

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİABETİK PLASENTALARDA,
PI3K P85 / P110 ALFA VE GLUKOZ TRANSPORT
PROTEİNLERİ KORELASYONU**

SELMA AYDEMİR

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970064

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GESTASYONEL DİABETİK PLASENTALARDA,
PI3K P85 / P110 ALFA VE GLUKOZ TRANSPORT
PROTEİNLERİ KORELASYONU**

SELMA AYDEMİR

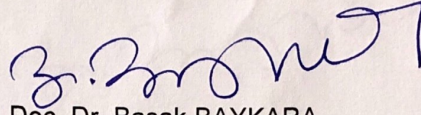
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr. Başak BAYKARA

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
SAG.BİL.059 sayı ile desteklenmiştir.)

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970064

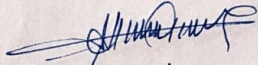
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Selma AYDEMİR '**GESTASYONEL DİABETİK PLASENTALARDA, PI3K P85 / P110 ALFA VE GLUKOZ TRANSPORT PROTEİNLERİ KORELASYONU**' konulu Yüksek Lisans tezini 19.03.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



Doç. Dr. Başak BAYKARA

BAŞKAN

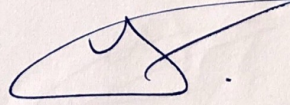
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi



Doç. Dr. Serap CİLAKEK MICİLİ

ÜYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

ÜYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Çetin PEKÇETİN

YEDEK ÜYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Elgin TÜRKÖZ ULUER

YEDEK ÜYE

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLO DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR	xiv
TEŞEKKÜR.....	xvii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
2.GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Plasenta	9
2.1.1. Plasentanın Yapısı	9
2.1.3. Plasentanın Bölümleri	15
2.1.4. Plasental Villusların Yapısı	16
2.1.5. Olgun bir Koryon Villusun Yapısı.....	21
2.1.6. Villus Ağacının Yapısı	22
2.1.7. Plasentanın Gelişim Evreleri	25
2.1.8. Plasentanın Villöz Olmayan Kısımları.....	26
2.1.9. Uteroplasental Dolaşım	29
2.1.10. Plasental Hormonlar.....	30
2.1.11. Plasentanın Fonksiyonu	35
2.2. Diabetes Mellitus	39
2.2.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi.....	39
2.2.2. Epidemiyolojisi	40
2.2.3. Diabetes Mellitus Tanısı	42
2.2.3.1. DM Tanı Kriterleri	42
2.2.4.1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması	43
2.2.4.1.1. TİP I Diabetes Mellitus.....	44
2.2.4.1.2. TİP II Diabetes Mellitus.....	44

2.2.4.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus	45
2.2.4.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus	45
2.2.4.1.4.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı.....	46
2.2.4.1.4.1.2. OGTT ile GDM Tanı Kriterleri	47
2.2.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	50
2.3. Glukoz	51
2.3.1 Sınıf I Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri	52
2.3.2 Sınıf II Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri	56
2.3.3 Sınıf III Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri	57
2.4. Apoptozis	60
2.4.1. Apoptotik Hücre Morfolojisi.....	61
2.4.2 Apoptozisin Biyokimyasal Düzenlenmesi.....	62
2.4.3 Apoptozis Mekanizmaları	62
2.4.3.1. İntrensek Yolak	63
2.4.3.2. Ekstrensek Yolak	67
2.5. Sitokinler	69
2.5.1. Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF α)	70
2.6. Fosfoinozid-3 Kinaz (PI3K)	72
3. Gereç Ve Yöntem	76
3.1. Araştırma Tipi.....	76
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	76
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	76
3.4. Çalışma Materyali	76
3.5. Araştırmanın değişkenleri.....	77
3.6. Veri Toplama Araçları.....	77
3.6.1. Araştırmada Kullanılan Demirbaş Malzemeler.....	77
3.6.2. Araştırmada Kullanılan Yöntemler	77
3.6.2.1. Plasenta Örneklerinin Alınması	78
3.6.2.2. Plasenta Ağırlıklarının Değerlendirmesi.....	78
3.6.2.3. Genel Özelliklerin Değerlendirmesi	78
3.6.2.4. Histokimyasal İncelemler.....	78
3.6.2.4.1 Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi.....	79
3.6.2.4.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Yöntemi	79

3.6.2.5. İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	80
3.6.2.5.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α) Boyama Yöntemi	80
3.6.2.5.2. Aktif Kaspaz-3 Boyama Yöntemi	81
3.6.2.5.3. Bcl-2 Boyama Yöntemi	82
3.6.2.5.4. GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 Boyama Yöntemi.....	82
3.6.2.6. İmmünohistokimyasal İncelemelerin Değerlendirmesi	83
3.6.2.7. İmmün-Floresan İncelemeler.....	83
3.6.2.8. İmmün-Floresan İncelemelerin Değerlendirmesi	84
3.6.2.9. Moleküler Biyolojik İncelemeler	84
3.6.3. Moleküler Biyolojik Verilerin Değerlendirmesi.....	89
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	89
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	89
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	90
3.10. Etik Kurul.....	90
4. Bulgular	91
4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi.....	91
4.2. Histokimyasal Bulgular	92
4.2.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Değerlendirmesi.....	92
4.2.1.1. Kontrol Grubu Hematoksilen-Eozin Boyama Değerlendirmesi.....	92
4.2.1.2. GDM Grubu Hematoksilen-Eozin (H-E) Boyama Değerlendirmesi	97
4.2.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi.....	102
4.2.2.1. Kontrol Grubu Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi.....	102
4.2.2.2. GDM Grubu Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi.....	102
4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	112
4.3.1. GLUT 1 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	112
4.3.2. GLUT 3 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	123
4.3.4. GLUT 4 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	134
4.3.5. GLUT 12 İmmunhistokimyasal Değerlendirmesi.....	145
4.3.6. TNF α İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi	156
4.3.7. Bcl-2 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi	167
4.3.8. Aktif Kaspaz-3 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi	178
4.4. İmmün-Floresan Bulgular	190
4.4.1. GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi	190

4.4.1.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	190
4.4.1.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	195
4.4.2. GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi	200
4.4.2.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	200
4.4.2.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	205
4.4.3. GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi	210
4.4.3.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	210
4.4.3.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	215
4.4.4. GLUT 12 İmmünfloresan Değerlendirmesi	220
4.4.4.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 12 İmmünfloresan Değerlendirmesi	220
4.4.4.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 12 İmmün-Floresan Değerlendirmesi.....	225
4.5. Gen Ekspresyon Düzeylerindeki İlişkinin Değerlendirmesi	230
4.5.1. Kontrol Grubunda Gen Ekspresyon Düzeylerindeki İlişki.....	230
4.5.2. GDM Grubunda Gen Ekspresyon Düzeylerindeki İlişki.....	237
4.6. Kan-Glukoz Seviyeleri İle GLUT ve PI3K p85/p110 alfa Gen ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirmesi.....	241
4.6.1. Kontrol Grubu Kan glukoz seviyeleri ile GLUT -PI3K p85/p110 alfa Gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi.....	241
4.6.2. GDM Grubu GLUT-PI3K p85/p110 alfa Proteinleri Karşılaştırılması	245
4.6.3. GDM ve Kontrol Grubu GLUT-PI3K p85/p110 alfa Proteinleri Karşılaştırılması	255
5. Tartışma.....	262
6. Sonuç ve Öneriler	286
7. Kaynaklar.....	288
8.Ekler	300

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Plasental bariyer.....	15
Şekil 2: Sitotrofoblastın sinsityotrofoblasta farklanması immün-floresan gösterimi.....	14
Şekil 3: İnsan plasentası materno-fetal yüzün anatomisi ve histolojik görüntüsü.....	16
Şekil 4: Plasental villusların yapısı.....	18
Şekil 5: Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakasının immünfloresan gösterimi.....	21
Şekil 6: Villus ağacının elektron mikroskobu ve şematik gösterimi.....	23
Şekil 7: Tersiyer Villus tipleri.....	24
Şekil 8: Trofoblastların desiduaya invazyonu.....	27
Şekil 9: Uteroplasental Dolaşım.....	31
Şekil 10: Materno-fetal glukoz geçişinin şematik görünümü.....	53
Şekil 11: Apoptozis mekanizması.....	64
Şekil 12: Ekstremsel ve intrensenk yollar ile uyarılan apoptozisin biyokimyası.....	72
Şekil 13: PI3K regülatör ve katalizör alt birimleri; sırasıyla p85 ve p110 proteini.....	74
Şekil 14: Kontrol grubu FM alan plasenta doku kesitleri görüntüsü (H-E)	94
Şekil 15: Kontrol grubu FP alan plasenta doku kesitleri görüntüsü (H-E)	95
Şekil 16: Kontrol grubu MM alan plasenta doku kesitleri görüntüsü (H-E)	96
Şekil 17: Kontrol grubu MP alan plasenta doku kesitleri görüntüsü (H-E)	97
Şekil 18: GDM grubu FM alan doku kesitleri görüntüsü (H-E).....	99
Şekil 19: GDM grubu FP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (H-E).....	100
Şekil 20: GDM grubu MM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (H-E).....	101
Şekil 21: GDM grubu MP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (H-E).....	102
Şekil 22: Kontrol grubu FM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	104
Şekil 23: Kontrol grubu FP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	105
Şekil 24: Kontrol grubu MM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	106
Şekil 25: Kontrol grubu MP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	107
Şekil 26: GDM grubu FM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	108
Şekil 27: GDM grubu MP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	109
Şekil 28: GDM grubu MM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	110
Şekil 29: GDM grubu MM alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	111

Şekil 30: GDM grubu MP alan plasental doku kesitleri görüntüsü (PAS).....	112
Şekil 31: Kontrol grubu GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	114
Şekil 32: Kontrol grubu GLUT 1 immünreaktivite skoru.....	115
Şekil 33: GDM grubu GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	116
Şekil 34: GDM grubu GLUT 1 immünreaktivite skoru.....	117
Şekil 35: Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında GLUT 1 immünreaktivite skoru.....	117
Şekil 36: Kontrol grubu FM alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	118
Şekil 37: GDM grubu FM alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	119
Şekil 38: Kontrol grubu FP alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	120
Şekil 39: GDM grubu FP alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	120
Şekil 40: Kontrol grubu MM alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	121
Şekil 41: GDM grubu MM alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	122
Şekil 42: Kontrol grubu MP alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	123
Şekil 43: GDM grubu MP alan GLUT 1 immünohistokimyasal görüntüsü.....	123
Şekil 44: Kontrol grubu GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	125
Şekil 45: Kontrol grubu GLUT 3 immünreaktivite skoru.....	126
Şekil 46: GDM grubu GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	127
Şekil 47: GDM grubu GLUT 3 immünreaktivite skoru.....	128
Şekil48: Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında GLUT 3 immünreaktivite skoru.....	128
Şekil 49: Kontrol grubu FM alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	129
Şekil 50: GDM grubu FM alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	130
Şekil 51: Kontrol grubu FP alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	131
Şekil 52: GDM grubu FP alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	131
Şekil 53: Kontrol grubu MM alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	132
Şekil 54: GDM grubu MM alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	133
Şekil 55: Kontrol grubu MP alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	134
Şekil 56: GDM grubu MP alan GLUT 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	135
Şekil 57: Kontrol grubu GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	136

Şekil 58: Kontrol grubu GLUT 4 immünreaktivite skoru.....	137
Şekil 59: GDM grubu GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	138
Şekil 60: GDM grubu GLUT 4 immünreaktivite skoru.....	139
Şekil 61: Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında GLUT 4 immünreaktivite skoru.....	139
Şekil 62: Kontrol grubu FM alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	140
Şekil 63: GDM grubu FM alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	141
Şekil 64: Kontrol grubu FP alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	142
Şekil 65: GDM grubu FP alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	142
Şekil 66: Kontrol grubu MM alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	143
Şekil 67: GDM grubu MM alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	144
Şekil 68: Kontrol grubu MP alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	145
Şekil 69: GDM grubu MP alan GLUT 4 immünohistokimyasal görüntüsü.....	146
Şekil 70: Kontrol grubu GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	147
Şekil 71: Kontrol grubu GLUT 12 immünreaktivite skoru.....	148
Şekil 72: GDM grubu GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	149
Şekil 73: GDM grubu GLUT 12 immünreaktivite skoru.....	150
Şekil74:Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında GLUT 12 immünreaktivite skoru.....	150
Şekil 75: Kontrol grubu FM alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	151
Şekil 76: GDM grubu FM alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	152
Şekil 77: Kontrol grubu FP alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	153
Şekil 78: GDM grubu FP alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	153
Şekil 79: Kontrol grubu MM alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	154
Şekil 80: GDM grubu MM alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	155
Şekil 81: Kontrol grubu MP alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	156
Şekil 82: GDM grubu MP alan GLUT 12 immünohistokimyasal görüntüsü.....	156
Şekil 83: Kontrol grubu TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	158
Şekil 84: Kontrol grubu TNF α immünreaktivite skoru.....	159
Şekil 85: GDM grubu TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	160

Şekil 86: GDM grubu TNF α immünreaktivite skoru.....	161
Şekil87:Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında TNF α immünreaktivite skoru.....	161
Şekil 88: Kontrol grubu FM alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	162
Şekil 89: GDM grubu FM alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	163
Şekil 90: Kontrol grubu FP alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	164
Şekil 91: GDM grubu FP alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	165
Şekil 92: Kontrol grubu MM alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	166
Şekil 93: GDM grubu MM alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	166
Şekil 94: Kontrol grubu MP alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	167
Şekil 95: GDM grubu MP alan TNF α immünohistokimyasal görüntüsü.....	168
Şekil 96: Kontrol grubu Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	169
Şekil 97: Kontrol grubu Bcl-2 immünreaktivite skoru.....	170
Şekil 98: GDM grubu Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	171
Şekil 99: GDM grubu Bcl-2 immünreaktivite skoru.....	172
Şekil100:Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında Bcl-2 immünreaktivite skoru.....	172
Şekil 101: Kontrol grubu FM alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	173
Şekil 102: GDM grubu FM alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	174
Şekil 103: Kontrol grubu FP alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	175
Şekil 104: GDM grubu FP alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	175
Şekil 105: Kontrol grubu MM alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	176
Şekil 106: GDM grubu MM alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	177
Şekil 107: Kontrol grubu MP alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	178
Şekil 108: GDM grubu MP alan Bcl-2 immünohistokimyasal görüntüsü.....	178
Şekil 109: Kontrol grubu A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	180
Şekil 110: Kontrol grubu A. Kaspaz 3 immünreaktivite skoru.....	181
Şekil 111: GDM grubu A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	182
Şekil 112: GDM grubu A. Kaspaz 3 immünreaktivite skoru.....	183

Şekil 113: Kontrol ve GDM grubu karşılaştırılmasında A. Kaspaz 3 immünreaktivite skoru.....	183
Şekil 114: Kontrol grubu FM alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	184
Şekil 115: GDM grubu FM alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	185
Şekil 116: Kontrol grubu FP alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	186
Şekil 117: GDM grubu FP alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	186
Şekil 118: Kontrol grubu MM alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	187
Şekil 119: GDM grubu MM alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	188
Şekil 120: Kontrol grubu MP alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	189
Şekil 121: GDM grubu MP alan A. Kaspaz 3 immünohistokimyasal görüntüsü.....	190
Şekil 122: Kontrol grubu FM ve FP alan GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	192
Şekil 123: GDM grubu FM ve FP alan GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	193
Şekil 124: Kontrol ve GDM grubu FM alan karşılaştırılmasında GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	194
Şekil 125: Kontrol ve GDM grubu FP alan karşılaştırılmasında GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	195
Şekil 126: Kontrol grubu MM ve MP alan GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	197
Şekil 127: GDM grubu MM ve MP alan GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	198
Şekil 128: Kontrol ve GDM grubu MM alan karşılaştırılmasında GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	199
Şekil 129: Kontrol ve GDM grubu MP alan karşılaştırılmasında GLUT 1 immün-floresan görüntüleri.....	200
Şekil 130: Kontrol grubu FM ve FP alan GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	202
Şekil 131: GDM grubu FM ve FP alan GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	203
Şekil 132: Kontrol ve GDM grubu FM alan karşılaştırılmasında GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	204
Şekil 133: Kontrol ve GDM grubu FP alan karşılaştırılmasında GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	205
Şekil 134: Kontrol grubu MM ve MP alan GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	207
Şekil 135: GDM grubu MM ve MP alan GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	208

Şekil 136: Kontrol ve GDM grubu MM alan karşılaştırmasında GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	209
Şekil 137: Kontrol ve GDM grubu MP alan karşılaştırmasında GLUT 3 immün-floresan görüntüleri.....	210
Şekil 138: Kontrol grubu FM ve FP alan GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	212
Şekil 139: GDM grubu FM ve FP alan GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	213
Şekil 140: Kontrol ve GDM grubu FM alan karşılaştırmasında GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	214
Şekil 141: Kontrol ve GDM grubu FP alan karşılaştırmasında GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	215
Şekil 142: Kontrol grubu MM ve MP alan GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	217
Şekil 143:GDM grubu MM ve MP alan GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	218
Şekil 144: Kontrol ve GDM grubu MM alan karşılaştırmasında GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	219
Şekil 145: Kontrol ve GDM grubu MP alan karşılaştırmasında GLUT 4 immün-floresan görüntüleri.....	220
Şekil 146: Kontrol grubu FM ve FP alan GLUT 12 immün-floresan görüntüleri.....	222
Şekil 147: GDM grubu FM ve FP alan GLUT 12 immün-floresan görüntüleri.....	223
Şekil 148: Kontrol ve GDM grubu FM alan karşılaştırmasında GLUT 12 immün-floresangörüntüleri.....	224
Şekil 149: Kontrol ve GDM grubu FP alan karşılaştırmasında GLUT 12 immün-floresan görüntüleri.....	225
Şekil 150: Kontrol grubu MM ve MP alan GLUT 12 immün-floresan görüntüleri.....	227
Şekil 151:GDM grubu MM ve MP alan GLUT 12 immün-floresan görüntüleri.....	228
Şekil 152: Kontrol ve GDM grubu MM alan karşılaştırmasında GLUT 12 immün-floresangörüntüleri.....	229
Şekil 153: Kontrol ve GDM grubu MP alan karşılaştırmasında GLUT 12 immün-floresangörüntüleri.....	230
Şekil 154: Kontrol grubu GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α ve PI3K p110 α gen ekspresyon düzeylerinin birbiri ile korelasyonu.....	237

Şekil 155: GDM grubu GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α ve PI3K p110 α gen ekspresyon düzeylerinin birbiri ile korelasyonu.....	241
Şekil 156: Kontrol grubu 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri [75-80] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	243
Şekil 157: Kontrol grubu 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [70-120] mg/dL ve <150 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	244
Şekil 158: Kontrol grubu 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri [70-120] mg/dL ve [121-140] mg/dL ile gen ekspresyon düzeyleri ile karşılaştırılması.....	246
Şekil 159: GDM grubu 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri [75-80] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	247
Şekil 160: GDM grubu 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri [81-86] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	248
Şekil 161: GDM grubu 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri [87-100] mg/dL ve ≥ 100 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	249
Şekil 162: GDM grubu 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri <85 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	250
Şekil 163: GDM grubu 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [115-179] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	251
Şekil 164: GDM grubu 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [180-190] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	252
Şekil 165: GDM grubu 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [191-215] mg/dL ve ≥ 181 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	253
Şekil 166: GDM grubu 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri [70-120] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	254
Şekil 167: GDM grubu 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri [141-200] mg/dL ve ≥ 140 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	255
Şekil 168: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [160-200] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	258
Şekil 169: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri [160-200] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	259

