Huang, L. E. Bindra, R. S. Glazer, P. M. & Harris, A. L. (2007). Hypoxia-induced genetic instability—a calculated mechanism underlying tumor progression. *Journal of Molecular Medicine*, 85(2), 139-148.
56. Makino, Y. Cao, R. Svensson, K. Bertilsson, G. Asman, M. Tanaka, H. & Poellinger, L. (2001). Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature*, 414(6863), 550-554.
57. Ryan, H. E. Lo, J. & Johnson, R. S. (1998). HIF- 1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *The EMBO journal*, 17(11), 3005-3015.
58. Laderoute, K. R. Alarcon, R. M. Brody, M. D. Calaoagan, J. M. Chen, E. Y. Knapp, A. M. & Giaccia, A. J. (2000). Opposing effects of hypoxia on expression of the angiogenic inhibitor thrombospondin 1 and the angiogenic inducer vascular endothelial growth factor. *Clinical cancer research*, 6(7), 2941-2950.
59. Barnea, M. Shamay, A. Stark, A. H. & Madar, Z. (2006). A high- fat diet has a tissue-specific effect on adiponectin and related enzyme expression. *Obesity*, 14(12), 2145-2153.
60. Jung, U. J. & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184-6223.
61. Langin, D. (2010). Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(3), 372-376.
62. Harms, M. & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*, 19(10), 1252-1263.

63. Seale, P. & Lazar, M. A. (2009). Brown fat in humans: turning up the heat on obesity. *Diabetes*, 58(7), 1482-1484.
64. Qiang, L. Wang, L. Kon, N. Zhao, W. Lee, S. Zhang, Y. & Accili, D. (2012). Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell*, 150(3), 620-632.
65. Seale, P. Kajimura, S. Yang, W. Chin, S. Rohas, L. M. Uldry, M. & Spiegelman, B. M. (2007). Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell metabolism*, 6(1), 38-54.
66. González-Castejón, M. & Rodríguez-Casado, A. (2011). Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacological research*, 64(5), 438-455.
67. Meydani, M. & Hasan, S. T. (2010). Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*, 2(7), 737-751.
68. Asano A. Kimura K. & Saito M. (1999). Cold-induced mRNA expression of angiogenic factors in rat brown adipose tissue. *The Journal of Veterinary Medicine Science*. 61, 403–409.
69. Fredriksson J.M., Lindquist J.M., Bronnikov G.E., & Nedergaard J. (2000). Norepinephrine induces vascular endothelial growth factor gene expression in brown adipocytes through a beta-adrenoreceptor/cAMP/protein kinase A pathway involving Src but independently of Erk1/2. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 13802–13811.
70. Fredriksson J.M., Nikami H., & Nedergaard J. (2005). Cold-induced expression of the VEGF gene in brown adipose tissue is independent of thermogenic oxygen consumption. *FEBS Letters*, 579, 5680–5684.
71. Mattson, M. P. (2010). Perspective: does brown fat protect against diseases of aging?. *Ageing research reviews*, 9(1), 69-76.
72. Cypess, A. M. Lehman, S. Williams, G. Tal, I. Rodman, D. Goldfine, A. B. & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*, 360(15), 1509-1517.

73. Almind, K. Manieri, M. Sivitz, W. I. Cinti, S. & Kahn, C. R. (2007). Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7), 2366-2371.
74. Ishibashi, J. & Seale, P. (2010). Beige can be slimming. *Science*, 328(5982), 1113-1114.
75. Giralt, M. & Villarroya, F. (2013). White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions?. *Endocrinology*, 154(9), 2992-3000.
76. Wu, J. Boström, P. Sparks, L. M. Ye, L. Choi, J. H. Giang, A. H. & Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376.
77. Boström, P. Wu, J. Jedrychowski, M. P. Korde, A. Ye, L. Lo, J. C. & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
78. Han, F. Zhang, S. Hou, N. Wang, D. & Sun, X. (2015). Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(9), H1501-H1508.
79. Bartelt, A. Bruns, O. T. Reimer, R. Hohenberg, H. Ittrich, H. Peldschus, K. & Heeren, J. (2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*, 17(2), 200-205.
80. Medrikova, D. Sijmonsma, T. P. Sowodniok, K. Richards, D. M. Delacher, M. Sticht, C. & Herzig, S. (2015). Brown adipose tissue harbors a distinct sub-population of regulatory T cells. *PLoS One*, 10(2), e0118534.
81. Sylvia, P.P. Dorothy, B.H. Gary, J. H. (2010). The development and endocrine functions of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 323: 20-34.
82. Chartoumpekis, D. V. Habeos, I. G. Ziros, P. G. Psyrogiannis, A. I. Kyriazopoulou, V. E. & Papavassiliou, A. G. (2011). Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Molecular medicine*, 17(7), 736-740.
83. Villarroya, J. Cereijo, R. & Villarroya, F. (2013). An endocrine role for brown adipose tissue?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(5), E567-E572.