Şekil 170: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri ≥ 181 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	249
Şekil 171: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri [70-120] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	260
Şekil 172: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri [141-200] mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	262
Şekil 173: Kontrol ve GDM grubu arasında 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri ≥ 130 mg/dL ile gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	263



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Plasental gelişim evreleri.....	26
Tablo 2: Diabetes Mellitus Avrupada genel görünümü.....	42
Tablo 3: DM tanı kriterleri.....	43
Tablo 4: Diğer spesifik diabet tipleri.....	44
Tablo 5: OGTT ile GDM tanı kriterleri.....	48
Tablo 6: Glukoz oksidaz yöntemi ile glisemi venöz plazmada mg/dL ölçümü.....	50
Tablo 7: cDNA reaksiyon içeriği.....	87
Tablo 8: cDNA çevirim protokolü.....	87
Tablo 9: Primer dizileri.....	88
Tablo 10: Gerçek zamanlı (Real Time, RT) PCR reaksiyon karışımı.....	89
Tablo 11: Gerçek zamanlı (Real Time, RT) PCR koşulları.....	89
Tablo 12: Kontrol ve GDM grubu arasında Demografik özelliklerin karşılaştırması.....	92

KISALTMALAR

ACTH: İnsan Koryonik Adrenokortikotropin

ADA: Amerikan Diabet Derneği

AIF: Apoptozis İndükleyici Faktör

APAF-I: Proteaz Aktive Edici Faktör

APG: Açlık Plazma Glukozu

ATP: Adenozin Trifosfat

Bcl-2: B Hücre Lösemi/Lenfoma 2

BM: Bazal Plazma Membran

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CRF: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

CRH: Kortikotropin Stimüle Edici Hormon

DISC: Ölümü Başlatıcı Sinyalleme Kompleksi

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DM: Diabetes Mellitus

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

E1: Östrojen

E2: Östradiol

E3: Östriol

ECM: Ekstraselüler Matriks

ER: Endoplazmik Retikulum

EVT: Ekstravillöz Trofoblast

FFA: Serbet Yağ Asidi

FSH: Folikül Stimüle Hormon

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT: Glukoz Transport Protein

GnRH: Gonadotropin Stimüle Edici Hormon

GPCR: G Protein Reseptör

GPRC: G Protein Bağımlı Reseptör

GTPaz: Guanozin Trifosfataz

HAPO: Gebelikte Olumsuz Sonuçlar
hGH: İnsan Koryonik Büyüme Hormonu
hCG: İnsan koryonik Gonadotropin
hCT: İnsan Koryonik Tirotropin
hGHS: İnsan Büyüme Hormonu
hPL: İnsan Plasental Laktojen
IADPSG: Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları
IDDM: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu
IFN: Interferon
IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IGF-BP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IL: İnterlökin
IRS-1: İnsülin Reseptör Substrat-1
LH: Lüteinizan Hormon
LPA: Lizofosfatidik Asit
MPT: Mitokondriyal Permeabilite Geçiş Poru
MVM: Mikrovillus Membran
NDDG: Ulusal Diabet Veri Grubu
NIDDDM: İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NK: Doğal Öldürücü
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral Glukoz Tarama Testi
PARP: Poli ADP-Riboz Polimeraz
PI3K: Fosfoinozid-3 Kinaz
PIP2: Fosfotidilinozitol-4,5 Bifosfat
PIP3: Fosfotidilinozitol-3,4,5 Trifosfat
PTHrP: Paratiroid Hormon İlişkili Protein
PRL: Prolaktin
RDS: Respiratuar Distres Sendromu

RTK: Reseptör Tirozin Kinaz
SODD: Ölüm Bölgesi Susturucu
STB: Sinsityotrofoblast
T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TSH: Tiroid Stimüle Hormon
TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TRAIL: Apoptozis İndükleyici Ligant
TURDEP: Türkiye Diabet Epidemiyoloji
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde desteklerini esirgemeyip yüksek lisans eğitimim boyunca bana kattığı tüm bilgi ve becerileri ile tüm güzel şeyler için sevgili danışman hocam Doç. Dr. Başak BAYKARA'ya başta olmak üzere,

Temel tıp bilimlerin önemli dallarından biri olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalının saygıdeğer ve sevgili hocaları; Prof. Dr. Güven ERBİL, Prof. Dr. Çetin PEKÇETİN, Prof. Dr. Işıl TEKMEK, Prof. Dr. Ülker CANKURT, Prof. Dr. Bekir Uğur ERGÜR, Prof. Dr. Kazım TUĞYAN, Prof. Dr. Hüsnü Alper PEKBAĞRIYANIK'a,

Bana bu alanda çok şey öğreten ve destekleyen sevgili hocalarım Doç. Dr. Serap MICİLİ ve Doç. Dr. Seda ÖZBAL, kıymetli emekli biyolog Özcan ÜSTÜN, sevgili çalışanları Esengül DÖNMEZ, Kıvılcım E. UMUT, Ahmet KIRKBULUT, Dilek Ablama,

Mezunu olduğum bu kıymetli alana ve Histoloji ve Embriyoloji ailesine katılmamda lisans eğitimimden itibaren büyük katkısı olan sevgili hocam Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL'e,

Tez çalışmam sırasında bana desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Uğur Erbil DOĞAN olmak üzere gebe takibinde büyük emeği olan Dr. Aytuğ AVŞAR, bana göstermiş oldukları sabır ve yardımları için doğumhane ve ameliyathane çalışan ve hekimlerine,

Çalışmamın gerçekleşebilmesinde hem manevi hem de bilgi ve becereleri ile katkı sağlayan sevgili ve kıymetli arkadaşlarım Nevin ERSOY, Hakan CENGİZ, Duygu HARMANCI ve ARLAB ekibine,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalında bulunduğum süre boyunca kazandığım güzel arkadaşlıklar, dostluklar ve kardeşlikler için sevgilli Betül ATIŞ, Nevin ERSOY, Meltem AVCI, Merve AKSOY, Tuğçe TOPÇU, Belma NALBANT, Hüseyin KISAOĞLU, Feyyaz ÖZEL, Yavuz GENÇ, Gözde ERKUL ve Nazlı DEVECİ'ye

Son olarak benim için en kıymetli olan sevgili ailem; babam M. Nuri AYDEMİR, annem Habibe AYDEMİR'e minnet duyar kardeşlerim Oğuz AYDEMİR ve Hülya AYDEMİR'e herşey için teşekkür ederim. Hepiniz iyi ki varsınız...

GESTASYONEL DİABETİK PLASENTALARDA, PI3K p85 / p110 ALFA

VE

GLUKOZ TRANSPORT PROTEİNLERİ KORELASYONU

SELMA AYDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı,
Balçova, İzmir, selma.aydemiir@gmail.com

ÖZET

Amaç:

Gestasyonel diabet mellitusun (GDM) oluşumunun altında yatan moleküler mekanizmayı; plasental glukoz translokasyonun, reseptör ve postreseptör düzeyindeki olası ilişkisini plasentanın farklı alanlarında aynı olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda diabetin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen bu moleküllerin mRNA ekspresyon düzeyleri ile 75 g OGTT kan-glukoz seviyelerindeki değişimlerin olası ilişkisinin özellikle hangi alan ve proteinlerde gerçekleştiğini göstermeyi amaçladık.

Metod:

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran gestasyonel yaşı 37-42. gebelik haftaları arasında olan gönüllü gebeler dahil edildi. **Kontrol Grubu (K Grubu):** Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı 25 gebe, **Gestasyonel Diabetes Mellitus Grubu (GDM grubu):** Gestasyonel diabetes tanısı alan 20 olgu olmak üzere toplam 45 gebeden doğum sonrası elde edilen plasenta dokuları analiz edildi. Plasentanın maternal ve fetal yüzlerinin merkez ve periferik alanlarından alınan biopsi örnekleri; **Maternal Merkez (MM), Maternal Periferik (MP), Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP)** şeklinde oluşturuldu. Işık mikroskopik incelemeler için elde edilen kesitler Hematoksilen&Eozin ve Periyodik Asit Schiff (PAS) ile boyandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmeler için sırasıyla GLUT (1-3-4-12), TNF α , Bcl-2 ve Aktif kaspaz 3 boyama yapıldı. Moleküler analiz değerlendirmelerinde ise GLUT (1-3 4-12), PI3K p85 α ve PI3K p110 α olmak üzere toplam 6 genin ekspresyon düzeylerine bakıldı. Kontrol ve GDM grubu olguların 75 g

OGTT 0. Saat, 1.saat ve 2.saat kan-glukoz seviyelerindeki değişiklikleri, tüm olguların plasentaları; FM, FP, MM ve MP alanlarında GLUT (1-3-4-12) gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) gen ekspresyon ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α ortalama gen ekspresyon düzeylerini kan glukoz konsantrasyonu ile olası ilişkisini hem grupların kendi içersinde hem de gruplar arasında istatiksel olarak karşılaştırdık.

Sonuç

Gestasyonel diabetik plasentalarda gebelik ile birlikte fizyolojik olarak artan hipergliseminin akut etkilerine karşı plasentanın farklı alanlarında GLUT ve PI3K p85/p110 α gen ekspresyonlarında farklılıklar olduğunu tespit ettik. Plasentanın her alanında glukoz tüketim oranındaki farklılıklar ve adaptif özellikler nedeniyle Kontrol grubu plasentalarında GLUT 1 proteinin primer glukoz taşıyıcı proteini olarak görev yaptığını insüline yanıtta da hem GLUT 4 'ün hem GLUT 12 korele bir şekilde çalıştığını ve bu mekanizmanın p110 bağlı p85 α ve p110 α kompleksi sayesinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak gestasyonel diabetik plasentalarda p85 α ile p110 α arasındaki oranın bozulduğu ve gestasyonel diabetik plasentalarda insüline yanıt olarak glukoz geçişini sağlayan primer protein, GLUT 4 proteini olabilir. Aynı zamanda GDM'li grupta glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak primer glukoz transport gerçekleştiren proteinin GLUT 1 proteini yerine GLUT 3 protein rol oynayabilir. Aynı zamanda gestasyonel diabetik plasentalarda TNF α , A.kaspaz 3 ve Bcl-2 protein ekspresyonunda azalma tespit ettik. Alansal olarak değerlendirdiğimiz veri sonuçlarına göre plasentanın FP alandaki gen ekspresyon düzeylerinin korunmaya çalışıldığı ancak plasentanın maternal yüzeyinde ve özellikle MM alanda bu mekanizmanın bozulduğunu düşünmekteyiz. Bu veriler ışığında kan glukoz konsantrasyon düzeylerini plasental GLUT ve PI3K p85/p110 alfa gen ekspresyon düzeyleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak 0.saat 100 ve üzeri, 1. Saat 160 ve üzeri ve 2. Saat 140 ve üzerinde gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözledik ($p<0,05$). Bu sebeple benzer çalışmalar ile desteklenmesi, kan glukoz konsantrasyonu ile özellikle GLUT gen ekspresyon düzeyleri ile olası ilişkisi değerlendirilerek GDM tanı kriter düzeylerine farklı bir yönden katkı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta, GLUT (1-3-4-12), TNF α , A. Kaspaz 3, Bcl-2, 75 g OGTT

CORRELATION OF PI3K p85/p110 ALPHA and GLUCOSE TRANSPORT PROTEINS IN GESTATIONAL DIABETES

SELMA AYDEMİR

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Histology and
Embryology, Balçova, İzmir, selma.aydemiir@gmail.com

ABSTRACT

Objective

Aim of this research is to show the molecular mechanism underlying the formation of gestational diabetes mellitus (GDM), in detail, whether the possible relationship of placental glucose translocation at the receptor and post-receptor level is the same or not in different areas of the placenta. The role of cellular glucose metabolism genes expression levels in the pathogenesis of GDM were investigated by PI3K P85 / p110 alpha and GLUT (1-3-4-12) gene expression, at the receptor and postreceptor levels, respectively. At the same time, the possible relationship between mRNA expression fold change of these molecules and 75 g OGTT blood-glucose levels, which are thought to be responsible for the formation of diabetes, was attempted to be detected in specific area or/and protein groups.

Method

The samples were collected from volunteering pregnant women with gestational age between 37-42 weeks of pregnancy, who were admitted to Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. The placenta tissues obtained from 45 pregnant women were analyzed, of which 25 are part of the **Control Group (Group K)** as in healthily pregnant without any systemic disease and of which 20 are **Gestational Diabetes Mellitus Group (GDM group)** as in pregnant women with gestational diabetes. Biopsy specimens from the central and peripheral areas of the maternal and fetal faces of the placenta were prepared in the forms of Maternal Center (**MM**), Maternal Peripheral (**MP**), Fetal Center (**FM**) and Fetal Peripheral (**FP**). Sections obtained for light microscopic examination were stained with Hematoxylin & Eosin and Periodic Acid Schiff (PAS).

Immunohistochemical evaluations were GLUT (1-3-4-12), TNF α , Bcl-2 and Active caspase 3 were stained respectively. In the molecular analysis GLUT (1-3-4-12), PI3K p85 α and PI3K p110 α expression levels of a total of 6 genes were examined. **Control** and **GDM** group 75 g OGTT 0. hour, 1st hour and 2nd hour blood-glucose levels changes, placental all cases; GLUT (1-3-4-12) gene expression in the **FM**, **FP**, **MM** and **MP** areas, and also average of the GLUT (1-3-4-12) gene expression, p85 α , PI3K p110 α and PI3K p85 / p110 α mean gene expression levels with blood glucose were compared and statistical analysis was carried out both within groups and between groups.

Result

GLUT and PI3K p85 / p110 α gene expressions in different areas of placenta against the acute effects of hyperglycemia increased physiologically in gestational diabetic placentas. We concluded that due to the differences in glucose consumption rate and adaptive properties in each area of placenta, GLUT 1 protein acts as primary glucose transporter protein in control group placentas. It worked with both GLUT 4 and GLUT 12 in a correlated manner in insulin response through p110-dependent p85 α and p110 α complex. However, in gestational diabetic placentas, the ratio between p85 α and p110 α was impaired and GLUT 4 protein may be involved in the allowing of the passage of glucose in response to insulin. At the same time, GLUT 3 protein can function instead of the GLUT 1 protein which is transporting the primary glucose depending on the glucose concentration in the GDM group. And, elevated TNF α and A. caspase 3 with Bcl-2 protein expression in GDM group. The results of the data evaluated from different areas suggested that the placenta tries to preserve the gene expression levels in the FP but this mechanism is impaired in the maternal surface area, especially at the MC. As a conclusion, the comparison of blood glucose concentration levels with placental GLUT and PI3K p85 / p110 α gene expression levels revealed distinguishable differences in gene expression levels significantly at 0.hr 100 and above, 1st hour 160 and above and 2nd hour 140 and above ($p < 0.05$). Therefore, it may be possible to contribute to GDM diagnostic criteria levels by supporting with similar studies, by evaluating the relationship between blood glucose concentration and GLUT gene expression levels in particular.

Keywords: Placenta, GLUT 1-3-4-12, TNF α , A. Kaspaz 3, Bcl-2, 75 g OGTT

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikle fark edilebilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. Amerikan Diabet Birliğinin (ADA) verisine göre GDM 'li gebelerin prevalansı %14'dür (1). 2010 yılında Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları (IADPSG)'nın önerdiği yeni tanı ve tarama kriterleri ile değerlendirildiğinde %17.8 olarak tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde ise insidansı %2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3).

Gebelik diabete yatkınlık yaratan bir durumdur. Bu durum insülin sekresyonundaki ve duyarlılığındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır (4). İlk trimester ve erken ikinci trimester başlarında artan östrojen düzeyleri nedeniyle insülin sensitivitesi artarken, erken 2.trimester ve 3.trimester başlarında plasentadan salınan insan plasental laktojen (hPL), kortikotropin serbesleştirici hormon (CRH), prolaktin (PRL) ve kortizol etkisiyle insülin sensitivitesi azalmakta böylece kan şekeri düzeyi fetüsün yararlanabilmesi amacıyla yüksek tutulmaktadır. Normal bir gebelikte insülin sensitivitesindeki değişiklikler beta hücrelerinin uyumu ile kontrol edilebilirken bu mekanizmanın yeterince etkin olmadığı durumlarda GDM gelişmektedir (3-5).

GDM hem annenin hem de fetüsün komplikasyonlara duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Diabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetüs açısından yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir (1-5). Yeterli kontrolün sağlanamadığı ya da kontrol altına alınmadığı durumlarda bebekte konjenital malformasyon, intrauterin ölüm, respiratuar distress sendromu (RDS), organomegali, makrozomi annede ise hipoglisemi, diabetik ketoasidoz, retinopati ve nefropati, enfeksiyon riski gibi morbidite ve mortalite artışı meydana gelmektedir (1-6) Ayrıca GDM öyküsü olan gebelerde kan glukoz seviyesindeki değişiklikler nedeniyle Tip 2 Diabetes Mellitus gelişme riski ise %50-70 gibi önemli bir risk faktörüdür (1). Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların oluşması, preeklampsi ve Cushing sendromuyla da karşılaşılmaktadır. GDM'li gebelerden doğan bebekler

postnatal dönemde nörolojik fonksiyon bozukluğu, çocukluk obezitesi, glukoz tolerans bozukluğu ve hipertansiyon gelişme riski altındadır (1-6).

İnsan vücudunda, glukozun metabolizma edilmesi spesifik hedef organlar tarafından sağlanmaktadır (karaciğer, kas doku, yağ doku) (7). Fetal dönemde fetüsün glukoz ihtiyacı maternal sirkülasyondan karşılanmaktadır. Glukozun fetal dolaşıma katılması plasental glukoz transport proteinlerin kolaylaştırılmış diffüzyonu ile gerçekleşmektedir. Glukoz transportunda görev alan GLUT proteinleridir. Placenta dokusunda trofoblastlarda en az dört farklı GLUT eksprese olmaktadır; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12. Sinsityal bariyerin hem bazal hem de mikrovillus membranında (MVM) yer alan GLUT 1 primer glukoz transport taşıyıcısıdır. GLUT 1'in ekspresyonu sinsityotrofoblast tabakasının bazal membranına (BM) göre mikrovillus membranında daha fazla ekspre olmaktadır. Bazal membran, glukoz transportunun geçişinde bariyer görevi üstlenmektedir. GLUT 3'ün glukoz affinitesi daha yüksek olup glukoz taşıma kapasitesi GLUT 1 ve GLUT 4'den daha fazladır. GLUT 4 ve GLUT 12 ise insüline duyarlı glukoz transport proteinleridir (7-9).

GDM'li gebe plasentalarında PI3K/Akt sinyal yolağın aktivasyonu ile GLUT proteinlerin plazma membranına translokasyonu gerçekleşir. İnsülinin birçok metabolik ve antiapoptotik etkisi İnsülin Reseptör Substrat (IRS) proteinlerinin fosforilasyonunu gerektiren sinyalizasyon yolları ile ortaya çıkmaktadır. Bu senkronize sistemin bozulmasıyla hedef dokuların insüline yanıt vermemesi nedeniyle dolaşımda glukoz miktarı artmasıyla GDM ile karakterize olan hiperglisemi gelişir. Bu yolağın gestasyonel diabette olduğu gibi insülin direncinin görüldüğü fizyolojik olmayan durumlarda sekteye uğraması apoptotik yolların kontrol edilememesine sebep olabilir (11,12).