84. Hondares, E. Iglesias, R. Giralt, A. Gonzalez, F. J. Giralt, M. Mampel, T. & Villarroya, F. (2011). Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry*, 286(15), 12983-12990.
85. Nisoli, E. Tonello, C. & Carruba, M. O. (1998). Nerve growth factor, β 3-adrenoceptor and uncoupling protein 1 expression in rat brown fat during postnatal development. *Neuroscience letters*, 246(1), 5-8.
86. Sornelli, F. Fiore, M. Chaldakov, G. N. & Aloe, L. (2009). Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen Physiol Biophys*, 28, 179-183.
87. Tonello, C. Giordano, A. Cozzi, V. Cinti, S. Stock, M. J. Carruba, M. O. & Nisoli, E. (1999). Role of sympathetic activity in controlling the expression of vascular endothelial growth factor in brown fat cells of lean and genetically obese rats. *FEBS letters*, 442(2-3), 167-172.
88. Foster, M. T. & Bartness, T. J. (2006). Sympathetic but not sensory denervation stimulates white adipocyte proliferation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(6), R1630-R1637.
89. Bartness, T. J. Liu, Y. Shrestha, Y. B. & Ryu, V. (2014). Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(4), 473-493.
90. Johnson, P. R. Zucker, L. M. Cruce, J. A. F. & Hirsch, J. (1971). Cellularity of adipose depots in the genetically obese Zucker rat. *Journal of lipid research*, 12(6), 706-714.
91. Krotkiewski, M. Björntorp, P. Sjöström, L. & Smith, U. (1983). Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *The Journal of clinical investigation*, 72(3), 1150-1162.
92. Coon, P. J. Rogus, E. M. Drinkwater, D. Muller, D. C. & Goldberg, A. P. (1992). Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1125-1132.
93. Gastaldelli, A. Miyazaki, Y. Pettiti, M. Matsuda, M. Mahankali, S. Santini, E. & Ferrannini, E. (2002). Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5098-5103.

94. Mårin, P. Andersson, B. Ottosson, M. Olbe, L. Chowdhury, B. Kvist, H. & Björntorp, P. (1992). The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism*, 41(11), 1242-1248.
95. Montague, C. T. Prins, J. B. Sanders, L. Digby, J. E. & O'Rahilly, S. (1997). Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*, 46(3), 342-347.
96. Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, 21(6), 697-738.
97. Björntorp, P. (1991). Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes care*, 14(12), 1132-1143.
98. Gaggini, M. Saponaro, C. & Gastaldelli, A. (2015). Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 22(1), 7-18.
99. Fruhbeck, G. Gómez-Ambrosi, J. Muruzábal, F. J. & Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(6), E827-E847.
100. Marti, A. Berraondo, B. & Martinez, J. A. (1999). Leptin: physiological actions. *Journal of physiology and biochemistry*, 55(1), 43-49.
101. Nakata, M. Yada, T. Soejima, N. & Maruyama, I. (1999). Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*, 48(2), 426-429.
102. Arita, Y. Kihara, S. Ouchi, N. Takahashi, M. Maeda, K. Miyagawa, J. I. & Matsuzawa, Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, 257(1), 79-83.
103. Hotta, K. Funahashi, T. Arita, Y. Takahashi, M. Matsuda, M. Okamoto, Y. & Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(6), 1595-1599.