Sağlıklı bir gebelikte erken primer trimesterde trofoblastlarda anti-apoptotik Bcl-2 proteinin ekspresyon seviyesi daha düşük olup termde ise hücrenin sağkalımını sağlayan bu proteinin ekspresyon seviyesi daha fazladır (6). Gebeliğin geç dönemlerinde ise tam aksine erken primer trimesterde DNA fragmentasyonu, Bax, PNA, PTEN ekspresyon

seviyeleri en yüksek iken termde ekspresyonları en az seviyelerdedir. Diabet ile komplike olmuş plasentalarda Bcl-2 seviyesinde artış trofoblastlarda aktif kaspaz-3 seviyesinde ise azalış nedeni ile GDM'li gebe plasenta ağırlıklarındaki artışın bu sebepten kaynaklanabileceğini belirten çalışmacıların aksine literatürde diabetik plasentalarda apoptotik indekste artış olduğunu belirten kaynaklar da mevcuttur. İnsan plasentasında apoptotik hücre ölümlerini regüle eden faktörlerin *in-vitro* ve *in vivo* ortamda farklı olabileceği *in vivo* ortamda birçok faktörün bu mekanizmayı etkilediği sonuçlardaki farklılıklardan dolayı kaynaklanabileceği belirtilmektedir (11-13).

GDM'li gebelerde insülin direncinin şiddetlenmesinde proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF α) rol oynamaktadır (13). Artan sitokinler ve hiperglisemi ile glukoz transport proteinleri regüle eden PI3K/Akt yolağında tirozin kinazların fosforilasyonunu inhibe etmektedir. Son yıllarda PI3K/Akt yolağı, metabolizmayı regüle etmesi rolünden dolayı önemi bilinmektedir (11-15). *In vivo-In vitro* çalışmalara dayanarak, PI3K insülin bağımlı glukozun taşınımı ve glukoz üretiminin inhibisyonu için gerekli reseptör-ligand sinyal yolağıdır. PI3K regülatör izoform p85 alfa geninin, T2 DM gelişme riski artışı ile bağlantılı olduğu rapor eden çalışmalar mevcuttur (10).

Diabetik gebe plasenta dokusunda sitokinlerin özellikle de TNF α ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir. GDM'li gebelerden elde edilen plasental eksraktların yüksek glukoz koşulları altında önemli ölçüde TNF α salınması nedeniyle artmış plasental sitokin salınımı glukoz konsantrasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sitokinler tarafından çeşitli protein kinazların ve farklı sinyal yolaklarının aktive edilmesi, yaşam ve ölüm arasındaki dengeyi kontrol etmek için bir hücrede senkronize değişikliğe neden olur (15).

Bu bilgiler doğrultusunda biz de çalışmamızda gestasyonel diabetik plasentalarda, plasantanın maternal ve fetal yüzlerinin merkezi ve periferik alanlarında PI3K p85 / p110 alfa ve glukoz transport proteinleri arasındaki olası ilişkisinin korelasyonunu hem histolojik hem de moleküler değerlendirilmeyi ve aynı zamanda diabetin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen bu moleküllerin mRNA ekspresyon kat değişim düzeyleri ile 75 g OGTT

kan-glukoz seviyelerindeki değişimlerin olası ilişkisinin özellikle hangi alan ve proteinlerde gerçekleştiğinin belirlenmesi amaçlandı. Literatürde gestasyonel diabetik ve sağlıklı plasentalarda histolojik (GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, TNF α , Aktif Kaspaz 3, Bcl-2), moleküler düzeyde (PI3K p85 / p110 α , GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12) iki farklı yüzünde iki farklı alanında (PI3K p85 α ve GLUT proteinlerin ekspresyon seviyeleri bu alanlarda farklıdır) birlikte değerlendirilip karşılaştırıldığı bir araştırma yoktur. Ayrıca literatürde bu moleküllerin mRNA ekspresyon kat değişim düzeyleri ve 75 g OGTT kan-glukoz değişimi ile olası ilişkisi hakkında yapılan literatür araştırmasında bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmanın Hedefi

Gestasyonel diabetin oluşumundan sorumlu olduğu düşünölen moleküllerin reseptör düzeyinde mi, intrasellöler sinyalizasyonundaki bozukluklardan mı ya da her ikisinin de etkileyip etkilemediğini göstermektir. Ayrıca hastalığın oluşumu üzerine elde edilen mekanizmaya yönelik bilgiler ile hastalığı önleme ve tedavisine yönelik araştırmalara katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta

2.1.1. Plasentanın Yapısı

Plasenta, blastosist implantasyonu ile gelişmeye başlayan gebelik süresince maternal ve fetal sirkülasyonu arasında bir bariyer olarak etki eden, fetüs gelişimi ve büyümesinde önemli rol oynayan ve doğum ile birlikte görevini tamamlayan materno-fetal bir organdır. Plasenta, anneden besin maddelerinin alınmasını, fetal metabolizma artıklarının geri verilmesini, oksijen ve CO₂'in transportunu ve aynı zamanda gebeliğin devamı ve fetal gelişim için gerekli hormonların üretilmesi ve sekresyonunu, immünolojik bariyer olarak görev alması ve fetal gelişim için uygun ortam ve koşulları sağlamak gibi birçok fonksiyonu vardır (16).

İnsan plasentası interstisyel ve hemokoryal tiptir. İnterstisyel plasentada koryon kesesi, embriyo ile birlikte desiduya tamamen gömülmüştür. Hemokoryal tip plasentaların iki temel özelliği vardır. Bunlardan birincisi fetal ve maternal dolaşımların birbirinden bağımsız olması ve birbirine karışmaması ikinci olarak ise maternal kanın direkt olarak trofoblastlar ile temas halinde olmasıdır. Bu tip plasentada koryon villusları endometriyumla sıkı ilişki içinde olduğundan dolayı doğumda kanama olmaktadır. Hemo ismi bu sebeple denmektedir. Ayrıca maternal ve fetal etkileşimin en yoğun olduğu plasenta tipidir(16,17).

Plasenta iki bölümden oluşur. Desidua bazalis'ten köken alan maternal kısım ile koryon frondozumdan köken alan fetal kısımdır. Maternal yüz bazal tabaka olarak adlandırılmaktadır. Desidudan köken alan desidual septumlar plasentanın bazal yüzeyini 10-40 maternal kotiledon adı verilen alana böler. Kotiledonların her biri arteria umbilicalis ve vena umbilicalisin bir dalı tarafından beslenir. Fetal yüz koryonik (amniyonik) tabaka olarak adlandırılır. Fetal yüz maternal yüze göre düzgün yüzeyli ve soluk renktedir. Bu görünümün nedeni koryonik plak ve plağa bağlı villuslardan meydana gelmesidir. Fetal yüzden göbek kordonu çıkar ve plasentayı fetüse damarsal olarak bağlar (16-18).

Termde plasenta disk şeklinde, ortalama olarak 180-200 mm uzunluğunda, 20-25 mm kalınlığında, 500 ml hacminde ve 500 mg ağırlığındadır (17,18).

2.1.2. Plasental Gelişim

Gebelik süreci, embriyo veya fetüsün annenin uterusundaki gelişim sürecidir. Bu süreç her biri yaklaşık 13 hafta süren üç trimesterden oluşmaktadır. İlk trimesterde ektoderm, endoderm ve mezodermden organlar gelişir (organogenez). İkinci trimesterde hızlı bir fetal büyüme gözlenirken 3.trimesterde ise fetüsün organlarının gelişimi büyük ölçüde tamamlanır. Fetüs 2500 - 3500 g ağırlığına ve yaklaşık 40 - 50 cm boyuna ulaşmış olur (16-18).

Gebeliğin devamlılığı ve fetüsün normal gelişimi, plasantanın normal oluşumu, yerleşimi ve gelişimi ile mümkündür. Plasantanın oluşumu ve gelişimi için birçok anjiyojenik büyüme faktörleri (plasental büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörü, Vasküler endotelial büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü), nitrik oksit, sitokinler, hücre adhezyon molekülleri, nitrik oksit, ekstrasellüler matriks metalloproteinazları, steroidler, glukokortikoidler ve transkripsiyon faktörlerinin üretim ve koordinasyonu gerekmektedir.

Plasental gelişim, prelaküner, laküner ve erken villöz evre olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılmaktadır (16-20).

Prelaküner Evre

Fertilizasyonun 6.günde blastosist, endometriyum epiteline iç hücre kitlesi (embriyoblast) aracılığıyla yüzeysel olarak tutunması, bazal laminasını geçmesi ve desidual stromaya tutunması ile blastosistin endometriyuma implantasyonu gerçekleşir. İmplantasyon ile birlikte plasantasyon aşaması da başlamış olur. Blastosistin dış hücre tabakasında çok katlı kübik epitelin oluşmasıyla trofoblast hücre tabakası oluşmaktadır. Trofoblast hücreleri hızla proliferasyon geçirerek iki farklı tabakaya ayrılır. Aynı zamanda endometriyal hücreleri invaze etmektedir. Trofoblast tabakası sitotrofoblast (Langhans

hücreleri) tabakasına dönüşür ve yeni oluşmuş sitotrofoblast hücrelerin bir kısmı mitotik aktivitelerini ve hücre membran sınırlarını kaybederek sinsityotrofoblast tabakasını oluşturmaktadır (21-25).

Laküner Evre

Fertilizasyonun 8-9. günlerinden itibaren blastosistin iç hücre kitlesine yakın kısmı olan embriyoblast kutbunda hızla gelişim gösteren sinsityotrofoblast hücreleri arasında küçük vakuoller oluşmaya başlar. Oluşan bu vakuoller birleşerek geniş laküner boşlukları oluşturması nedeni ile bu evre 'laküner evre' olarak adlandırılmaktadır. Laküner sistem endometriyal kapillerle ve venüllerle temas eder. Bu hücreler maternal kapiller ve venlerin endometriyumunu da invaze eder. Böylece damarların tıkanmasını sağlayarak lakün adı verilen adalar şeklinde kan gölcükleri şeklinde birikintiler oluşturmaktadır. Bu alanlardan intervillöz boşluklar (alanlar) oluşur. Endometriyal arterlerden gelen maternal kan intervillöz alanlardaki bu lakünleri doldurmaya başlamasıyla ilk plasental benzeri dolaşım gözlenebilmektedir (21-25).

İntervillöz alanlar maternal-fetal transportta plasentanın biyolojik kompartmanlarıdır. Maternal dolaşımdan fetal dolaşıma katılacak maddeler önce intervillöz alana geçer ve sonra sinsityotrofoblast tabakasına taşınır. Fetal dolaşımdan maternal dolaşıma geçecek katabolik artıklar ve maddeler de sinsityumdan intervillöz alana geçmektedir. İntervillöz alanlar böylelikle fetüs için akciğer, gastrointestinal kanal ve böbrek gibi görev alırlar.

Fertilizasyonun 10. gününde konseptus tamamen endometriyumun içine gömülür. İmplantasyon bölgesindeki endometriyal defekt, kan pıhtısı-fibröz bir tıkaç ile kapanır ve endometriyal epitel ile uterus yüzeyi örtülür. Laküner ağların oluşumu ile blastosisti çevreleyen trofoblast yapısı üç tabakaya ayrılır (16);

- Primer koryonik plak
- Trabeküler yapı ile birlikte laküner sistem
- Trofoblastik kabuk

Primer koryonik plak, fetal mezenşim, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakalarından oluşur. Primer plağın altında yer alan laküner sistemlerde lakünalar trabekül adı verilen sinsityotrofoblast plikaları ya da septalarla birbirinden ayrılmaktadır. Fertilizasyonun 12. günü bu alanlar sitotrofoblast hücrelerinin üzerlerini saran sinsityotrofoblastları geçip maternal endometriyuma göçüyle birkaç gün içinde trabeküllerin uzunluğu boyunca uzanır ve trabeküllerin periferik uçlarının birbirleri ile kaynaşmasıyla sinsityotrofoblastı dıştan tümüyle saran trofoblastın en üst tabakası olan trofoblast kabuğu oluşturur. Trofoblast kabuğu, desidua ve trofoblast hücrelerinin birbirleriyle kaynaşması ile bazal plağa dönüşmeye başlar. Trofoblast ve desidual hücrelerinin sekresyon aktiviteleri ve nekroza uğramalarıyla Nitabuch fibrinoid tabakası oluşmaya başlamaktadır. Bazal plağın embriyoya komşu olan yüzeysel sitotrofoblast tabakasında bölge bölge Rohr fibrinoid tabakası gelişmeye başlamaktadır. Lakünaların alt kısmında yer alan sitotrofoblast tabakası hücreleri, proliferatif aktivitesi ve hızlı endometriyal invazyonu sayesinde uterus bezleri ve spiral arterler arasındaki endometrial stromaya göç ederler. Sitotrofoblastlar bu yerleşimlerinden dolayı ekstravillöz sitotrofoblastlar olarak adlandırılmaktadır. Göç eden ekstravillöz trofoblastlar spiral arteriollerin düz kas tabakasına invaze ederek musküler elastik yapıyı bozarak spiral arteriollerini dilate damarlara dönüştürerek gebelikte uteroplental dolaşımı sağlamaktır (16-25).

Uterus endometriyumunu invaze ederek koryon villusları maternal damarlara ulaşarak damar duvar yapısını bozarlar. Duvarları yırtılan damarların birbirleri ile birleşmesi oluşan boşluklar gelişir. Bu boşlukların içersinde maternal kan bulunur. Villusların çoğalıp dallanmaları devamlılık gösterirken maternal kanın yer aldığı bu boşluklar da genişlemektedir. Gebeliğin 4-5. aylarında endometrium dokusundan (desidua) oluşan ince septumla aracılığıyla bu boşluklar birbirinden ayrılarak birbiri ile ilişkilerini devam ettirmektedir. Koryon villuslar ise bu boşluklar içersindeki maternal kan göllü içinde serbestçe dalgalanır. Maternal kan gölcükleri içersinde yaklaşık 150 ml kan bulunmaktadır. Bu maternal kan dk. 3- 4 kez değişmektedir (16-27).

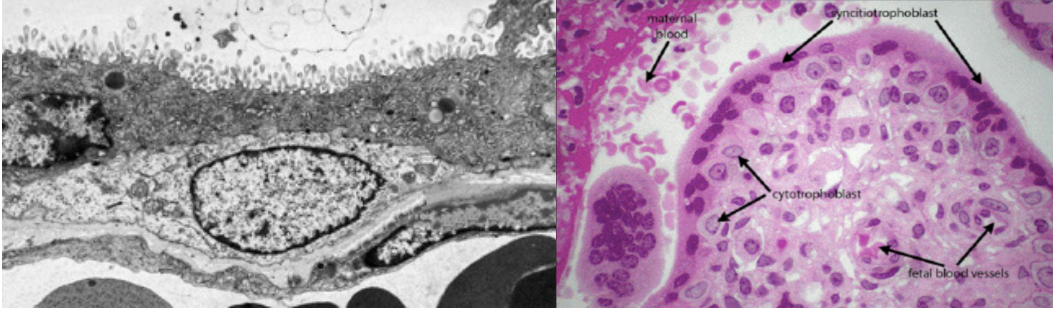
Erken Villus Evresi

Fertilizasyonun 12. gününde sitotrofoblastların primer lakünlere penetrasyonu ile insan plasentasında primer villuslar oluşmaktadır. Primer villuslar içte sitotrofoblast tabakası, dışta ise sinsityotrofoblast tabakasından meydana gelmektedir. Fertilizasyonun 14-15. günlerinde primer koryonik plaktan köken alan ekstraembriyonik mezoderm implantasyon kutbundan başlayarak tüm yüzey boyunca devam ederek implantasyon bölgesinin karşı kutbuna kadar villusları invaze etmesi ile 3. haftanın başlarında sekonder villuslar oluşmaktadır. Bu villuslarda henüz maternal kan intervillöz alanda görülmemektedir (16-27).

Fertilizasyon sonrası 3. haftanın geç döneminde ise ekstraembriyonik mezodermden köken alan hemanjiyoblastik hücrelerden kapiller ve kan damarlarının şekillenmesiyle bir diğer anlamıyla fetal vaskülarizasyonun başlaması ile plasentanın fonksiyonel villusları olarak adı geçen tersiyer villuslar gelişmektedir. Fetal kan damarlarının fonksiyonel hale gelmesi ile plasental dolaşım başlamış olur. Gebelik boyunca yeni villuslar oluşmaktadır. Ancak primer ve sekonder villuslar geçici yapılar iken tersiyer villuslar gebelik boyunca devamlılık göstermektedir. Tersiyer villuslar, plasental doku demetlerini oluşturmak üzere bir araya gelerek olgun villusları oluşturmaktadırlar.

Uteroplasental dolaşım başlamasından ardından fetal ve maternal dolaşımlar birbirine yakın temas halindedir. Gebelik süresince iki dolaşım sistemi birbirinden plasental bariyer tarafından ayrılmaktadır. İnsan plasentasında besin transportunu sınırlandıran primer bariyer sinsityotrofoblast tabakasıdır. Plasental bariyer gebeliğin 20. haftasına kadar şu tabakalardan oluşmaktadır (23);

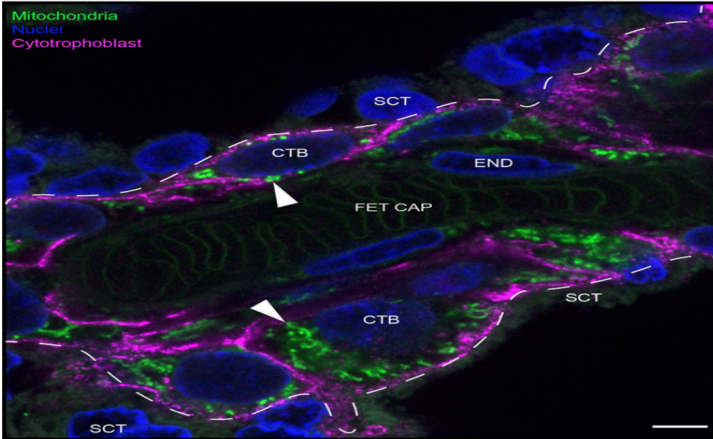
1. Sinsityotrofoblast tabakası
2. Sitotrofoblast hücreleri
3. Sitotrofoblastik bazal lamina
4. Plasental villöz bağ doku
5. Fetal endotel hücre bazal laminası
6. Fetal endotel hücresi



Şekil 1: Plasental Bariyer (16)

Sinsityotrofoblast tabakası villus yüzeyini devamlı bir şekilde sarmaktadır ve intervillöz sahayı sınırlamaktadır. Sitotrofoblast tabakası ise ilk trimesterde devamlı iken ikinci ve üçüncü trimesterde kesintiye uğrar. İlk trimesterde plasental bariyerin materno-fetal difüzyon aralığı 50-100 mikron iken termde 4-5 mikron kalınlığına inmektedir. Ayrıca termde villus kapiller bazal membranı ile trofoblastik bazal membranı birbirine temas etmesi sayesinde materno-difüzyon aralığında madde alışverişi kolaylaşır (24).