104. Winkler, G. Kiss, S. Keszthelyi, L. Sápi, Z. Ory, I. Salamon, F. & Karoly, G. G. (2003). Expression of tumor necrosis factor (TNF)- α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*, 149(2), 129-35.
105. Hotamisligil, G. S. Arner, P. Caro, J. F. Atkinson, R. L. & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2409-2415.
106. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
107. Habibzadeh, N. (2018). Why Physiologically Cold weather can Increase Obesity Rates? *International Physiology Journal*, 2(1), 11-13.
108. Crandall, D. L. Hausman, G. J. & Kral, J. G. (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 4(2), 211-232.
109. W.H.O. (2012). World Health Organization, World Health Statistics.
110. Wang, Y. Chen, X. Song, Y. Caballero, B. & Cheskin, L. J. (2008). Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*, 73(1), 19-33.
111. Wu, Y. Liu, Z. Xiang, Z. Zeng, C. Chen, Z. Ma, X. & Li, L. (2006). Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology*, 147(1), 44-50.
112. Deji, N. Kume, S. Araki, S. I. Soumura, M. Sugimoto, T. Isshiki, K. & Uzu, T. (2009). Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 296(1), F118-F126.
113. Jansen, P. W. Roza, S. J. Jaddoe, V. W. Mackenbach, J. D. Raat, H. Hofman, A. Verhulst, F. C. Tiemeier, H. (2012). Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. *Int J Behav International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 9(1), 1-11.

114. Seale, P. Conroe, H. M. Estall, J. Kajimura, S. Frontini, A. Ishibashi, J. & Spiegelman, B. M. (2011). Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121(1), 96-105.
115. Richard, D. Monge Roffarello, B. Chechi, K. Labbé, S. M. & Turcotte, É. (2012). Control and physiological determinants of sympathetically mediated brown adipose tissue thermogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 3(36), 1-8.
116. Cannon, B. Houstek, J. & Nedergaard, J. A. N. (1998). Brown adipose tissue: More than an effector of thermogenesis? a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 856(1), 171-187.
117. Satman, I. Yilmaz, T. Sengül, A. Salman, S. Salman, F. Uygur, S. Bastar, İ. Tütüncü, Y. Sargin, M. Dinççag, N. Karsidag, K. Kalaça, S. Ozcan, C. King, H. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
118. Onat, A. Keleş, İ. Sansoy, V. Ceyhan, K. Uysal, Ö. Çetinkaya, A. Erer, B. Yıldırım, B. (2001). Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Vücut kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 29, 430-438.
119. Satman, I. Ömer, B. Tütüncü, Y. Kalaca, S. Gedik, S. Dinççağ, N. & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.
120. Ünal, B. Ergör, G. Horasan, G. D. Kalaça, S. Sözman, K. (2013). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.
121. World Health Organization. (2017). Prevalence of obesity among adults, Global Health Observatory. Erişim: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI30Cv?lang=en> Erişim tarihi: 15.02.2021.
122. World Health Organization. (2009). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789241563871_eng.pdf Erişim tarihi: 15.02.2021

123. Finucane, M. M. Stevens, G. A. Cowan, M. J. Danaei, G. Lin, J. K. Paciorek, C. J. & Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9· 1 million participants. *The lancet*, 377(9765), 557-567.
124. GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27.
125. World Health Organization. Facts about overweight and obesity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim Tarihi: 18.12.2020.
126. Hales, C. M. Fryar, C. D. Carroll, M. D. Ogden, C. L.(2017). Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS Data Brief no: 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
127. Hales, C. M. Carroll, M. D. Fryar, C. D. Ogden, C. L. (2020). Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief no: 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
128. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020 topics and objectives: Nutrition and weight status. 2020. <https://www.healthypeople.gov/2020/datasearch/Search-the-Data?nid=4968> Erişim tarihi: 18.02.2021
129. TEMD. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. (2019). Obezite Lipid metabolizması Hipertansiyon Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara.
130. Uptodate. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology, Perreault L, Rosenbaum M. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/obesity-geneticcontribution-and-pathophysiology?source=history_widget Erişim tarihi: 10.01.2021.
131. Berthoud, H. R. & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 55-92.

132. Wardle, J. Carnell, S. Haworth, C. M. & Plomin, R. (2008). Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*, 87(2), 398-404.
133. Hjorth, M. F. Blædel, T. Bendtsen, L. Q. Lorenzen, J. K. Holm, J. B. Kiilerich, P. & Astrup, A. (2019). Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *International Journal of Obesity*, 43(1), 149-157.
134. Ozanne, S. E. (2015). Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med*, 372(10), 973-974.
135. Oken, E. Taveras, E. M. Kleinman, K. P. Rich-Edwards, J. W. & Gillman, M. W. (2007). Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(4), 322.e1-322.e8.
136. Baptiste-Roberts, K. Nicholson, W. K. Wang, N. Y. Brancati, F. L. (2012). Gestational diabetes and subsequent growth patterns of offspring: the National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J*, 16(1), 125-132.
137. Loos, R. J. (2012). Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26(2), 211-226.
138. Suchindran, C. North, K. E. Popkin, B. M. Gordon-Larsen, P. (2010). Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA* 304(18), 2042-2047.
139. Vasan, R. S. Pencina, M. J. Cobain, M. Freiberg, M. S. D'Agostino, R. B. (2005). Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 143(7), 473-480.
140. Maher, C. A. Mire, E. Harrington, D. M. Staiano, A. E. & Katzmarzyk, P. T. (2013). The independent and combined associations of physical activity and sedentary behavior with obesity in adults: NHANES 2003- 06. *Obesity*, 21(12), E730-E737.
141. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. (2011). Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*, 364(25), 2392-2404.
142. Spiegel, K. Tasali, E. Penev, P. Van Cauter E. (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 141(11), 846-850.

143. Greer, S. M. Goldstein, A. N. & Walker, M. P. (2013). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nature communications*, 4(1), 1-7.
144. Filozof, C., Fernández Pinilla, MC., Fernández-Cruz A. (2004). Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*, 5(2), 95-103.
145. Leslie, W. S. Koshy, P. R. Mackenzie, M. Murray, H. M. Boyle, S. Lean, M. E. & Hankey, C. R. (2012). Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC public health*, 12(1), 1-11.
146. Uptodate. Obesity in adults: Etiology and risk factors. Perreault L, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-etiology-and-riskfactors?search=obesity%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_ran. Erişim tarihi: 19.01.2021.
147. Nguyen, P. Leray, V. Diez, M. Serisier, S. Le Bloc'h, J. Siliart, B. Dumon, H. (2008). Liver lipidmetabolism. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr*, 92, 272-283.
148. Younossi, Z. M. Koenig, A. B. Abdelatif, D. Fazel, Y. Henry, L. Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64, 73–84.
149. Koska, J. Stefan, N. Permana, P. A. Weyer, C. Sonoda, M. Bogardus, C. & Bunt, J. C. (2008). Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 87(2), 295-302.
150. Carr, R. M. Peralta, G. Yin, X. & Ahima, R. S. (2014). Absence of perilipin 2 prevents hepatic steatosis, glucose intolerance and ceramide accumulation in alcohol-fed mice. *PloS one*, 9(5), e97118.
151. Brazzale, D. J. Pretto, J. J. & Schachter, L. M. (2015). Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology*, 20(5), 715-721.
152. Steier, J. Lunt, A. Hart, N. Polkey, M. I. Moxham, J. (2014). Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*, 69, 752–759.

153. Koo, P. Gartman, E. J. Sethi, J. M. McCool, F. D. (2015). Physiology in Medicine: physiological basis of diaphragmatic dysfunction with abdominal hernias-implications for therapy. *Appl Physiol*, 118, 142-147.
154. Unterborn, J. (2001). Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin Chest Med*, 22, 759–767.
155. Salome, C. M. King, G. G. Berend, N. (2010). Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*, 108, 206-211.
156. de Lucas, R. P. Rodríguez, G. M. J. & Rubio, S. Y. (2004). Obesity and lung function. *Archivos de bronconeumologia*, 40, 27-35.
157. Mafort, T. T. Rufino, R. Costa, C. H. & Lopes, A. J. (2016). Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 11(1), 1-11.
158. Brashier, B. & Salvi, S. (2013). Obesity and asthma: physiological perspective. *Journal of allergy*, 1-12.
159. Jones, R. L. & Nzekwu, M. M. U. (2006). The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*, 130(3), 827-833.
160. Ladosky, W. Botelho, M. A. M. & Albuquerque Jr, J. P. (2001). Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respiratory medicine*, 95(4), 281-286.
161. Collet, F. Mallart, A. Bervar, J. F. Bautin, N. Matran, R. Pattou, F. & Perez, T. (2007). Physiologic correlates of dyspnea in patients with morbid obesity. *International journal of obesity*, 31(4), 700-706.
162. Collins, L. C. Hoberty, P. D. Walker, J. F. Fletcher, E. C. & Peiris, A. N. (1995). The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest*, 107(5), 1298-1302.
163. Watson, R. A. & Pride, N. B. (2005). Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *Journal of applied physiology*, 98(2), 512-517.
164. Chapman, D. G. Berend, N. King, G. G. & Salome, C. M. (2008). Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *European Respiratory Journal*, 32(6), 1563-1569.