Villuslarda trofoblast nükleuslarının sayısı 12-16. gebelik haftalarından itibaren terme doğru 9 kat artmaktadır. Ayrıca villus yüzeyi 13 kat artarken trofoblastik epitelin kalınlığı ise yaklaşık %56 oranında azalmaktadır. Gebelik boyunca ise sinsityotrofoblast/sitotrofoblast oranı (9:1) oranı değişmemektedir (16-25).

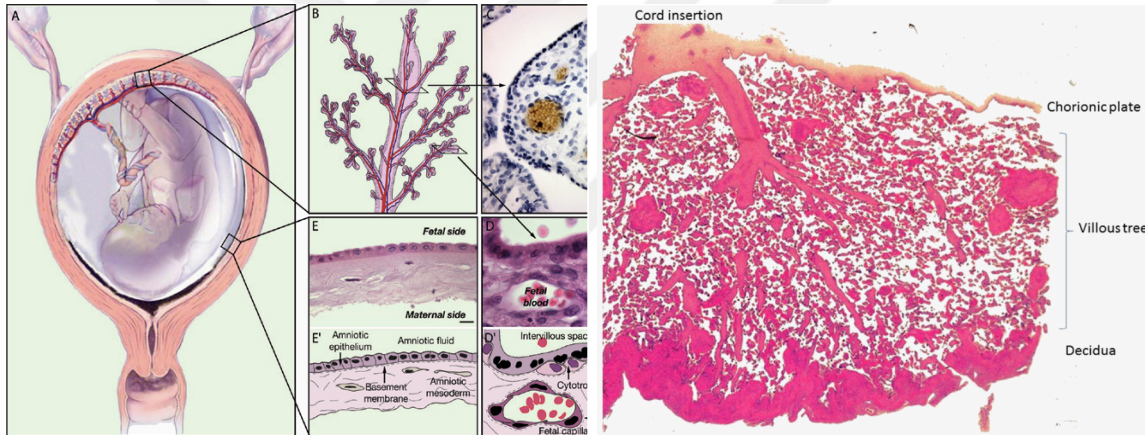


Şekil 2: Sitotrofoblastın sinsityotrofoblasta farklanması immün-floresan gösterimi, **CTB**; Sitotrofoblast, **END**; Endotelyal, **SCT**; Sinsityotrofoblast. **Nükleus**; Mavi renk, **Mitokondri**; Yeşil renk, **Sitotrofoblast plazma membranı**: mor renk (5 µm) (27)

Plasenta gebeliğin 4. ayından itibaren progesteron hormonu sentezler ve salgılar. Bu hormon trofoblast hücreleri tarafından yapılır. Bu hormon gebelik süresince ovaryumlarda yeni folikül gelişmesini ve yeni bir ovulasyonu engeller. Bu dönemde kotiledonlarda villus sistemi tamamlanmaktadır. Bu ayın sonuna doğru plasenta tam şeklini almaktadır (16-26).

2.1.3. Plasentanın Bölümleri

İnsan plasentası desidua bazalisten köken alan maternal kısım (pars maternalis) ve koryon frondozumdan köken alan fetal kısım (pars fetalis) olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (16).



Şekil 3: İnsan plasentası materno-fetal yüzün anatomisi ve histolojik görüntüsü (28,29)

Pars Fetalis

Pars fetalis (fetal yüz) koryonik (amniyonik) tabaka olarak adlandırılmaktadır. Fetal yüz maternal yüze göre düzgün yüzeyli ve soluk renktedir. Bu görünümün nedeni koryonik plak ve plağa bağlı villuslardan meydana gelmesidir. Fetal yüz dışta amniyon, içte koryon zarı ile örtülüdür. Koryonik fetal yüzden göbek kordonu çıkar ve plasentayı fetüse damarsal olarak bağlar. İkinci trimesterin ortasında desidua bazalis hemen hemen tümü ile yerini plasentanın fetal kısmına bırakır (29).

Pars Maternalis

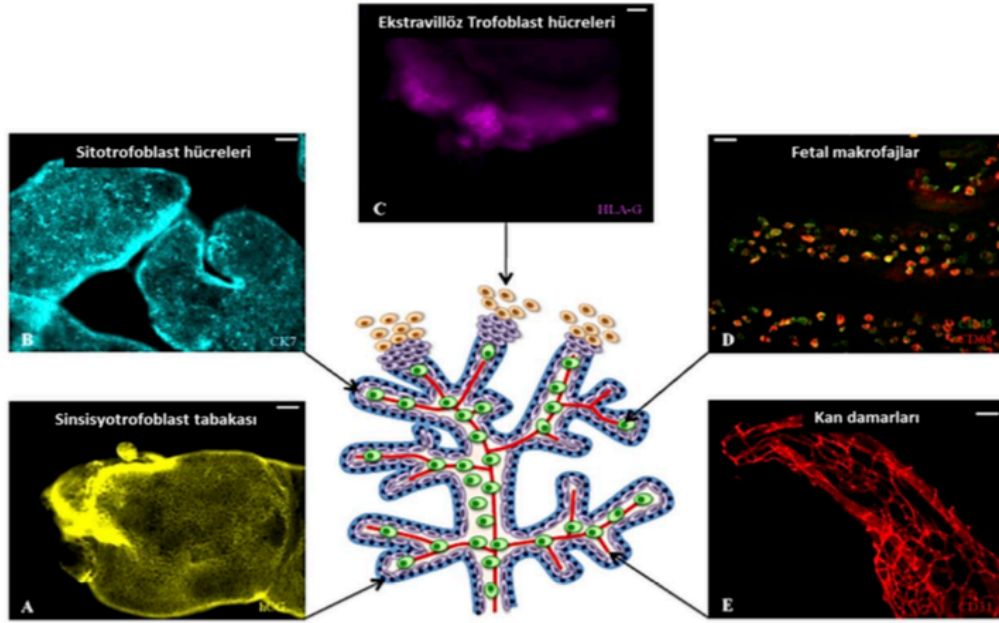
Plasentanın desidua bazalise tutunan kısmı olan pars maternalis (maternal yüz), kırmızı renkte ve pürüklüdür. Desidua bazalis'ten gelişen plasentanın maternal yüzeyi bazal plak ve plasental septumlardan oluşmaktadır.

Plasenta oluşumu sırasında koryon villuslarının desidua bazalisi istila etmesiyle, intervillöz aralığı genişletmek için desidual doku aşınmaya uğrar. Bu aşınma olayı, desiduada koryon plağına doğru uzanan ve plasental septum adı verilen alanları oluşturur. Plasental septumlar, plasentanın, maternal bölümünü kotiledon denilen düzensiz alanlara böler. Kotiledonlar plasentanın maternal yüzeyinde bulunur. Aynı zamanda kotiledonların her biri iki ya da daha çok kök villusu ile bunların çok sayıda dallarını içerir. 4.ayın sonunda, kotiledonlar neredeyse tamamen desidua bazalisi'n yerini alır.

Plasentanın en küçük anatomik birimi olan her bir kotiledon tek bir spiral arterin terminal dalı ile kanlanır. Göbek kordonundan gelen fetal kan, kotiledonlara ve burada bulunan villuslara yayılır. Intervillöz aralıkta desidual arterden gelen maternal kan içersinde villuslar yüzmektedir. Maternal kan desidual venler tarafından drene edilmektedir (16-27,29).

2.1.4. Plasental Villusların Yapısı

Term plasentada genel olarak plasentanın temel yapısı, trofoblastlar, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, trofoblast bazal membranı, mezenşimal villus stroması, fetal damarlar ve fibrinoid materyallerden oluşmaktadır (29).



Şekil 4: Plasental villusların yapısı, **A;** Sinsityotrofoblast tabakası (hCG immunofloresan boyama), **B;** Sitotrofoblast hücreleri (sitokeratin immunofloresan boyama), **C;** Ekstravillöz trofoblast hücreleri (HLA-G immunofloresans boyama), **D;** Fetal makrofajlar (CD68 immunofloresan boyama), **E;** Fetal kan damarları (CD31 immunofloresan boyama) (30)

Trofoblast

Trofoblastlar plasentanın, gelişimsel, yapısal ve fonksiyonel olarak en fazla değişiklik gösteren hücreleridir. İnvaziv olmaları sayesinde blastosistin uterusu implantasyonu sağlarken, isminde de anlaşıldığı üzere gebelik ürünün beslenmesinde rol almaktadır. Aynı zamanda endokrin fonksiyonu ile birlikte annenin gebeliğe fizyolojik adaptasyonunu sağlamaktadır. Dış ortamlarına bağlı olarak farklılaşmamış sitotrofoblastlar; hormonal olarak aktif villöz sinsityotrofoblastlar, ekstravillöz demirleyici (anchoring) trofoblastik hücre sütunlar veya invaziv ara trofoblastlar olarak gelişebilir (16-24).

Sitotrofoblast (Langhans Hücreleri)

Germinal hücreler olarak bilinen sitotrofoblastlar, hücre sınırları net olarak izlenebilen mitotik aktiviteleri olan tek nükleuslu hücrelerdir. Sitotrofoblast hücre sitoplazmasında iyi gelişmiş golgi kompleksi, genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum, birkaç mitokondri ve çok sayıda ribozom bulunmaktadır. Sitotrofoblastların çok az bir kısmı ise farklanmamış sitotrofoblast hücrelerin aksine ileri derecede farklanmışlardır. Bu hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum, ribozom ve mitokondri bulunmaktadır. Farklanan bu hücreler giderek sinsityotrofoblast hücrelerine benzemektedirler. Farklanmamış sitotrofoblastlar ise prolifer olup farklanarak sinsityal füzyon döngüsü adı verilen bir süreç ile sinsityal hücreler dediğimiz sinsityotrofoblasta katılırlar.

Sinsityal füzyon oluşumunda trofoblastlar arasındaki gap junctionlar (oluklu bağlantılar) rol oynamaktadır. Bu süreçte, apoptotik ve bazı dejeneratif süreçlerde sitotrofoblastı hücre döngüsünün mitoz sahasından çıkararak farklanmasını indükleyerek sinsityal füzyon sürecine girmesini sağlamaktadır. 4 hafta kadar sürdüğü düşünülen bu süreçte sinsityotrofoblasta dönüşen hücre metabolik işlevlerini yerine getirmektedir. Bu işlevlerini tamamlayamayan hücreler ise apoptozise uğrarak sinsityal düğümler şeklinde intervillöz boşluğa dökülürler (16-24).

Sitotrofoblast hücreleri tarafından, insan koriyonik gonadotropini (hCG), kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), gonadotropin salgılatıcı faktör (GnRH), insan plasental laktojen (hPL), somatostatin, nöropeptid Y ve inhibin sentezlenip salgılanmaktadır.

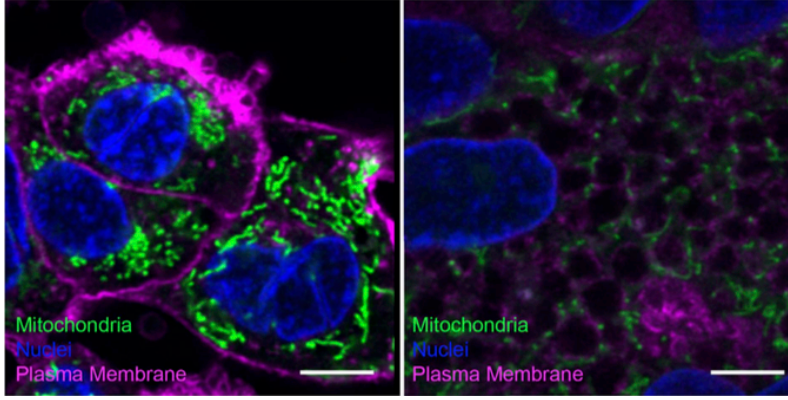
Sinsityotrofoblast (STB)

Sitotrofoblastlardan kaynaklanan sinsityotrofoblastlar, villusun tüm yüzeyini kaplayan, çok çekirdekli, hücrel membran sınırları belirgin olmayan bir tabakadır. Bu yapıyı oluşturan hücrelerin füzyonuyla oluşur ve süreklilik gösteren asellüler bir sistemdir. Bu sebeple sinsityal hücreler şeklinde de adlandırılmaktadırlar. Bu hücrelerin yüzeyinde düzensiz mikrovilluslar ve hücrenin apikaline yakın sitoplazmalarında ise düz membranla

çevrili veziküller yer almaktadır. Bu özellikleri ile maternal ve fetal dolaşım arasındaki madde transferinin kolaylaştırılması sağlanmaktadır.

Sinsityotrofoblastların hormonal sekresyonuna özgü iyi gelişmiş golgi kompleksi, bol miktarda granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum ve bir çok sayıda mitokondriyon içermektedir. Erken gestasyonda, korpus luteumun ürettiği progesteron hormonu gebeliğin devamlılığı sağlar. İlk trimesterin sonuna doğru villöz sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen progesteron ve östrojen hormonları ile devam ettirilmektedir. Son trimester boyunca, annenin lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyici rolü olduğu düşünülen büyük miktarda plasental laktojen üretilmektedir. Sinsityotrofoblastta, insan koryonik gonadotropini (hCG), kortikotropin releasing hormon (CRH), insan büyüme hormonları (hGHs), paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP), leptin, eritropoietin gibi peptid ve protein hormonlar ve steroid yapıda maddeler sentezlenir. Diğer sinsityotrofoblast ürünleri; gebelik spesifik beta1-glikoprotein, plazminojen aktivatör inhibitör tip 2, büyüme hormonu, kollajenazlar, trombomodulin ve büyüme faktör reseptörleridir.

Fetal gelişim, maternal yeterli beslenmesi ve plasentanın maternal sirkülasyondan fetüse bu besinlerin geçişini sağlayabilmesi ile direk bağlantılıdır. Plasentanın anatomik konfigürasyonu nedeniyle maternal ve fetal kan birbirinden ayrılmaktadır. Transport proteinleri, elektrokimyasal gradyanlar ve diffüzyon kanalları substratların geçişini sağlar. Transport edilecek maddelerin plasentandan geçişi ve fetal sirkülasyona katılması kompleks bir süreçtir. Plasental villusta, maternal sirkülasyondan gelen substratlar, gazlar ve suyun fetüse erişmesi için gereken iki tabaka vardır. Maternal dolaşıma yakın olan ilk tabaka, villusu kısmı sinsityotrofoblast adı verilen trofoblasttan oluşur. STB plasentanın transport epitelini oluşturan ve plasental bariyerde besinlerin geçişini sınırlandıran primer tabakasıdır. İki polarize membrana sahiptir; maternal sirkülasyona bakan yüz mikrovillous membran (MVM) ve fetal kapiller bakan yüz ise bazal plazma membranıdır (BM). STB membranları geçişlerinden sonra, substratlar fetal sirkülasyona geçmeden önce ikinci tabakanın hücrelerini ve fetal kapiller endoteliumunu geçmek zorundadır. Fetal kapiller endoteliumu molekülleri, örneğin aminoasitleri ve glukoz, seçici geçirgendir (16-25).



Şekil 5: Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakasının immün-floresan gösterimi. **Nükleus;** Mavi renk, **Mitokondri;** Yeşil renk, **Sitotrofoblast plazma membranı;** Mor renk (5 µm) (27)

Termde plasentanın sinsityotrofoblast hücre tabakasının mikrovillus membranının yaklaşık 1 milyar/cm² mikrovillusla kaplı olduğu gösterilmiştir (31).

Trofoblast Bazal Membranı

Trofoblast bazal membranı, villöz stroması ile trofoblast epitel tabakası arasında sınır oluşturmaktadır. Membran kalınlığı 20-50 nm arasında değişen trofoblast membranı sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlar ile temas halindedir. Yapısında kollajen, laminin, glukoz aminler (heparin sülfat) ve fibronektin bulunan bazal membran ilk iki trimesterde gözlenmezken, son trimesterde endotelyal hücrelerini ve perisitleri saran bir yapı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yapı materno-fetal dolaşım arasındaki plasental bariyeri oluşumunda katkı sağlamaktadır (28-30).

Mezenşimal Villöz Stroması

Plasenta mezenşimal villöz stromasında, vimentin eksprese etmeleri nedeniyle V hücreleri olarak da adlandırılan mezenşimal hücreler 2. trimesterin sonuna kadar en çok bulunan hücre tipidir. Villus stroması içinde mezenşimal hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, düz kas hücresi, plazma ve retiküler hücre, Hofbauer hücreleri bulunmaktadır.

Villus stromasının matriks bileşenleri içerisinde kollajen fibrilleri (Kollajen Tip II, Tip III, Tip IV, Tip VI), fibronektin izoformları, tenaskin, trombospandin-1, laminin, fibrilin ve hiyaluran sülfat yer almaktadır (16-25,30-32).

Fetal Damarlar

Plasentanın vasküler ağı gebelik boyunca ve sürekli olarak modellenme süreçlerine girmektedir. Fertilizasyonun 32. gününde villuslarda villöz damarlar ve göbek kordonu taslağı şeklinde fetal allantoyik damarları bir arada görülebilmektedir. Fötoplasental damarların vazomotor kontrolü nitrik oksit (NO) ile damar tonusunun düzenlenmesi atrial natriüretik peptid, endotelin-1 rol oynamaktadır (17).

Fibrinoid

Plasentada gebeliğin sonlarına doğru fibrin, plasental salgılar ve non-vital trofoblast hücrelerinden oluşan, eozinofilik birikim alanlar olan fibrinoid birikimi oluşmaktadır. Bu alanların oluşmasında maternal ve fetal elemanlar rol oynamaktadır. Termdeki gebeliklerin %27'sinde plasentada fibrinoid birikim alanları makroskopik olarak gözlenmektedir. Plasentada fibrinoid birikimi genellikle fetal kısım düz koryonda, villus stromasında, koryonik plağın intervillöz aralığa bakan yüzünde (Langhans fibrinoid), bazal plakta (Rohr ve Nitabuch fibrinoid tabakaları) maternal ve fetal damarlarda meydana gelmektedir (16,17).

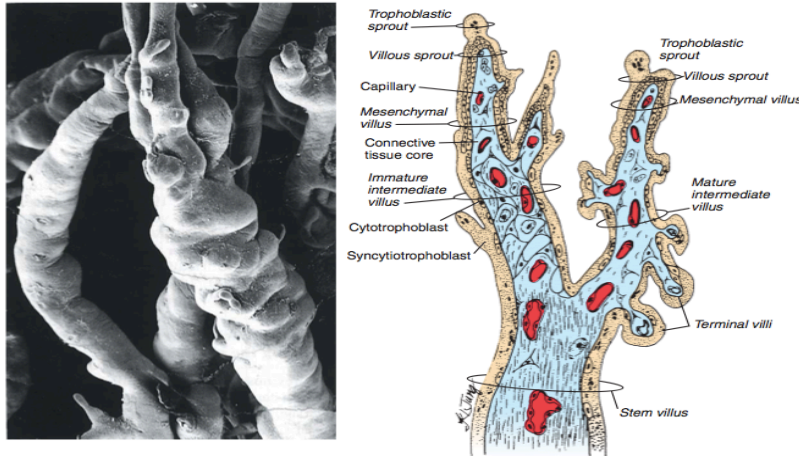
2.1.5. Olgun bir Koryon Villusun Yapısı

Plasenta, şeklini koryon villusların kapladığı alanın şeklinden almaktadır. Bu alan çoğunlukla yuvarlak ya da ovalimsi olup plasentaya disk biçimi verir. Olgun bir koryon villus maternal ve fetal kan arasında değişimlerin yapıldığı yerdir. Koryonik plak ve villus olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Villus içerisinde mezenkimal bağ dokusundan oluşan stroma ve stroma içerisinde yer alan kan damarları bulunur. Mezenkimal dokunun hücreleri fibroblastlardan farklıdır. Birçok farklı tip kollajen (Tip I-III- V ve VI) sentezlemenin yanı sıra ekstrasellüler matrikside oluşturur. Yine mezenkimal doku içerisinde bulunan Hofbauer hücreleri gebeliğin erken dönemlerinde dominant olan fetal

fagositik hücrelerdir. Koryon villusları desidua bazalise sitotrofoblastik kabuk aracılığı ile sıkıca tutunur; böylece koryon kesesini desidua bazalise bağlamış olur (16-19).