165. Fredberg, J.J. Inouye, D.S. Mijailovich, S.M. Butler, J.P. (1999). Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 959–967.
166. Cardinault, N. Tourniaire, F. Astier, J. Couturier, C. Bonnet, L., Seipelt, E., Karkeni, E., Letullier, C., Dlalal, N., Georgé, S., Mounien, L., & Landrier, J.F. (2021). Botanic Origin of Propolis Extract Powder Drives Contrasted Impact on Diabetes in High-Fat-Fed Mice. *Antioxidants (Basel)*, 10(411), 1-15.
167. Popova, M. Silici, S. Kaftanoglu, O. & Bankova, V. (2005). Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12(3), 221-228.
168. Ghisalberti, E. L. (1979). Propolis: a review. *Bee world*, 60(2), 59-84.
169. Krell, R. (1996). *Value-added products from beekeeping* (No. 124). Food & Agriculture Org.
170. Kumazawa, S. Hayashi, K. Kajiya, K. Ishii, T. Hamasaka, T. & Nakayama, T. (2002). Studies of the constituents of Uruguayan propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17), 4777-4782.
171. Crane, E. (1990). *Bees and beekeeping: science, practice and world resources*. Heinemann Newnes.
172. Silici, S. (2003). Propolisin bazı antimikrobiyal ve farmakolojik aktiviteleri üzerine bir araştırma. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
173. Maciejewicz, W. Daniewski, M. Bal, K. & Markowski, W. (2001). GC-MS identification of the flavonoid aglycones isolated from propolis. *Chromatographia*, 53(5), 343-346.
174. Pietta, P. G. Gardana, C. & Pietta, A. M. (2002). Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*, 73, S7-S20.
175. Bankova, V. & Marcucci, M. C. (2000). Standardization of propolis: present status and perspectives. *Bee World*, 81(4), 182-188.
176. Lejeune, B. Pourrat, A. & Dehmouche, H. (1988). Propolis: utilisation en dermocosmétologie. *Parfums, cosmétiques, arômes*, (82), 73-77.

177. Erdem, G. B. (2002). Propolisin dış çürüklüğü oluşumuna etkisinin sıçan dişlerinde araştırılması. *Teknik Arıcılık*, 77, 27-28.
178. Münstedt, K. & Zygmunt, M. (2001). Propolis-Current and Future Medical Uses. *Am. Bee J.*, 141(7), 507-510.
179. Grange, J. M. & Davey, R. W. (1990). Antibacterial properties of propolis (bee glue). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83(3), 159-160.
180. Donadieu, Y. (1979). *La propolis*. Editions Maloine, Paris.
181. Doğan, N. & Hayoğlu, İ. (2012). Propolis ve kullanım alanları. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 16(3), 39-48.
182. Gönül, M. (1996). Gıda teknolojisinde bal kullanım alanları. *T.K.V. Teknik Arıcılık*, 53, 7-10.
183. Yancopoulos, G. D. Davis, S. Gale, N. W. Rudge, J. S. Wiegand, S. J. & Holash, J. (2000). Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 407(6801), 242-248.
184. Bikfalvi, A. (2004). Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical pharmacology*, 68(6), 1017-1021.
185. Shalaby, R. Rossant, J. Yamaguchi, T. P. Gertsenstein, M. Wu, X. Breitman, M. L. et al. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature*, 376, 62-66.
186. Zachary, I. (1998). Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol*, 30, 1169-1174.
187. Kleespies, A. Guba, M. Jauch, K. W. & Bruns, C. J. (2004). Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *Journal of surgical oncology*, 87(2), 95-104.
188. Ferrara, N. Gerber, H. P. Le Couter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9, 669-6676.
189. Ortega, N. L'faqihi, F-E. Plouet, J. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell*, 90, 381-390.
190. Cao, Y. (2014). VEGF-targeted cancer therapeutics-paradoxical effects in endocrine organs. *Nature reviews Endocrinology*, 10(9), 530-539.

191. Tamanini, C. & De Ambrogi, M. (2004). Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reproduction in Domestic Animals*, 39(4), 206-216.
192. Monacci, W. T. Merrill, M. J. & Oldfield, E. H. (1993). Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 264(4), C995-C1002.
193. Thomas, K. A. (1996). Vascular Endothelial Growth Factor, a Potent and Selective Angiogenic Agent (*). *Journal of Biological Chemistry*, 271(2), 603-606.
194. Joško, J. & Mazurek, M. (2004). Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit*, 10, 89-98.
195. Shweiki, D. Itin, A. Soffer, D. & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359(6398), 843-845.
196. Achen, M. G. & Stacker, S. A. (1998). The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature. *International journal of experimental pathology*, 79(5), 255-265.
197. Harada, S. I. Nagy, J. A. Sullivan, K. A. Thomas, K. A. Endo, N. Rodan, G. A. & Rodan, S. B. (1994). Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *The Journal of clinical investigation*, 93(6), 2490-2496.
199. Rosenstein, J. M. & Krum, J. M. (2004). New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Experimental neurology*, 187(2), 246-253.
199. Ferrara, N. & Davis-Smyth, T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*, 18(1), 4-26.
200. Salven, P. Lymboussaki, A. Heikkilä, P. Jääskela-Saari, H. Enholm, B. Aase, K. & Joensuu, H. (1998). Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *The American journal of pathology*, 153(1), 103-108.
201. Sheen, I. S., Jeng, K. S., Shih, S. C., Kao, C. R., Chang, W. H., Wang, H. Y., ... & Chen, C. Z. (2005). Clinical significance of the expression of isoform 165 vascular endothelial growth factor mRNA in noncancerous liver remnants of patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(2), 187-195.

202. Hood, J. D. Meininger, C. J. Ziche, M. & Granger, H. J. (1998). VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 274(3), H1054-H1058.
203. Dias, S. Shmelkov, S. V. Lam, G. & Rafii, S. (2002). VEGF165 promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99(7), 2532-2540.
204. Storkebaum, E. Lambrechts, D. & Carmeliet, P. (2004). VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays*, 26(9), 943-954.
205. Lohela, M. Heloterä, H. Haiko, P. Dumont, D. J. & Alitalo, K. (2008). Transgenic induction of vascular endothelial growth factor-C is strongly angiogenic in mouse embryos but leads to persistent lymphatic hyperplasia in adult tissues. *The American journal of pathology*, 173(6), 1891-1901.
206. He, Y. Karpanen, T. & Alitalo, K. (2004). Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1654(1), 3-12.
207. Von Marschall, Z. Scholz, A. Stacker, S. A. Achen, M. G. Jackson, D. G. Alves, F. & Rosewicz, S. (2005). Vascular endothelial growth factor-D induces lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in models of ductal pancreatic cancer. *International journal of oncology*, 27(3), 669-679.
208. Kleespies, A. Bruns, C. J. & Jauch, K. W. (2005). Clinical significance of VEGF-A,-C and-D expression in esophageal malignancies. *Oncology Research and Treatment*, 28(5), 281-288.
209. Lyttle, D. J. Fraser, K. M. Fleming, S. B. Mercer, A. A. & Robinson, A. J. (1994). Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *Journal of virology*, 68(1), 84-92.
210. Meyer, M. Clauss, M. Lepple-Wienhues, A. Waltenberger, J. Augustin, H. G. Ziche, M. & Dehio, C. (1999). 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. *The EMBO journal*, 18(2), 363-374.

211. Yamazaki, Y. Tokunaga, Y. Takani, K. & Morita, T. (2005). Identification of the heparin-binding region of snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF-F) and its blocking of VEGF-A165. *Biochemistry*, 44(24), 8858-8864.
212. Dvorak, H.F. (2002). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*, 20, 4368-4380.
213. Nishi, M. Abe, Y. Tomii, Y. Tsukamoto, H. Kijima, H. Yamazaki, H. & Nakamura, M. (2005). Cell binding isoforms of vascular endothelial growth factor-A (VEGF189) contribute to blood flow-distant metastasis of pulmonary adenocarcinoma. *International journal of oncology*, 26(6), 1517-1524.
214. Velegrakis, A. Sfakiotaki, M. & Sifakis, S. (2017). Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomedical reports*, 7(2), 115-122.
215. Autiero, M. Waltenberger, J. Communi, D. Kranz, A. Moons, L. Lambrechts, D. Kroll, J. Plaisance, S. De Mol, M. Bono, F. Kliche, S. Fellbrich, G. Ballmer-Hofer, K. Maglione, D. Mayr-Beyrle, U. Dewerchin, M. Dombrowski, S. Stanimirovic, D. Van Hummelen, P. Dehio C, Hicklin, D. J. Persico, G. Herbert, J. M. Communi, D. Shibuya, M. Collen, D. Conway, E. M. Carmeliet, P. (2003). Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nature medicine*, 9(7), 936-943.
216. Carmeliet, P. Moons, L. Luttun, A. Vincenti, V. Compernelle, V. De Mol, M. Wu, Y. Bono, F. Devy, L. Beck, H. Scholz, D. Acker, T. DiPalma, T. Dewerchin, M. Noel, A. Stalmans, I. Barra, A. Blacher, S. Vandendriessche, T. Ponten, A. Eriksson, U. Plate, K. H. Foidart, J. M. Schaper, W. Charnock-Jones, D. S. Hicklin, D. J. Herbert, J. M. Collen, D. & Persico MG. (2001). *Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. Nat Med*, 7, 575-583.
217. Wei, S. C. Tsao, P. N. Yu, S. C. Shun, C. T. Tsai-Wu, J. J. Wu, C. H. H. & Wong, J. M. (2005). Placenta growth factor expression is correlated with survival of patients with colorectal cancer. *Gut*, 54(5), 666-672.