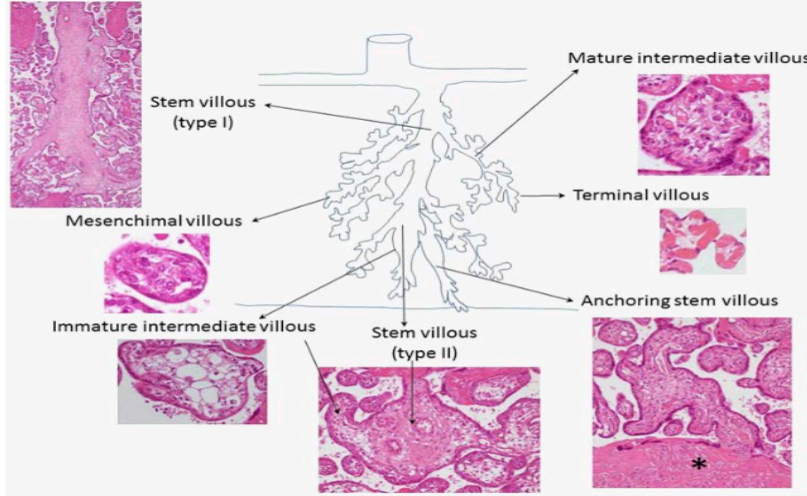
2.1.6. Villus Ağacının Yapısı

Term plasentada villus ağacı maternal ve fetal dolaşım sistemi ile ilişkili bir yapı olup plasentanın %45-55'ini oluşturmaktadır. Her bir kotiledon içerisinde villus ağacını oluşturan üç tip villus bulunur. Bunlar koryonik plaktan bazal plağa doğru uzanan ve gövdesinden dallar veren ana bir trunkus yapısındaki kök villuslar, kök villuslardan çıkan ve dallanan intermediyer villuslar ve primer olarak gaz değişimi görevini üstlenmiş olan terminal villuslardır (16-21).



Şekil 6: Villus ağacının elektron mikroskobu ve şematik gösterimi (33)

Tersiyer villus kendi içinde çaplarına, stromal yapılarına, fetal damar yapılarına ve lokalizasyonlarına göre alt sınıflara ayrılmaktadır. Bunlar; kök villus, matür intermediyet villus, immatür intermediyet villus, mezenşimal villus ve terminal villus olmak 5 tip villus bulunur.



Şekil 7: Tersiyer Villus tipleri (29)

Kök (Stem) villus

Plasental villus ağacının kök kısmını oluşturan villus tipidir. Kök villusların çapı 80-3000 μm kadardır. Yoğun fibröz bir stromaya sahiptir ve stromasında; mezenşimal hücreler, retikulum hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, düz kas hücreleri ve Hofbauer hücreleri bulunmaktadır. Kök villusların ortasında adventisya veya mediası izlenen arter, arteriyol, ven, venüller ve kapillerler ile karakterizedir. Materno-plasental bariyerde difüzyon mesafesi oldukça geniştir. Dolayısıyla bu villus tipi madde alışverişinde aktif rol almamaktadır.

Villus ağacını mekanik olarak destekleyen kök villuslar; truncus chorii (ana kök villus), rami chorii, ramuli chorii, anchoring chorii benzer histolojik özellikler gösterir. Bu villuslar çap ve pozisyon bakımından birbirlerinden farklı oldukları için kök villus olarak adlandırılmaktadır (30).

Matür intermediyet villus

Matür intermediyet villuslar; uzun, ince, silindirik ve çapları 60-160 μm arasında olan periferik dallardır. Son trimesterde mezenşimal villusların olgunlaşmasıyla oluşan matür intermediyet villuslar, gelişerek terminal villusları oluşturur. Stroma, düzensiz gevşek bağ dokusu yapısında olup kollajen lifleri ve bağ dokusu hücrelerinden oluşmaktadır. Damarların media veya adventisya tabakaları yoktur. Materno-fetal dolaşımda önemli

villuslardır. Bu villuslar, plasentanın endokrin fonksiyonunda da etkindirler. Bu tip villuslarda fetal kapiller, toplayıcı venüller ve küçük terminal arteriyoller bulunabilmektedir (16-25).

İmmatür intermediyet villus

Kök villusların uç kısımlarında izlenen immatür, bulboz villustur. İmmatür plasentalarda baskın villuslardır. Mezenşimal villuslardan oluşan bu villuslar gebeliğin ilk iki trimesterinde materno-fetal dolaşım için önemlidir. Özelliği stromasının retiküler fibrillerden (Tip III Kollajen) zengin olması ve stromal kanalların bulunmasıdır. Bu boşluklarda Hofbauer hücreleri bulunur. Genellikle villöz ödem olarak zannedilir. Villusları kalın bir trofoblast tabakası çevreler. Gevşek bağ dokusunda fetal arteriyol ve venüllerde bulunmaktadır (30).

Mezenşimal villus

Tersiyer villuslardan ilk oluşan primitif villuslardır. Kalın trofoblastik tabaka ile kaplıdır ve yoğun bağ dokusu içerir. Damarlar az gelişmiştir. Gebeliğin erken evrelerinde daha fazla sayıda olup terme doğru sayıları %1'in altına düşer, kök villus ve immature intermediyet villusların uçlarında oldukça küçük ince yapılar halinde izlenirler. Mezenşimal villus stroması gevşek kollajen liflerinden oluşmaktadır. Fetal kapiller yapısı ve dilate sinüzoidler görülmez. Villus yapısında Langhans hücrelerinin oranı ve mitoz bölünme, villöz çoğalma diğer villus yapılarına göre daha fazladır (16-25,30).

Terminal villus

Son trimesterde matür intermediyet villusların yüzeyinde oluşan, üzüm salkımı gibi son dallanmalarıdır. Genellikle matür intermediyet villuslara bir boyun kısmı ile bağlanırlar. Villus ağacının %40'nı oluşturan terminal villusların çapları 30-80 μm . Bu villusların kapillerizasyonları oldukça yüksektir. Aynı zamanda dilate sinüzoidler ile karakterizedir. İntervillöz alanda maternal ve fetal dolaşım arasında en yakın temasın kurulduğu villus tipidir. Materno-fetal difüzyon aralığı 3-7 μm olup materno-fetal madde alışverişinin yapıldığı esas villuslardır (30). Terminal villusların uzunluğu, çapları, kapillarizasyonu ve villus yoğunluğu sağlıklı bir fetal gelişim için önemlidir.

2.1.7. Plasentanın Gelişim Evreleri

0-20 Hafta Arası

Çoğunlukla immatür intermediyet villuslar var ; Hofbauer hücrelerinden zengin, retiküler stromaya sahip villuslardır.

Tablo 1: Plasental Gelişim Evreleri

	21-24 hafta	25-28 hafta	29-32 hafta	33-36 hafta	37-40 hafta
Fetal ağırlık (g)	290-600	600-1050	1050-1600	1600-2400	2400-3400
Plasenta çapı (cm)	10-12	12-15	15-17	17-20	0-22
Plasenta ağırlığı (g)	120-190	190-260	260-320	320-400	400-470
Kord uzunluğu (cm)	31-36	36-41	41-45	45-49	49-52
	-Kök İntermediyet -Matür intermediyet -Terminal viluslar belirmeye başlar	-İmmatür intermediyet villuslar kök villuslara dönüşür. -Kök villuslarda retiküler stroma izlenir. -Terminal ve Matür intermediyet villuslar artar -Koryonik plakta ST dejenere olur; Langhans striası oluşmaya başlar.	-Matür intermediyet villus -Kök villus	- Matür intermediyet villus (yoğun) -Terminal villuslar (yoğun) -İmmatür intermediyet villuslar (hafif) -Kök Villuslarda trofoblast tabakası altında ince retiküler stromal halka görülür.	-Terminal villuslar (%40) -Kök villuslar (%20) -Kapiller damar artışı, kapiller lümen villus hacminin %40'ından çoğunu kaplar. -Matür intermediyet villus (%30-40) -İmmatür intermediate villus %10 -Yüzeyel retiküler halka kaybolur.

2.1.8. Plasentanın Villöz Olmayan Kısımları

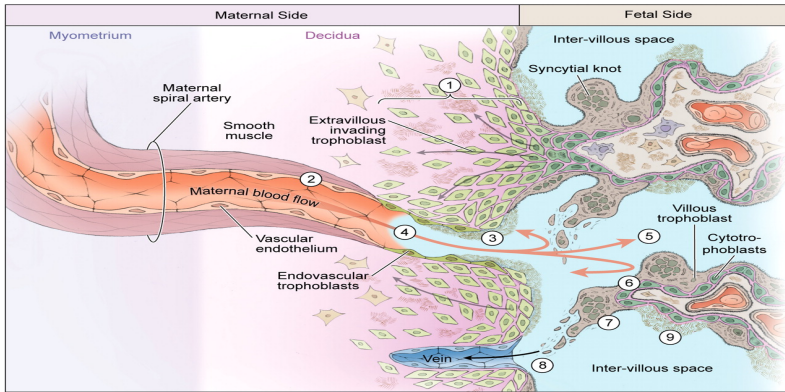
Plasentanın villöz olmayan temel bileşenleri, maternal ve fetal dolaşımla herhangi bir ilişkileri bulunmadığından materno-fetal dolaşım arasındaki madde geçişinde rol oynamamaktadır. Plasentanın villöz olmayan kısımları genel olarak;

- Ekstravillöz Trofoblastlar (EVT)
- Fibrinoid
- Desidua

Ekstravillöz Trofoblast

Ekstravillöz trofoblast plasental villusun dışında bulunan tüm trofoblastlardan oluşmaktadır. Anchoring villuslarından göç eden proliferatif ve invazif bir hücre popülasyonudur. Uterusa trofoblast invazyonu, bu hücrelerin ekstraselüler matrikse (ECM) bağlanması, matriksin degradasyonu ve migrasyonunu içermektedir. Trofoblast hücreleri, desidua hücreleri, plasental doku içerisinde birçok faktör ve kendileri tarafından da kontrolü düzenlenebilmektedir (16-25).

Ekstravillöz trofoblastlar, desidua stroma ve yüzeyel miyometrumu invaze eden interstisyel trofoblastlar ve spiral arterlerin lümenini invaze eden endovasküler trofoblastlar olmak üzere 2 farklı hücre tipinden oluşmaktadır.



Şekil 8: Trofoblastların (ekstravillöz ve endovasküler trofoblastlar) desiduya invazyonu (35).

Ekstravillöz trofoblastların proliferasyonu ve invazyonu ilk iki trimesterde hızlıdır. Normal bir plasental gelişim sırasında EVT de aynı anda proliferasyon ve invazyon süreci gerçekleşmemektedir. EVT hücreleri proliferasyon aşaması ardından sırasıyla postproliferasyon ve invazyon aşamasına geçerler. Sonrasında sinsityal füzyonla ile poligonal şekilli ekstravillöz trofoblastları ya da multinuklear dev hücre şeklindeki ekstravillöz trofoblastları oluşturmaktadır. Bu özellikleri sayesinde plasental invazyon tümörde görüldüğü gibi kontrolsüz olmayıp kontrollü ve sınırlı gerçekleşmektedir.

Fibrinoid

Plasentaya yapısal olarak destek sağlayan fibrinoid, plasentanın uterus duvarına sıkıca bağlanmasını sağlar. Trofoblast hücrelerinin invazif özelliklerine karşı bir bariyer oluşturabilir. Sağlıklı gebeliklerde trofoblast invazyonu kontrollü bir şekilde düzenlenmektedir. Trofoblast hücreleri miyometriyumun ancak iç 1/3'lük kısmına kadar ilerleyebilmektedir. Fibrinoid fibrin, trofoblast fibrin tip fibrinoid ve matriks-tip fibrinoid olmak üzere iki farklı tipi tanımlanmıştır. Koagülasyon kaskadı aracılı fibrinden oluşan fibrin tip fibrinoid, ekstravillöz trofoblast hücrelerinin salgısal ürünlerinden oluşan matriks-tip fibrinoidtir. Plasentada fibrinoid birikimi genellikle fetal kısım düz koryonda, villus stromasında, koryonik plağın intervillöz aralığa bakan yüzünde (Langhans fibrinoid), bazal plakta (Rohr ve Nitabuch fibrinoid tabakaları) maternal ve fetal damarlarda meydana gelmektedir (16-25,29).

Desidua

Desidua, latince deciduous; düşen, dökülen anlamına gelmektedir. Gebelikte fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Endometriyumun bu bölümü doğumdan sonra uterusan ayrılarak vajinal yolla atılır. Gebelik ile birlikte artan progesteron hormon seviyesi, endometriyumun stromal hücrelerinin sitoplazmasında bol miktarda glikojen ve lipid birikimi ile soluk boyanan, sekresyon yapan desidual hücrelere dönüşmesine neden olmaktadır (36). Desidua, endometriyal stromal hücreler (Desidual hücreler), uterus doğal öldürücü hücreleri (uNK), T-lenfositler, B-lenfositler ve plazma hücreleri, makrofajlar granülositler ve desidual ekstraselüler matriks proteinazlarından oluşmaktadır. Bu

hücrelerde büyüme ve hücre artışı ile birlikte desidual hücrelerden laminin, tip IV kollajen, fibronektin, proteoglikanlar, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGF-BP) sentezi yapılmaktadır. Ayrıca implantasyon sırasında lenfosit proliferasyonunu ve anti-fetal antikörleri baskılayarak, immün reaksiyondan gelişmekte olan embriyo veya fetüsü korumaktadır.

Desidua, implantasyon yeriyle olan ilişkisine göre, üç bölüme ayrılır:

Desidua bazalis: embriyo ve onu saran zarların hemen altındaki bölümdür ve plasentanın maternal (anneye ait) kısmını oluşturur.

Desidua kapsularis: koryon kesesini çevreleyen yüzeyel bölümdür.

Desidua parietalis: ise desiduanın geri kalan bölümüdür.

Gebeliğin 8. haftasından itibaren koryon villusları koryon kesesini tamamen kaplamaktadır. Gebelik ilerledikçe embriyonik kutuptaki villuslar, büyüyüp gelişerek koryon frondozumu (pürtüklü koryon) oluştururlar. Koryon kesesi büyürken, karşı kutuptaki desidua kapsularis ile ilişkili olan villuslar baskılanır. Buradaki kan akımının azalması ile villuslar dejenere olurlar. Koryon leave (düz koryon) olarak adlandırılan kısmen damarsız olan bir alan oluşur. Yapının fetal yüzü amniyon epitel ile döşeli olup koryon villusları ise trofoblast hücreleriyle örtülüdür. Fetal büyüme gerçekleşirken uterus ve plasenta genişler.

Plasentanın büyümesi gebeliğin 18. haftasına kadar devam etmektedir. Plasental gelişimini ve büyümesini tam sağlamış bir plasenta desiduanın yaklaşık %15-30'unu kaplamaktadır (16-30).

2.1.9. Uteroplasental Dolaşım

Uterusun kanlanması, uterus arterleri tarafından sağlanır. Ana uterin arter, internal iliak arterden ayrılarak miyometriumun 1/3'lük dış kısmına kadar ilerleyerek uterusu çepeçevre saran arkuat arterlere dallanmaktadır. Bu ağsı damarlanmalardan ise daha küçük dal olan radyal arterler ayrılarak uterin lümenine doğru ilerleyerek (miyometriumun orta üçte bir kısmı) endometriumu besleyen bazal arterlere dallanır. Bazal arterler ise miyometriumun i 1/3'lk bölümünde desidua ve intervillöz sahayı besleyen spiral arterleri oluşturur. Bu spiral arterlerde miyometrium-endometrium sınırını geçerek endometrial spiral arter (100-120 adet) adını alırlar (26).

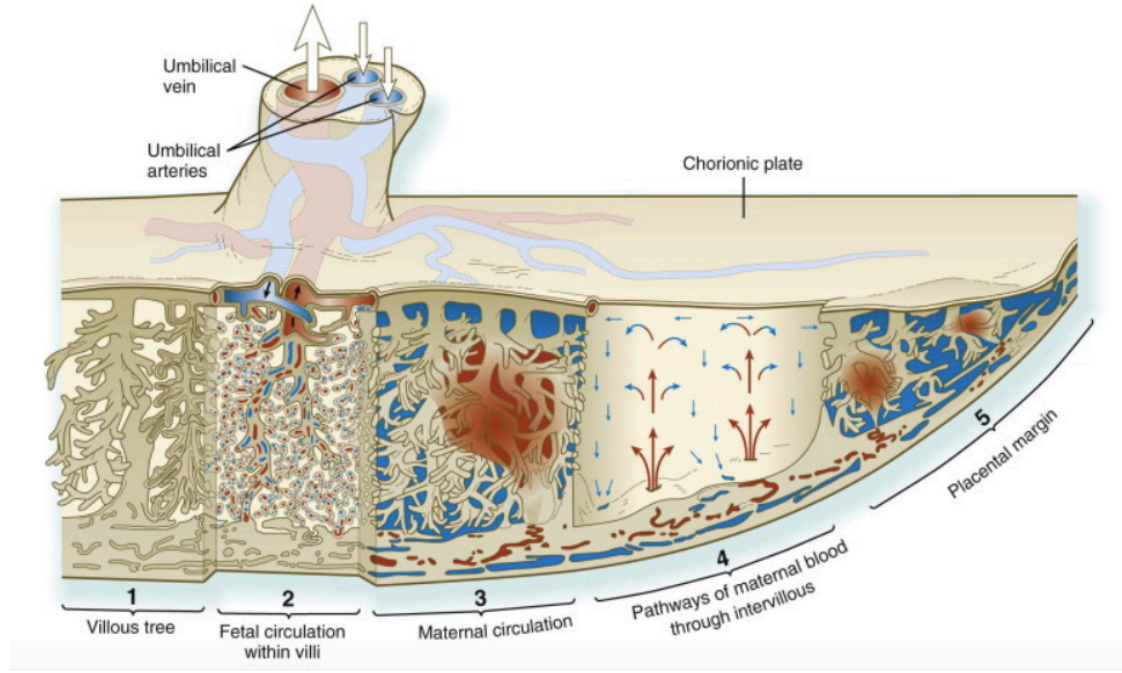
İmplantasyonu takiben ise; fibrinoid material ve fibröz doku ile normal muskulo-elastik duvara sahip geniş ve kıvrımlı damar haline dönüşürler.