218. Mucci, L. A., Stark, J. R., Figg, W. D., Schumacher, F., Li, H., Abe, M., Hennessy, K., Stampfer, M. J., Gaziano, J. M. Ma, J. & Kantoff, P. W. (2009). Polymorphism in endostatin, an angiogenesis inhibitor, and prostate cancer risk and survival: a prospective study. *International journal of cancer*, 125(5), 1143-1146.
219. Shichiri, M. & Hirata, Y. (2001). Antiangiogenesis signals by endostatin. *The FASEB Journal*, 15(6), 1044-1053.
220. Folkman, J. & Kalluri, R. (2004). Cancer without disease. *Nature*, 427(6977), 787-787.
221. Nijhawan, P. Makkar, R., Gupta, A., Arora, S., Garg, M., & Behl, T. (2019). Insights into the role of endostatin in obesity. *Obesity Medicine*, 15, 100-120.
222. Pedram, A. Razandi, M., & Levin, E. R. (1998). Extracellular signal-regulated protein kinase/Jun kinase cross-talk underlies vascular endothelial cell growth factor-induced endothelial cell proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(41), 26722-26728.
223. Kim, Y. M. Hwang, S., Kim, Y. M., Pyun, B. J., Kim, T. Y., Lee, S. T., & Kwon, Y. G. (2002). Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *Journal of biological chemistry*, 277(31), 27872-27879.
224. Han, K. Y., T Azar, D., Sabri, A., Lee, H., Jain, S., Lee, B. S., & Chang, J. H. (2012). Characterization of the interaction between endostatin short peptide and VEGF receptor 3. *Protein and peptide letters*, 19(9), 969-974.
225. Wary, K. K., Mariotti, A., Zurzolo, C., & Giancotti, F. G. (1998). A requirement for caveolin-1 and associated kinase Fyn in integrin signaling and anchorage-dependent cell growth. *Cell*, 94(5), 625-634.
226. Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T. F., ... & Ferrara, N. (2001). Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2): a reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *Journal of Biological Chemistry*, 276(5), 3222-3230.
227. Rehn, M., Veikkola, T., Kukk-Valdre, E., Nakamura, H., Ilmonen, M., Lombardo, C. R., & Vuori, K. (2001). Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(3), 1024-1029.

228. Wickström, S. A., Alitalo, K., & Keski-Oja, J. (2002). Endostatin associates with integrin $\alpha 5\beta 1$ and caveolin-1, and activates Src via a tyrosyl phosphatase-dependent pathway in human endothelial cells. *Cancer research*, 62(19), 5580-5589.
229. Sudhakar, A., Sugimoto, H., Yang, C., Lively, J., Zeisberg, M., & Kalluri, R. (2003). Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by $\alpha v\beta 3$ and $\alpha 5\beta 1$ integrins. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100(8), 4766-4771.
230. Morais, C., Ebrahim, Q., Anand-Apte, B., & Parat, M. O. (2012). Altered Angiogenesis in Caveolin-1 Gene-Deficient Mice Is Restored by Ablation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *The American journal of pathology*, 180(4), 1702-1714.
231. Brideau, G., Mäkinen, M. J., Elamaa, H., Tu, H., Nilsson, G., Alitalo, K., & Heljasvaara, R. (2007). Endostatin overexpression inhibits lymphangiogenesis and lymph node metastasis in mice. *Cancer research*, 67(24), 11528-11535.
232. Karumanchi, S. A., Jha, V., Ramchandran, R., Karihaloo, A., Tsiokas, L., Chan, B., & Shriver, Z. (2001). Keiser ajpheart. physiology. org Downloaded from N, Kalluri R, Zeng H, Mukhopadhyay D, Chen RL, Lander AD, Hagihara K, Yamaguchi Y, Sasisekharan R, Cantley L, and Sukhatme VP. *Cell surface glypicans are low-affinity endostatin receptors. Mol Cell*, 7, 811-822.
233. Reis, R. C., Schuppan, D., Barreto, A. C., Bauer, M., Bork, J. P., Hassler, G., & Coelho-Sampaio, T. (2005). Endostatin competes with bFGF for binding to heparin-like glycosaminoglycans. *Biochemical and biophysical research communications*, 333(3), 976-983.
234. Askaria, V. R., Rahimia, V.B. Zamanib, P., Fereydounic, N., Rahmanian-Devine, P., Sahebkarb, A.H. & Rakhshandehe, H. (2018). Evaluation of the effects of Iranian propolis on the severity of post operational-induced peritoneal adhesion in rats. *Biomed Pharmacother*, 99, 346-353.
235. Ichi, I., Hori, H., Takashima, Y., Adachi, N., Kataoka, R., Okihara, K., Hashimoto, K. & Kojo, S. (2009). The beneficial effect of propolis on fat accumulation and lipid metabolism in rats fed a high- fat diet. *Journal of food science*, 74(5), H127-H131.

236. Oršolić, N., Landeka Jurčević, I., Đikić, D., Rogić, D., Odeh, D., Balta, V., Junaković, E. P., Terzić, S. & Jutrić, D. (2019). Effect of propolis on diet-induced hyperlipidemia and atherogenic indices in mice. *Antioxidants*, 8(156), 1-22.
237. Jia, Y. H., Dong, X. S., & Wang, X. S. (2004). Effects of endostatin on expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and neovascularization in colonic carcinoma implanted in nude mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 10(22), 3361.
238. Wan, Y. Y., Tian, G. Y., Guo, H. S., Kang, Y. M., Yao, Z. H., Li, X. L., Liu, Q. H. & Lin, D. J. (2013). Endostatin, an angiogenesis inhibitor, ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Respiratory Research*, 14(1), 1-13.
239. Coolbaugh, C. L., Damon, B. M., Bush, E. C., Welch, E. B., & Towse, T. F. (2019). Cold exposure induces dynamic, heterogeneous alterations in human brown adipose tissue lipid content. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
240. Xue Y., Petrovic N., Cao R., Larsson O., Lim S., Chen S. (2009). Hypoxia-independent angiogenesis in adipose tissues during cold acclimation. *Cell Metabolism*. 9, 99–109.
241. Wang, H., Chen, Y., Lu, X. A., Liu, G., Fu, Y., & Luo, Y. (2015). Endostatin prevents dietary-induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis. *Diabetes*, 64(7), 2442-2456.
242. Kitamura, H. (2019). Effects of Propolis Extract and Propolis-Derived Compounds on Obesity and Diabetes: Knowledge from Cellular and Animal Models. *Molecules*. 24(23), 1-53.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Filiz ÇOBAN

YAYINLAR

- 1- Muhittin YÜREKLİ, Meral DAĞ, Filiz ÇOBAN. Investigation of the Effects of Cold Stress on Angiogenic Factors in Rats Due to Obesity. Ahi Evran International Conference of Scientific Research. Volume 3: 867-876. 30 November-1,2 December 2021. Kırşehir/TÜRKİYE

PROJE

- 1- Muhittin YÜREKLİ, Meral DAĞ, Filiz ÇOBAN. Soğuk stresinin obeziteye bağlı olarak sıçanlarda anjiogenik faktörler üzerine etkilerinin araştırılması. FYL-2018-943. Normal Araştırma Projesi (Araştırmacı)
- 2- Muhittin YÜREKLİ, Filiz ÇOBAN. Soğuk Stresi ve Diyetle Bağlı Olarak Bazı Sıçan Dokularında Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Endostatin Düzeylerinin Araştırılması. FYL-2020-2078 (Araştırmacı)