Spiral arterleri düşük dirence sahip damar yapısına dönüştüren bu gelişim, postkonsepsiyon 12.gün invazif sitotrofoblastlar (interstisyel ekstravillöz trofoblastlar) trofoblastik kabuktan göç ederek endometrial stromayı invaze eder. Plasental alanda spiral arterleri çevreleyen dev hücre kümeleri oluştur. Bu hücre kümelerinden bir kısmı spiral arter duvarına geçerek damar media tabakasında yer alan kas hücrelerini tahrip eder. Damar endotelini invaze ederek endotelin yerine trophoblast hücreleri geçer. Bu damar endotelyumunda yer alan trofoblast hücreleri endovasküler ekstravillöz trofoblastlar olarak adlandırılırlar. Bu vasküler değişim intervillöz alanlardan miyometriumun ilk 1/3'lk kısmına kadar devam eder. Böylelikle musklo-elastik yapısını kaybeden yüksek dirençli spiral arterlerde periferik direnç ve kan basıncı düşmesi sağlanır. Böylelikle damar içerisinden geçen kan akımının geçişinde artış sağlanmış olur. Arkuat artere oranla damar direnci daha düşük olan radial arterin kan basıncı 70-80 mmHg iken intervillöz alanda kan basıncı 10mmHg'dir. Bu basınç farkı sayesinde anne ve fetüs arasında optimal materno-fetal madde alışveriş ortamı sağlanmaktadır (26,31).

Spiral arterler tarafından intervillöz alana gelen maternal kan uterin venalar ile geri döner. Gebe olmayan uterusu kıyasla gebelikte fetoplasental üniteye olan kan akımı 50ml/dk'dan

gebelik sonunda 500 ml/dak'ya ulaşarak 10 kat artış gösterir. Intervillöz alanlara gelen kanın miktarı yaklaşık 150-250 ml'dir (26,31,32).

Gebelikte uterusun bu vasküler organizasyonunu, maternal-fetal ara yüzde uteroplental dolaşımın gelişimini sağlanması için endokrin ve hücresel mekanizmaların kompleks birlikteliği ile düzenlenmektedir (25-29).



Şekil 9: Uteroplental Dolaşım (37)

2.1.10. Plasental Hormonlar

Plasentanın üretilip sekrete ettiği hormonlar sayesinde hipotalamus, hipofiz ve gonadal aks devre dışı kalır. Böylelikle plasenta gebelik sürecini kendisi kontrol etmektedir. Plasenta tek başına bir endokrin organ olarak fonksiyon göstermez. Anne ve embriyo veya fetüsten gelen stimulan maddeler sayesinde bu görevi yerine getirmektedir. Plasental hormonlar, trofoblastların gelişimini düzenlemesi, homeostazis sağlanması ve fetal gelişime etkileri var. Aynı zamanda maternal immünolojik yanıtın modüle etmesi, fetüsü enfeksiyondan koruma ve uterus ve anneyi doğuma hazırlama olmak üzere birçok fonksiyonu bulunmaktadır (36).

Protein Yapısındaki Hormonlar

Plasentanın fonksiyonel yapısını sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücreleri oluşturmaktadır. Sinsityotrofoblast hücrelerinden insan plasental laktojen hormonu (hPL) salınır. Sitotrofoblast tabakasında releasing hormonlar, nörohormonlar, inhibin ve aktivin üretilmektedir. Fetal membranlar ve desidua da kortikotropin releasing hormonu üretilmektedir (36).

- İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG)
- İnsan Plasental Laktojen (hPL)
- İnsan Koryonik Büyüme Hormon (hGH)
- İnsan Koryonik Tirotropin (hCT)
- İnsan Koryonik Adrenokortikotropin (ACTH)
- Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)
- Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH)
- Somatostatin

İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin=hCG)

Human koryonik gonadotropin hormon (hCG) biyolojik ve immünolojik özellikleri olan glikoprotein yapısındadır. hCG molekülü alfa ve beta iki alt birimden oluşmaktadır. Alfa alt ünitesi aynı zamanda LH, FSH ve TSH'ın bir bölümünü oluşturur. Beta alt ünitesi ise spesifiktir. hCG sentezlendikten sonra maternal sirkülasyona salınır. Serumdaki hCG molekülü, karaciğer ve böbrek tarafından metabolizma edilir. hCG'nin sadece çok az bir miktarı maternal idrarla atılmaktadır. En önemli işlevi korpus luteumun gerilemesini önleyerek, östrojen ve progesteronun stimülasyonu ile gebeliğin aktivasyonunu sürekli sağlamaktadır (36).

Gecikmiş menstrual periyodun ilk haftasında idrarda, daha erken dönemde (1-3. günlerde) serumda tayini gebeliğin tanısında kullanılır. Gebelik başlangıcından 8-10 gün sonra 25 IU/L'ye ulaşır. Gebeliğin ilk 6 haftasında her iki günde bir yaklaşık ikiye katlanarak gebeliğin 14-18. günlerinde (son adet başlangıcından 28-32 gün sonra)

yaklaşık 500 IU/L serum hCG düzeylerine ulaşır. Gebelik başlangıcından sonraki ilk 2 hafta serum hCG düzeyleri genellikle idrar hCG düzeyinden daha yüksektir; üçüncü haftasında serum ve idrar hCG düzeyleri ise eşittir; gebeliğin ilerleyen haftalarında idrar hCG düzeyleri serum hCG düzeylerinden daha yüksek olmaktadır. Gebelik başlangıcından yaklaşık 55-70 gün (8-10 hafta) sonra serum 30.000 (20.000-57.000) IU/L ve idrar hCG düzeyleri pik yapar. Serum ve idrar hCG düzeyleri gebeliğin ilerleyen haftalarında düşmektedir. İlk trimesterin son döneminde hCG düzeyinde düşme daha hızlı gerçekleşmektedir. Serum hCG düzeyleri yaklaşık 10.000 IU/L 'de stabilleşir ve gebeliğin devamında bu düzey değişmemektedir. İdrar hCG düzeyleri ise genellikle serum hCG düzeyleri ile paralel göstermektedir (36,37).

Ektopik gebeliğin tanısında ise serum hCG artışı normal gebelikteki seyrini göstermez; yavaş bir şekilde artar ve sonra azalır. Ayrıca kadınlarda mol hidatiform ve koryokarsinoma gibi trofoblastik hastalıklarda hCG'nin beta-alt birimi artar, erkeklerde testiküler teratomada serum hCG çok yüksek konstrasyonlara ulaşmaktadır. Ayrıca bazı akciğer kanserleri de hCG üretilir. Fetal Down's sendromunun erken tanısı için gebeliğin 16. haftasında hCG ölçümünden faydalanılmaktadır.

İnsan Plasental Laktojen (hPL)

İnsan plasental laktojen, insan koryonik somatomamotropin olarak da adlandırılmaktadır. Gebeliğin 12-18. günde salgılanmaya başlar ve 34-36. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşır. hPL'nin yarı ömrü yaklaşık 15 dakikadır. Yapısal olarak hGH'a benzer fakat hGH'un somatropin aktivitesinin ancak %3'üne sahiptir. Laktojenik, metabolik, somatotrofik, luteotrofik, eritropoetik ve aldosteron etkilere sahiptir. Direkt veya prolaktinle sinerjik olarak laktasyon için memenin hazırlanmasında rolü vardır. Büyüme hormonuna benzer olarak hPL, maternal insülini duyarsız hale getirerek glukoz alınımasını inhibe ederek lipolizde artışı sağlar. FFA mobilizasyonunu artırıp azot retansiyonunu artırarak bu sayede maternal enerji kaynağı olarak lipidlerin kullanımını sağlayarak fetal glukoz ihtiyacını maternal dolaşımdan en yüksek seviyede karşılamaya çalışır (36,37).

Steroid Hormonlar

Gebelikte steroid hormon yapımı fetal, plasental ve maternal kompartmanların koordineli birlikteliği ile gerçekleşmektedir. Placenta, östrojen ve progesteron hormonları başta olmak üzere bir çok steroid hormonu üretir.

Östrojen

Plasentada sinsityotrofoblastlarda sentez edilen östrojenlerin esas prekürsörleri, plasentada 17 alfa-hidroksilaz enzimi eksikliğinden dolayı östrojen sentezi overlerdekinden farklılık gösterir. Bu sebeple estrone (E1), estradiol (E2) ve estriol (E3) gibi östrojenlerin prekürsörleri 17. pozisyonunda hidroksil grubu bulunan 19-karbonlu androjenlerden üretilmektedir.

Östrojenlerin başlıca etkileri genital ve ekstragenital etkiler olarak ayrılmaktadır. Östrojenlerin genital etkilerinde RNA ve protein sentezini stimüle ederek dişi genital organlarının gelişmesini sağlamaktadır. Menstrual siklusun düzenli olarak sürdürülmesi ve miyometriumunda hipertrofi ve hiperplazi etkileri ile uterusu gebeliğe hazırlamaktadır.

Ekstragenital etkileri arasında progesteron, prolaktin, glukokortikoidler ve insülin ile birlikte meme dokusunun gelişmesi, kaslar, karaciğer ve böbreklerde protein anabolizması ve deri altı yağ dokusunu birikimi olarak yer almaktadır. Dışide sekonder cinsiyet özelliklerini gelişmesini de sağlarlar (36,37).

Östrojen, erkek üreme organlarında ve mitoz aktivitesi yüksek olan dokularda mitozu yavaşlatıcı yada engelleme özelliği nedeniyle özellikle prostat kanserinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Gebe olmayan bir kadında overler günde 100-600 µg kadar östradiol sekrete eder ve bunun yaklaşık %10 kadarı östriol'e metabolize olur. Gebelikte ise term doğru östrojen miktarında büyük bir artış olmaktadır. Gebeliğin son trimesterinde placenta 50-150 mg/gün östriol ve 15-20 mg/gün östradiol ve östron üretir. Plazma östriolünün seviyesi fetoplasental fonksiyonu göstermektedir. Gebeliğin 16-18. haftasında serbest östriol

ölçümü fetal trizomi 18 ve trizomi 21 risklerinin değerlendirilmesiamacıyla kullanılmaktadır (36,37).

Progesteron

Gebeliğin erken döneminde (10. haftaya kadar) gebeliğin devamlılığı korpus luteumdan progesteron sekresyonuna bağlıdır. Korpus luteumun fonksiyonun devamı da hCG üretimiyle sağlanmaktadır. Gebeliğin 10. haftadan sonra progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından gerçekleşir ve progesteron kan düzeyi gebeliğin ilerleyen dönemlerinde giderek artar. Termde progesteron düzeyi 100-200 ng/ml arasında değişmektedir. Bu dönemde plasenta günde 250 mg progesteron üretmektedir. Plasenta tarafından üretilen progesteronun çoğu maternal sirkülasyona geçer. Böylelikle progesteron düzeyi, plasental-maternal fonksiyonel yapının uygun çalışmasına bağlıdır (36,37).

Plasenta steroid sentezi için gerekli prekürsörleri anne ve fetüsten sağlamaktadır. Plasentada *de novo* kolesterol sentezi gerçekleşmediğinden maternal kolesterol plasental progesteronun ana prekürsörüdür. Gebelikte maternal kolesterol konsantrasyonundaki belirgin derecedeki artış bu ihtiyacın kolaylıkla karşılanmasına katkıda bulunur. Fetal kaynaklı katkı ise ihmal edilebilir düzeydedir. Gebeliğin sonlanması durumunda fetal dolaşımında progesteron seviyesinin yüksek olduğu bu katkının az olduğunun bir göstergesidir.

Progesteron sentezi ayrıca fetal membranlarda ve desiduada sentezi edilebilmektedir. Plasentada progesteron sentezi için en önemli prekürsör LDL-kolesterolü, fetal membranlarda ve desiduada pregnenolon sülfattır. Bu lokal steroid sentezinin, doğumun gerçekleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca progesteronun fetal kaynaklı antijenlere karşı maternal immünolojik reaksiyonda supresör olarak etkinlik göstererek implantasyon sırasında trofoblastların rejeksiyonunu önlediği ileri sürülmektedir (36, 37).

Diğer Maddeler:

Büyüme Faktörleri;

- İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGF 1, IGF 2)
- Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF alfa ve beta)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Follistatin
- İnhibin
- Aktivin
- Renin
- Kalsitonin

Sitokinler;

- Tümör nekroz faktör alfa
- Adiponektinler
- Interlokinler
- Interferon 6
-

2.1.11. Plasentanın Fonksiyonu

Plasentanın temel fonksiyonu maternal ve fetal dolaşım arasında metabolik artıkların ve gazların değişimini sağlamak ve hormon salgılamaktır. Plasentanın bu fonksiyonları oldukça karmaşık mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Gebelik süresince plasentanın fonksiyonları aşağıdaki gibidir (31).

Metabolizma Fonksiyonu

Plasenta gebelik süresince anne ve fetüs arasında metabolik artıkların değişimini sağlamaktadır. Fetüsün beslenmesi için gerekli olan maddeler maternal dolaşımdan fetüse ya da fetal metabolik artıklar da fetal dolaşımdan maternal dolaşıma basit difüzyon, aktif transport, fagositoz ve pinositoz ile gerçekleşmektedir.

Su ve inorganik maddeler plasentadan difüzyonla serbestçe geçebilirler. Selenyum amino asitlere bağlanarak, glukoz aktif transport yolu ile geçer. Serbest yağ asitleri plasentadan basit difüzyonla geçerken proteinler plasentadan geçemezler. Fetüs, proteinlerin çoğunu aktif transportla geçen aminoasitlerden sentezler. Bazı proteinler ise trofoblastlardan tarafından fagositoz veya pinositozla alınabilir. İlaçların çoğu plasentayı basit diffüzyonla geçebilmektedir. Eroin gibi uyarıcı maddeler fetüsta da fetal ilaç alışkanlığı oluşturabilmektedir.

Solunum Fonksiyonu

İntrauterin dönemde fetüs için gerekli O₂ ve CO₂ alışverişi plasenta aracılığıyla gerçekleşmektedir. Plasentadan gazların geçişi için maternal ve fetal dolaşım arasındaki parsiyel basınç farkı önemli rol oynamaktadır. Maternal kan 80 mmHg PO₂ ile uterusu girmektedir. Maternal sinüslerde yer alan plazmada erimiş oksijenin fetal dolaşıma basit diffüzyonla geçmektedir. Son trimestere doğru maternal sinüslerde oksijen basıncı (PO₂) yaklaşık 50 mmHg olan maternal kan bu basınçla uterusu terk eder. Plasentada fetüs kanına oksijen akışı sonrası yaklaşık oksijen basıncı 30 mmHg'dır. Basınç farkı sayesinde (20 mmHg), oksijen deposu sınırlı olan fetal dolaşıma plasenta sürekli olarak 8 ml/kg O₂ sağlamaktadır (31).

Vitaminleri Depolama Fonksiyonu

Plasenta B, C, D ve E vitaminleri için geçirgendir. A vitamin plasentadan ancak provitamin (karotin) halinde geçebilir. Suda eriyen vitaminler (B, C) yağda eriyen vitaminlere (A, D, E, K) göre plasentadan daha çabuk geçmektedirler.

Hormon Salgısı Fonksiyonu

Plasenta aynı zamanda otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olarak geniş bir ölçüde sahip olup bir çok sayıda steroid ve peptid yapıda hormon salgılamaktadır. Salgılanan bu hormonlar konseptusun gelişmesini ve annenin bu fizyolojik değişime uyumunda destek görevi sağlar. Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan östrojen, progesteron ve gonadotropik hormonları gebeliğin devamını ve süt bezlerinin gelişmesini sağlar.

İmmünolojik Bariyer Fonksiyonu

Plasenta gebelik süresince besin maddeleri, gazlar ve metabolik artıkların anne ile fetüs arasında değişimini sağlarken bu iki kompartman arasında hücre göçüne karşı görev alır. Ayrıca plasenta, bakteri ve virüsler için etkili bir bariyerdir. Fakat bazı mikroorganizmalar; *Brucella Canis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxocara Canis* gibi plasental bariyeri kolaylıkla geçebilmektedir.

Maternal antikorların bazıları ise plasental transport ile fetüse taşınması mümkündür böylelikle fetüste pasif bağışıklık kazandırılmış olmaktadır. Plasenta büyük proteinlerin ve plazma proteinlerine bağlı hidrofobik bileşiklerin hareketine karşı etkili bir bariyerdir. Maternal Ig G reseptör aracıklı endositoz ile plasentayı geçer. Yarılanma ömrü uzun olduğu için neonatal dönemin ilk 6 ay yeni doğanı korur.

Plasental bariyerdan transport edilemeyenler ve edilebilen maddeler

- Proteinlerin çoğu
- Tiroid hormonları
- Maternal IgM ve IgA sınıfı antikorlar
- Maternal ve fetal eritrositler

Pasif olarak, sınırlı derecede transport edilenler

- Unkonjuge steroidler
- Sülfatlanmış steroidler
- Serbest yağ asitleri

Pasif olarak transport edilenler

- Lipit çözünürlüğü olup, ağırlığı 5000 daltondan küçük olan moleküller
- Oksijen
- Karbondioksit
- Sodyum ve klorür
- Üre
- Etanol

Aktif olarak transport edilenler

- Glukoz
- Aminoasitlerin birçoğu
- Kalsiyum
- Reseptör aracılı endositoz ile transport edilenler
- Maternal IgG
- İnsülin
- Düşük dansiteli lipoprotein

Birçok faktör plasental geçişi etkilemektedir; uteroplasental ve umbilikal kan akışı, plasental metabolizma, ve plasental bariyerde spesifik transport proteinlerin aktivitesi/ekspresyonu sıralanabilir. Plasental bariyerde sinsityotrofoblast tabakası her iki membranın transport özellikleri plasentanın besin geçişini net olarak etkileyen major etkindir ve dolayısıyla fetal gelişimi de etkilemektedir. Sinsityotrofoblast plazma membranları pek çok plasental besin transport proteinlerini eksprese etmektedir. Bu transport proteinleri fetal, maternal ve plasental sinyal iletişim mekanizmaları ile regüle edilebilmektedir.

Plasenta ve villus yapılanması, fetüsü koruyan ve gelişmesinde önemli roller oynayan çok yönlü bir organdır. Villuslarda görülen temel yapısal değişimler, plasental ve fetal hastalıkların araştırılmasında önem göstermektedir. Plasentada görülmesi muhtemel tüm yapısal bozukluklar fetal büyüme geriliğine neden olmaktadır. Plasentanın gelişimi birçok faktörün etkisi altında ise de plasental villusların gelişmesi, damar ağıyla birlikte doğru orantılı olarak gerçekleştiğinden dolayı, damar gelişimi, sağlıklı plasentanın gelişimi için büyük önem oluşturmaktadır.

Plasental oksijen, anjiogenik büyüme faktörlerinin üretiminin kontrolünde ve aynı zamanda fetoplasental anjiogenez ve villöz differansiasyonda önemli bir faktördür. Oksijen kaynağındaki ya da fizyolojik süreçteki değişikliklere yanıt olarak, doku ve hücrelerde çeşitli mekanizmalar tariflenmiştir. Organizma uygun fizyolojik seviyeyi korumak için ayarlama yapar. Bu durum, özellikle, gebelik sırasında normal plasenta için fizyolojik oksijen değişimi açısından önemlidir (17, 18).

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da periferik dokuların insüline duyarsızlığı ve insülin direnci sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır.

2.2.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi

Diabetes, Yunancada sifon anlamına gelir. Mellitus ise Yunanca, bal anlamına gelen Mel sözcüğünden köken alır. Diabetes Mellitus tanımı ilk kez M.Ö 1500'lü yıllarında Mısır papiruslarında rastlanmıştır (40). Fazla idrar yapımı ve idrar yolu ile şeker kaybı olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. MS. (82-134) Areateus of Cappodocia tarafından idrara çok çıkılmasından dolayı erime hastalığı şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır. İbni-Sina diabetin bugünkü tanımına yakın bir tanımla yapmıştır. 1674 yılında anatomist Thomas Willis, ilk kez diabetli kişilerin idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. 1776 yılında ise Matthew Dobsoy, idrarı kaynatarak buharlaşmasını sağlamış kalanı kristalleştirerek idrarla şeker atılımını göstermiştir. 1777 ve 1778 yıllarda sırasıyla Pool ve Cawley ilk kez kimyasal olarak idrar örneğinde şeker varlığını göstermişlerdir. Bu şekerin ise glukoz olduğunu belirtmişlerdir. 1850'li yıllarda Fehling ilk kez idrarda kantitatif olarak şekerin miktarını bulma methodunu sunmuştur. Lerch tarafından ise diabet komasındaki hastaların idrarında aseton varlığını tespit etmiştir. Williams Paters de 1857 de benzer çalışmalar yapmıştır. 1849-1855 yıllar arasında Claude Bernard'ın yaptığı çalışmalar diabet için bir dönüm noktası olmuştur. Bernard glukozun karaciğerde glikojen şeklinde depolandığını kanıtlamıştır. 1860' da Paul Bernard ise pankreas adacıklarını ve hücre tiplerini tanımlamıştır. 1889'da Minkowski ve V. Mering yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında pankreotektomi yapılan deneklerde DM oluşumunu göstermişlerdir. İlerleyen yıllarda Banting ve Best tarafından 1922'de pankreas ekstrasından insülin izolasyonu gerçekleştirerek klinik kullanımında çığır açmıştır. Modern zamanda, Frank oral antidiabetiklerin atası olarak bilinen 5 synthalini bulmuştur. 1942'de Laubatie farmakolojik çalışmalarında sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bularak Sulfanilüre türevlerinin tıp dünyasına kazandırmıştır. İlk diabetik ilaç 1955'li yıllarda eczanelerde satılmıştır. 1973'lü yıllara gelindiğinde Leo ve Nova firmaları ileri düzeyde saf insülin elde

etmesiyle günümüzde kullanılan bir yöntem olan Deoksiriboz nükleaz teknolojisi ile üretilen insülin yapımına öncülük etmiştir (40, 41).

2.2.2. Epidemiyolojisi

Diabet dünya üzerinde en yaygın görülen bulaşıcı hastalıklar olmayan hastalıklar içerisinde yer alır. Dünyada giderek artan diabetin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, beslenme alışkanlıkları, genetik özellikler ve çevresel nedenlere bağlı olarak ülkeler veya bölgeler arasında farklılık göstermektedir (1, 4, 42).

Günümüzde International Diabetes Federation (IDF) tahminlerine göre 721 milyon diabetli hasta sayısı bulunmaktadır. 1980'lerden bu yana küresel prevalansı (standardize yaş) yetişkin poulasyonda 2 kat artış göstererek yaklaşık %4.72'lerden %9.1'lik bir orana ulaşmıştır. Bu artış neticesinde tüm dünyada 2045 'tan önce 748 milyon diabetli hasta sayısına ulaşılacağı tahmin edilmektedir.

IDF Avrupa Bölgesi

Türkiye (7 milyon) IDF 2017 verisine göre Avrupa'da, Rusya (9.2 milyon) ve Almanya (9.1 milyon) dan sonra yaşa göre (18-99) prevalansı en yüksek 3. ülkesidir. Ülkemizde diabetli hasta sayısı ise nüfusumuzun %12.5 de görülmektedir (42).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre Tip 2 diabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 diabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede artarak %13.7 oranlara vardığı belirtilmiştir (43).

AVRUPA’NIN GENEL GÖRÜNÜMÜ

Tablo 2: Diabetes Mellitus Avrupa’da genel görünümü (42)

	2017	2045
Yetişkin Nüfus (20-79 yaş)	721 milyon	748 milyon
<u>Diabetes (20-79 yaş)</u>		
Bölgesel Prevalansı	%9.1 (%6.8-13.0)	%10.8 (%8.2-14.9)
Yaşa göre Nisbi Prevalansı	%7.3 (%5.5-10.9)	% 7.6 (%5.7-11.2)
Diabetli hasta sayısı (milyon)	66	81
Diabet kaynaklı ölü vaka sayısı	693.351	-
<u>Diabet kaynaklı sağlık harcamaları (20-79 yaş)</u>		
Total sağlık harcamaları, R=2*, USD	207 Milyar	214 Milyar
<u>Bozulmuş Glukoz Toleransı (20-79 yaş)</u>		
Bölgesel Prevalansı	%5.6	%6.6
Yaşa göre Nispi Prevalansı	%4.5	% 4.7
Bozulmuş glukoz toleransı bulunan insanların sayısı (milyon)	41	49
<u>Tip 1 Diabet (0-14 yaş)</u>		
Tip 1 diabetli çocukların sayısı (bin)	286,000	—
Yıllık yeni teşhis sayısı (bin)	28,200	—

2.2.3. Diabetes Mellitus Tanısı

Ülkemizde diabet ve prediabet tanısı Açlık Plazma Glukozu (APG), 2 saatlik Oral Glukoz Tarama Testi (OGTT) ve glukozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçüm test sonuçları neticesinde konur (42).

2.2.3.1. DM Tanı Kriterleri

Tablo 3: DM Tanı Kriterleri: Glukoz oksidaz yöntemi ile glisemi venöz plazmada mg/dl ölçümü; OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, APG: Açlık Plazma Glukozu (42).

Açlık Plazma Glukozu (APG)	≥126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu +diabet semptomları	≥200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.SAAT Plazma Glukozu	≥200mg/dl
HbA1c	≥ %6.5

2.2.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diabetin sınıflaması ilk kez 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından yapılmıştır. Ardından 1985'te WHO tarafından diabetin geniş bir sınıflaması yapılmıştır. WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır. IDDM ve NIDDM heterojen olması ve etiyolojik, fenotipik farklılıklarının bulunması WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlı kılmaktadır (1).

American Diabetes Association (ADA)'nın 2010 yılındaki Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflamasına göre Tip I Diabetes Mellitus, Tip II Diabetes Mellitus, Gestasyonel Diabetes

Mellitus (GDM) ve diabetin diğer spesifik tipleri olmak üzere 4 temel sınıflandırma yapmıştır (4).

2.2.4.1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 Diabet

Beta hücre yıkımı nedeniyle mutlak insülin yetersizliği

A. İmmün Aracılıklı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabet

III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

IV. Diğer Spesifik Diabet Tipleri

A. Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik Diabet)

Tablo 4: Diğer Spesifik Diabet Tipleri (4)

20. kromozom, HNF-4alfa (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1alfa (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1beta (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)	9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) - Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neotanal DM (Ki6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
B. İnsülinin eksikliğine genetik defektler	D. Diğerleri
Lipoatrofik diabet Lebrechaunism Tip A insülin direnci Rabson- Mendenhall sendrom Diğerleri C. Pankreas ekzokrin doku hastalıkları Hemokromatoz Fibrokalkülöz pankreatopati Pankreatit Neoplazi Diğerleri D. Endokrinopatiler Aldosteronoma Akromegali Glukagonoma Cushing Sendromu Hipertiroidi Feokromositoma Somatostatinoma Diğerleri Tiyazid grubu diüretikler Pentamidin Vacor E. İlaç veya kimyasal ajanlar Atipik anti-psikotikler Anti-viral ilaçlar Bet-adrenerjik agonistler	Diazoksid Fenitoin Tiroid hormonu Glukokortikoidler Alfa-İnterferon Nikotinik asit Proteaz inhibitörleri F. İmmün aracılıklı nadir diabet formları Stiff-mann sendromu Anti insülin-reseptör antikorları Diğerleri G. Diabet ile ilişkili genetik sendromlar Down sendromu Klinefelter sendromu Alström sendromu Huntington sendromu Miyotonik distrofi Porfiriya Wolfram (DIDMOAD) sendromu Turner sendromu Friedreich tipi ataksi Alström sendromu Diğerleri H. Enfeksiyonlar Sitomegalovirus Konjenital rubella Koksaki B Diğerleri (Adenovirus, kabakulak)

2.2.4.1.1. Tip I Diabetes Mellitus

Tip I diabetes mellitus (T1DM) pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinde seçici olarak otoimmün hücre yıkımının gerçekleşmesiyle beta hücrelerinden insülin üretiminin kaybı ile karakterize edilen immün-aracılı kronik bir hastalıktır. Tip I diabetin gelişmesinde etkili olan faktörler; genetik, çevresel ve otoimmünite gibi birçok faktörün Tip I diabetin etiolojisinde yer almaktadır (1, 4, 42, 43).

2.2.4.1.2. Tip II Diabetes Mellitus

Tip II diabetes mellitus, pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonundaki bozukluklardan ya da salınan insülinin periferik dokularda insüline direnç gelişmesiyle karakterizedir. T2DM'nin gelişiminde çevresel (vitamin D eksikliği, glisemik indeksi yüksek besinler, doymuş yağlar, trans yağlar v.b) ve genetik faktörler etkilidir. T2DM de insülin direnci gelişmekte ve glukoz metabolizması bozulmaktadır. İnsülin direnci, dokuların insülin yanıt vermemesi ya da beta hücrelerinden insülin sekresyonunun yeterli olmadığı durumlarda gelişmektedir. En sık rastlanılan diabet tipi olup tüm diabetli kişilerin %90'ını oluşturmaktadır. Yetişkinlerde yaş ilerledikçe T2DM görülme sıklığı artmaktadır. Erken dönemlerine insüline bağımlı olmayan diabet tipi olup ilerleyen dönemlerde diyet ve oral antidiabetik ilaçlarla kan-glukoz düzeyi kontrol altına alınmaktadır (43).

2.2.4.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus

Spesifik nedenlere bağlı Diabetes Mellitus nadir hastada görülen diabet tipidir. Tüm diabetlerin %1'den azını oluşturur. Bunlar; beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları insülin etkilerinde bozulmaya yol açan nadir genetik defektler (örneğin tip A insülin direnci sendromu), enfeksiyonlar (örneğin konjenital rubella, sitomegalovirus) sayılabilir (4).

2.2.4.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikle fark edilebilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. ADA'nın verisine göre GDM 'li gebelerin prevalansı %9,2'dir. 2010 yılında IADPSG'nın önerdiği yeni tanı ve tarama kriterleri ile değerlendirildiğinde %18 olarak tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise insidansı %2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (42-44).

Gebelik diabete yatkınlık yaratan bir durumdur. Bu durum insülin sekresyonundaki ve duyarlılığındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır. İlk trimester ve erken ikinci trimester başlarında artan östrojen düzeyleri nedeniyle insülin sensitivitesi artarken, erken 2.trimester ve 3.trimester başlarında plasentadan salınan Human Plasental Laktojen (hPL), Kortikotropin Serbesleştirici Hormon (CRH), Prolaktin (PRL) ve kortizol etkisiyle insülin sensitivitesi azalmakta böylece kan şekeri düzeyi fetüsün yararlanabilmesi amacıyla yüksek tutulmaktadır. Normal bir gebelikte insülin sensitivitesindeki değişiklikler beta hücrelerinin uyumu ile kontrol edilebilirken bu mekanizmanın yeterince etkin olmadığı durumlarda GDM gelişmektedir (3-5).

GDM hem annenin hem de fetüsün komplikasyonlara duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Diabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetüs açısından yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli kontrolün sağlanamadığı yada kontrol altına alınmadığı durumlarda bebekte konjenital malformasyon, intrauterin ölüm, respiratuar distress sendromu (RDS), organomegali, makrozomi anne de ise hipoglisemi, diabetik ketoasidoz, retinopati ve nefropati, enfeksiyon riski gibi morbidite ve mortalite artışı

meydana gelmektedir. Ayrıca GDM öyküsü olan gebelerde kan-glukoz seviyesindeki değişiklikler nedeniyle; T2DM gelişimi, kardiyovasküler hastalık oluşturma, preeklampsi ve cushing sendromuyla karşılaşılmaktadır. GDM'li gebelerden doğan bebekler sonraki hayatlarında nörolojik fonksiyon bozukluğu, çocukluk obezitesi, glukoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon ve T2DM riski altındadır (44, 45).

Plasentadan glukagon ve insülin hormonları geçememektedir. Maternal dolaşımdan karşılanan glukozu yanıt olarak fetüs, gelişimin 9.haftasından itibaren kendi insülin hormonunu salgılamaya başlar. Bu nedenle fetal insülin miktarı direkt annenin glukoz miktarı ile bağlantılıdır. Annede hiperglisemi varlığı fetüste de hiperglisemiye neden olur. Sonuç olarak fetal hiperinsülinemi artışı olmaktadır. Özellikle, son trimesterde gözlenen hiperglisemi ve glukoz intoleransı, fetüste makrozomi gibi birçok sorunun kaynağı olabilmektedir (46).

2.2.4.1.4.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

GDM ilk kez 1964 yılında Mahan ve O'Sullivan tarafından oral glukoz tolerans testi (OGTT) kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır. GDM tanı kriterleri daha sonraki yıllarda Counstan ve Carpenter, ulusal diabet kuruluşları ve ADA tarafından birçok kez revize edilmiştir. 2008 yılında yayınlanan Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışma sonuçlarına dayanarak 2010 yılında yeni kriterler ele alınmıştır (2).

2.2.4.1.4.1.1. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

- Sabah, son yemek saatinden 8-14 saat sonra aç karnına yapılmalıdır.
- Testin öncesinde en az 3 günlük periyotta yeterli miktarda 150 g/gün ve üzeri karbonhidrat alınması ve fiziksel aktiviteye devam edilmesi
- Hipopotasemi, aktif hipertiroidi, kardiyak ya da akut serebral olaylar, akut veya kronik inflamasyon veya ağır stress halinde test uygulanmamalıdır.
- Test sırasında sigara içilmemelidir.
- Hasta, testin uygulandığı süre boyunca oturur pozisyonda olmalıdır (47).

2.2.4.1.4.1.2. OGTT ile GDM Tanı Kriterleri

Tablo 5: OGTT ile GDM tanı kriterleri (2)

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Glukoz Düzeyi (Mg/dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	-

Günümüzde tüm gebelerde diabetes mellitus kriterleri esas alınarak pregestasyonel DM araştırılmaktadır. Selektif taramada ise gestasyonel diabet açısından risk faktörleri olan gebeler taranmaktadır. GDM taramasında genellikle iki farklı yaklaşım uygulanır (2).

İki Aşamalı Yaklaşım

Gebeliğin 24-28. haftaları arasında gebelere ilk olarak 50 g glukoz yükleme testi uygulanır. Uygulama sonrası 1. saat glukoz >140 mg/dl üzerinde olanlarda tanı amaçlı 100 g glukoz yükleme testi uygulanır. Üç saatlik OGTT testinde herhangi iki düzeyin yüksek olması durumunda GDM tanısı konur (2,4,42).

50 g OGTT

50 g OGTT, insülin direncinin yüksek olduğu 24-28. gebelik haftaları arasında tanısal amaçlı yapılmaktadır. Son yemek saati dikkate alınmayıp günün herhangi bir saatinde yapılabilen bir testir. 300 ml suda 50 g glukoz içimi şeklinde uygulanır. Daha sonra 1 saatlik venöz plazma glukoz değerine ölçümü yapılır. Gebenin PG değeri ≥ 140 mg/dl üzerinde ise 100 g OGTT uygulanır (2,4,42).

100 g OGTT

100 g glukoz OGTT' de 8-14 saatlik açlık ve yaklaşık yarım saatlik istirahat sonrası, açlık plazma glukoz bakılarak 100 g glukoz içimi sağlanır. Glukoz yükleme sonrası 1-3. saatlerde plazma glukoz değerlerine bakılır. Tarama sonrası kan değerlerinden iki veya daha fazlası eşik değerin üzerinde kalırsa GDM tanısı konur. 100 g OGTT de eğer tek değer yüksek ise bu gebelere 32-34. haftalarda testin tekrarı önerilir. Eşik değerin üzerinde olan tek değer açlık plazma glukoz olması durumunda ($>126\text{mg/dl}$) başka bir gün sabah açlık plazma glukoz değerine bakılır. Bakılan değer tekrar $>126\text{ mg/dl}$ olması halinde GDM tanısı konmaktadır. Rastgele bir saatte ölçülen kan glukoz değeri $>200\text{ mg/dl}$ olması halinde de GDM tanısı konmaktadır (2,4,42).

Tek Aşamalı Yaklaşım

Bu tanısal yaklaşımda gebeliğin 24-28. haftalar arasında gebelere 75 g glukoz yükleme ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test uygulanmaktadır. Değerlerden en az birinin yüksek olması halinde GDM tanısı konur (2,4,42).

75 g OGTT

75 g glukoz OGTT 'de 8-14 saatlik açlık ve yaklaşık yarım saatlik istirahat sonrası açlık plazma glukoz düzeyine bakılması sonrasında, 75 g glukoz içimi ardından 1. ve 2. saatlerde plazma glukoz değerlerine bakılır. Eşik değerin üzerinde en az tek bir değerin olması GDM tanısı için yeterlidir. Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) tarafından önerilen değerler referans alınmaktadır. 100 g glukoz OGTT'ye göre daha iyi tolere edilebilen ve gebelik nedeniyle artan plazma glukoz sonrası oluşabilecek olumsuz sonuçları ön görmede ve riskli gebeliklerin belirlenmesinde daha duyarlı bir testir (2,4,42).

2.2.4.1.4.2. GDM Tanı Kriterleri

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), gebeliğin 24-28.haftalar arasında iki aşamalı yaklaşımı; 50 g glukoz yükleme testini, 1.saat kesim noktası 140-180 mg/dl arasında olan gebelerin 75 g glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir. Eğer 50 g glukoz yükleme 1.saat değeri PG >180 mg/dl olan gebelere OGTT yapılmasına gerek olmadığını belirtmektedir. GDM tanısı için 75 g glukoz OGTT’de en az iki değerin yüksek olması yeterlidir (2,4,42).

75 g OGTT sonrası, açlık glukozu ≥ 126 mg/dl olması veya 2.saat PG değerinin ≥ 200 mg/dl olması yada rastlantısal plazma glukoz değerlerinin ≥ 200 mg/dl olması yada diabetik semptomların varlığında gebelikte aşikar diabet tanısı konmaktadır.

Tablo 6: Glukoz oksidaz yöntemi ile glisemi venöz plazmada mg/dL ölçümü, IADPSG: Diabetik Gebelik Çalışma Grupları, GDM: Gestasyonel Diabetes mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, APG: Açlık Plazma Glukozu, IADPSG: Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) (2)

		APG	1.saat PG	2.saat PG	3.saat PG
İki Aşamalı Test					
İlk Aşama	50 g glukozlu OGTT	—	≥ 140	—	—
İkinci Aşama	100 g glukozlu OGTT	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek Aşamalı Test					
IADPSG Kriterleri	75 g glukozlu OGTT	≥ 92	≥ 180	≥ 153	—

75 g OGTT sonrası, açlık glukozu ≥ 126 mg/dl olması veya 2.saat PG değerinin ≥ 200 mg/dl olması yada rastlantısal plazma glukoz değerlerinin ≥ 200 mg/dl olması yada diabetik semptomların varlığında gebelikte aşikar diabet tanısı konmaktadır.

2.2.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetin akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır (46);

Akut Komplikasyonlar

- Diabetik Ketoasidoz
- Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
- Laktik Asidoz
- Hipoglisemi
- Hiperglisemik nonketotik Koma

Kronik komplikasyonlar

Diabetes Mellitus kronik komplikasyonları kan glukoz düzeyine ve diabet süresine fonksiyonlarına mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

➤ **Mikrovasküler Hasar**

- Retinopati
- Nöropati
- Nefropati

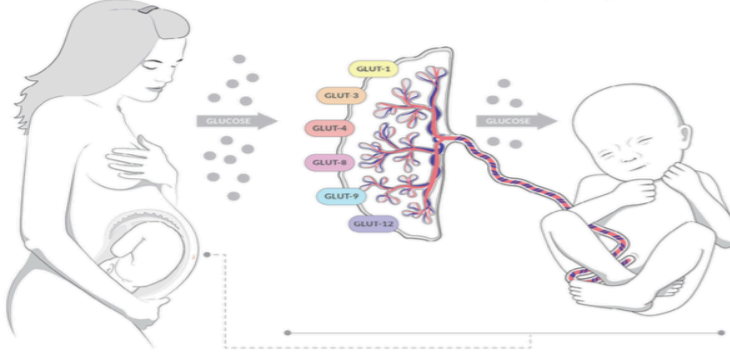
➤ **Makrovasküler Hasar**

- Diabetik Ayak
- Koroner Arter Hastalığı
- Hızlanmış damar sertliği
- İmpotens

Diabetes mellitus oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle organ ve fonksiyonel kayıplara yol açarak yaşam kalitesini ve süresi olumsuz etkiler. İş verimi ve iş gücü kayıpları nedeniyle sosyoekonomik yükü oldukça fazla olan kronik bir hastalıktır. Gelişen ülkelerde diabetle mücadelede özellikle komplikasyonların önüne geçilerek diabetik hasar azaltılmaya çalışılmaktadır (1,4).

2.3. Glukoz

Plasental ve fetal gelişim için primer enerji kaynağı glukozdur. Glukozun fetal tüketimi, gestasyonun ikinci yarısında fetal ağırlığın 20 kat artışı ile terme doğru artış gösterir. Fetal glukoneogenezes olmamasından dolayı fetüs her zaman maternal dolaşımdan karşılanacak glukozla bağımlıdır. Plasentadan glukozun geçişi kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşmektedir. Glukozun transpotunda görev alan proteinler GLUT proteinleridir (48). GLUT protein ailesi, membran taşıyıcıları olan Major Facilitator Superfamily (MFS)'ne ait transport proteinleridir. Bugüne kadar MFS'nin 5.000'den fazla üyesi tanımlanmıştır. GLUT proteinlerin çoğu substratlarını membrandan transportunu kolaylaştırıcı (enerjiden bağımsız) çift yönlü katalize eder. Ayrıca, simetrik veya asimetric transport kinetikleri sergileyebilirler. GLUT'lar 500 aminoasitlik taşıyıcı proteinlerdir. Bu proteinlerin 12 α -heliks ve bir N-bağılı oligosakkarite sahip oldukları tahmin edilmektedir. GLUT ailesi sekans benzerliklerine göre üç farklı sınıfa ayrılabilirler (48-51).



ANNE

Diabet
Glisemi kontrol (Hipo-/Hiperglisemi)
Uteroplasental kan akışı/Hipoksi
Hormonlar, İlaçlar
(insülin, glukokortikoidler)
Büyüme faktörleri (IGF-I)

PLASENTA

Gestasyonel yaş
Transporter ekspresyonu ve aktivitesi
Uteroplasental kan akışı /hipoksi
Glukoz metabolizması
Büyüme faktörleri ve hormonlar
(IGF-I, CRH)
Değişim yüzey alanı

FETÜS

Hypo-/Hyperglisemi
İnsülin
IGF-I

Şekil 10: Materno-fetal glukozun geçişinin şematik görünümü; her iki tarafta glukoz geçişini regüle eden faktörler listelenmiştir. CRH: kortikotropin-salglılayıcı hormon, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü I (52)

2.3.1 Sınıf I Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri

GLUT 1 (SLC2A1)

İlk defa insan eritrositlerinden izole edilen GLUT 1 proteini 492 aminoasitten oluşur. GLUT 1 geni 1p35-p31.3 kromozomunda bulunur. İnsanlarda ve kemirgenlerde 54kD ağırlığındadır. Glukoz için ($K_m=1-2 \text{ mmol/L}$) < yüksek bir afiniteye sahiptir. Temel olarak bazal glukoz ve glukoz taşınımından sorumludur. Ancak aynı zamanda mannoz, galaktoz, glukozamin, 3-O-metilglukoz ve 2-deoksi-d-glukoz ve diğer heksoz karbonhidratları taşıyabilir. GLUT 1 tiroid hormonu gibi hormonlar tarafından kontrol edilerek glukozun iki yönlü taşınması gerçekleştirir. Birçok hücrede ekspresyonu bulunur; eritrositler, kan-beyin bariyeri, nöronal membranlar, göz, plasenta ve laktat meme bezi sayılabilir. GLUT 1 kemirgenlerde ve insan uterusunda ekspresyonu mevcut olup gestasyonun erken

döneminde insan ve fare endometriyal stromal hücrelerinin desidualizasyonunda ekspresyonu artar. Aynı zamanda CD-4 hafıza T hücrelerde de GLUT 1 ekspresyonu desidualize endometriyumda görülmüştür. İnsan plasentası sinsistyorfoblast tabakasının hem bazal membranında hem de mikrovillus membranında yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca GLUT 1'in aşırı ekspresyonu çeşitli tümör hücrelerinde de gözlenmiştir. Aşırı GLUT 1 ekspresyonu artan mortalite ile ilişkilendirilmiş olup bazı kanser tiplerinde tanı/prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (53-58).

GLUT 2 (SLC2A2)

Kromozomun 3q26-1-q26.2 üzerinde yer alan GLUT 2 geni 524 amino asitlik GLUT 2 proteinini kodlar. GLUT 2 yüksek Vmax ve Km sahip olmasından dolayı verimli bir şekilde şekerlerin taşınmasını sağlar. Hücrenin içinde ve dışında glukozun çift yönlü geçişini yönetir. Ayrıca glukozamin için yüksek affinite ile galaktoz, mannoz ve fruktoz gibi diğer diyet şekerlerini de taşır. Esas olarak pankreas beta hücreleri, karaciğer ve böbrekte eksprese edilmektedir. Şeker ve hormonlar tarafından ekspresyonu regüle edilir. Deniz canlıların beta hücrelerinde GLUT 2'nin glukoz affinitesi bulunurken insan beta pankreas hücreleri ise esas olarak GLUT 1 eksprese eder. Efrat ve arkadaşları *in vitro* hayvan ve klinik çalışmalarda primer pankreatik beta hücrelerinin glukoz affinitesini GLUT 1 veya GLUT 2 olmadığını glukozun fosforilasyonunu sağlayan glukokinaz olduğunu belirtmişlerdir (61). Kan glukoz konsantrasyonundaki artış pankreatik beta hücrelerinde insülin sekresyonunu uyarır. Ayrıca hepatositlerde glikolitik ve lipojenik genlerin ekspresyonu indüklenir. GLUT 2 yokluğunda beta hücreleri ve hepatositlerde glukoz duyarlı gen ifadesinin düzenlenmesi ile beta hücrelerinden insülin sekresyonu önlenir. Hepatoportal ven alanında hepatositlere glukozun hücreye giriş ve çıkışını düzenleyerek hepatik glukoz metabolizmasını kontrol eder. Buna karşın intestinal fırçamsı hücreler ve böbrek tübül hücrelerinde glukozun absorpsiyonu ve reabsorpsiyonu ile ilişkilidir. Bu taşıyıcı protein için glukagon sekresyonunu, insülin sekresyonunu, periferik dokudaki glukoz alınımları ve beslenme davranışını kontrol ettiği tahmin edilmektedir. Nadir olarak görülen otozomal resesif bir hastalık olan Fanconi-Bickel sendromunda glikojenoz, GLUT

2 mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Uzamış hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu bulunan diabetli hastalarda, hepatosit GLUT 2 ekspresyonu azalır (59-63)

GLUT 3 (SLC2A3)

İlk defa kas hücresi komplementer DNA (cDNA)'dan tanımlanan GLUT 3, 496 amino asitten oluşmaktadır. GLUT 3 kodlayan gen, 12p13.3 kromozomunda bulunur. Bu protein kas fibrillerinin membranında lokalize olur. Kas hücrelerinin rejenarasyonunda ve hücre füzyonunda rol oynar. Glukoz için yüksek bir affiniteye ($K_m=1.8$ mmol/L) sahip olup maltoz, ksiloz, dehidroaskorbik asit, mannoz ve galaktozu da taşır. Yağ doku, akyuvarlar, böbrek, kalp, plasenta ve karaciğerde düşük seviyede eksprese edilmektedir. Özellikle beyinde yüksek seviyede bulunur. Beynin farklı bölgelerindeki ekspresyon seviyesi, bölgesel serebral glukoz kullanımı ile ilişkilidir. Bu da daha yüksek glukoz gereksinimine sahip olan hücrelere glukozun geçişi için uygun bir özelliktir. GLUT 3 hem dendritlerde hem de aksonlarda bulunan major glukoz taşıyıcısıdır. Fare sperm hücresinde GLUT 3 yüksek oranda ekprese edilir. Sperm motilitesi ve maturasyonunda glukozun alımını ve metabolizmasını kontrol etmektedir. Embriyonik gelişim sırasında GLUT 3, blastosist aşamasında trofoektoderm ve implantasyon sonrası ekstra-embriyonik dokularda bulunur. Diabetli gebelerin preimplantasyon embriyolarında ekspresyonu azalır, bu durum apoptoziste artışa neden olur. Knockout farelerin embriyonik dönemin 6.5 (E6.5) gününden sonra embriyolarda apoptozis indüklendiği görülmüştür. İlginç bir şekilde, kompakt blastosistin blastula safhasına ilerlemesi için glukozu geçici bir süre maruz kalması gerekir. Bu durum GLUT 3 ekspresyonunun indüksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca lenfositler, monositler/makrofajlar ve trombositlerde de ifade edilir. Bu hücrelerde intraselüler vezikülerde yer alır. Aktivasyonu ile plazma membranına translokasyonu gerçekleşerek membranla kaynaşır. Böylelikle glukoz alımı ve metabolizması sürdürülür (51, 57, 59, 64, 65)

GLUT 4 (SLC2A4)

GLUT 4 plasenta, kalpte, iskelet kasında, yağ dokusunda ve beyinde bulunan insülin bağımlı bir glukoz taşıyıcı proteindir. Tüm vücutta glukoz alımının %50'den sorumlu taşıyıcı protein olup 55kDa ağırlığındadır. GLUT 4 glukozu yüksek afinitesi ($K_m=5-6$ mmol/L) ile dehidroaskorbik asit ve glukozaminde taşır. En yüksek ekspresyon seviyeleri iskelet ve kalp kası, kahverengi ve beyaz yağ dokusu ve endotelial hücreler gibi insülin duyarlı dokularda gözlenir. Ayrıca monositlerde de ekspresyonu mevcuttur. İnsülin sinyalizasyonu ile plazma membranına transloke olan vezikülde bulunur. İnsülin hormon uyarımı ile glukozun transportunda 10-25 kat artış gerçekleşir. İnsüline dirençli kişilerde GLUT 4 ekspresyonu azalmıştır. Gendeki mutasyonlar daha çok diabetik durum ile ilişkilendirilmektedir (50, 58, 60, 61, 66)

GLUT 14

GLUT 14 ilk defa Wu X ve arkadaşları tarafından tanımlanarak klonlanmıştır (64). 12p13.3 kromozomunda yer almaktadır. Testis, ince barsak, kolon, akciğer, ovaryum, beyin iskelet kası, kalp, böbrek, karaciğer, kan ve plasentada ekspresyonu sınırlıdır. Farklı N-terminallerine sahip iki izoformu bulunur; 29 aminoasitten oluşan uzun form (L-GLUT14) ve 6 aminoasitten oluşan kısa formdan (S-GLUT14) oluşur. Bu iki izoformun henüz substratları tanımlanmamıştır. Fakat sınıf I protein olan GLUT3'e yüksek derecede benzerlik göstermesinden dolayı her ikisinin de glukoz ve dehidroaskorbik asidin transmembran taşınmasına aracılık ettiği öne sürülebilir. Hasta ve böcek modelleri genom çalışmalarında GLUT-14 geni ve Drosophila'da bilinen homologlarındaki mutasyonların Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olabileceği şeklinde belirtilmiştir (49, 57, 60, 61, 64, 67).

2.3.2 Sınıf II Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri

GLUT-5 (SLC2A5)

GLUT 5 ilk sınıf II GLUT proteini olarak insan ince barsağında tanımlanıp klonlanmıştır. Esas olarak ince barsak, testis ve böbrek hücrelerinin fizyolojisinde ve patolojisinde rol oynayan önemli bir fruktoz ($K_m=6\text{mmol/L}$) taşıyıcısıdır. Barsak apikal ve bazolateral membranlarında bulunan GLUT 5, diyet fruktozun absorbe ederek portal dolaşıma geçişini sağlar. Aynı zamanda insan böbrek hücreler, mikrogial hücreler, adipositler, kas, beyin ve testislerde daha düşük seviyelerde ifade edilmektedir. Diğer taşıyıcı proteinlerle ortak olarak insan malign tümörlerinde ekspresyonu artar. İnsanlarda ve farede glukoz taşınımı için aktivasyon göstermez. GLUT 5'in lokalizasyonu insülin ile düzenlenmemektedir. Metabolik sendrom hastalıkları, tip II diabet, obezite ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile bağlantılı olmasından dolayı günümüzde fruktoz tüketimine artan bir ilgi var. Örneğin T2DM'de kullanılan tiazolidindion grubu ilaçlar diabetik deneklerin kas fibrillerinde GLUT 5 mRNA %52 ve proteini %40 oranında azaltığı görülmüştür (57, 60, 61, 68)

GLUT 7 (SLC2A7)

GLUT 7 528 amino asitten oluşan hem glukoz hem de fruktoz için yüksek afinitiyeye sahip bir transport proteindir. İlk defa rat karaciğer dokusundan izole edilen GLUT 7 %68'lik oranla GLUT 5'e benzerlik göstermektedir. İnce barsak, kolon, testis ve prostat hücrelerinde bulunur. GLUT proteinleri içersinde endoplazmik retikuluma en yakın konumda bulunması nedeniyle endoplazmik retikulum GLUT proteini de denmektedir. İnce barsakta glukoz ve fruktoz substratların varlıklarına göre GLUT 5 ekspresyonu farklı lokalizasyonlarda gerçekleşir. Bu durum alternatif ligandların var olabileceğini düşündürmektedir (49, 51, 57, 60, 61, 69, 70)

GLUT 9 (SLC2A9)

GLUT 9 özellikle böbreğin proksimal tübülünde, karaciğer ve embriyoda bulunur. Aynı zamanda plasenta, adrenal bezler, kalp, akciğer ve lökositlerde ifade edilir. GLUT 5, GLUT 7 ve GLUT 11 ile birlikte benzer sekans homolojisine ve substrat spesifitesine

sahiptir. Pankreatik B hücrelerinin glukoz duyarlılığında GLUT 2 ile birlikte görev alır. GLUT 9 diğer GLUT transport proteinlerinin aksine intraselüller alanlarda lokalizasyon gösterir. GLUT 9a ve GLUT 9b olmak üzere iki varyantı vardır. GLUT 9a bazolateral membranda lokalize olup GLUT 9b ise apikal membranda lokalize olmaktadır. GLUT 9a pregestasyonel ve gestasyonel diabette GLUT 9b ise insülin direci olan diabetlilerde ekspresyonu artar. GLUT 9'un embriyonik gelişimin erken aşamalarında glukoz alımında aracılık etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Genetik ve fonksiyonel çalışmalarda desteklendiği gibi GLUT 9 esas rolünün urate transpotu olabileceği düşünülmektedir. Kinetik analizde, GLUT 9 aracılı ürat transportunun membranın zıt tarafında glukoz ve fruktoz varlığında uyarıldığını gösterilmiştir. Bu veri GLUT 9' un sistemik dolaşımdan ürat transportu ile idrardan glukoz reabsorpsiyonunda da rol oynadığını göstermektedir (49, 51, 57, 60, 61, 71)

GLUT 11 (SLC2A11)

GLUT 11 kalp kası ve iskelet kasında bulunan, bir fruktoz transport protein olarak bilinen GLUT 5'e %41.7 oran ile en fazla benzerlik gösteren proteindir. Aynı zamanda bu taşıyıcı proteinin aktivitesi fruktoz tarafından inhibe edilmektedir. GLUT 11A, GLUT 11B ve GLUT 11C olmak üzere üç izoformu bulunur. GLUT 11A kalp, iskelet kası ve böbrek hücrelerinde ifade edilir. GLUT 11B plasenta, adipoz doku ve böbrek hücrelerinde mevcut olduğu belirlenmiştir. GLUT 11C ise adipoz doku, kalp, iskelet kası ve pankreas hücrelerinde bulunur. GLUT 5'in aksine GLUT 11 hem glukoz hem de fruktozun taşınmasını kolaylaştırır (59, 57, 61, 64).

2.3.3 Sınıf III Kolaylaştırıcı Glukoz Transport Proteinleri

GLUT 6 (SLC2A6)

GLUT 6 normal ve malign dokularda yaygın olarak eksprese edilir. Özellikle beyin, dalak ve periferik lökositlerde eksprese edilmektedir. Aynı zamanda pankreas, testis, kolon ve adipoz dokuda da mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir. GLUT 6 subselüler protein ekspresyonu, renal toplayıcı tübül hücrelerinde plazma membran lokalizasyonu ve testis germinal hücreleri ve düz kas hücrelerinde sitoplazmik lokalizasyonu farklılık

göstermektedir. GLUT 3 ile anlamlı sekans homolojisine sahiptir. Kromozom 5 üzerinde yer alan GLUT 3 sekansının başka bir gene yerleşmesiyle oluşmuş olabilir (57, 60,61, 64, 72).

GLUT 8 (SLC2A8)

GLUT 8 esas olarak beyin ve testis germinal hücrelerde ekprese olmaktadır. Intraselüler yerleşen GLUT 8 yüksek afiniteli bir glukoz taşıyıcısıdır. Bu transport taşınım fruktoz ve galaktoz tarafından inhibe olmaktadır. GLUT 8'in insülin tarafından translokasyonu üzerine olan indüksiyon etkisi hakkında henüz tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Bazı araştırmacılar GLUT 8'in translokasyonu hormonal olarak düzenlendiği fakat insülin sinyalizasyon yoluyla membrana translokasyonu gerçekleşmediğini belirtmektedir. Bu düşüncenin aksine translokasyonun insülin sinyalizasyonu ile GLUT 4'e benzer şekilde olabileceği belirtilmektedir. Knockout fareleri ile yapılan ilk çalışmalar, hipokampal nöronal proliferasyon ve kalp atriyal aktivitesinde rol oynadığını belirtmektedir. GLUT 8'in mitokondriyal membran, endoplazmik retikulum membran ve lizozomal membran gibi intraselüler membranlarda kolaylaştırılmış glukoz transportta da rol oynadığı düşünülmektedir. Schmidt ve ark. tarafından yapılan çalışmada Slc2a8 knockout fareler, normale yakın bir büyüme göstererek canlılıklarını sürdürmüş olsa da beyin, kalp ve sperm hücrelerinde bazı değişiklikler gözlenmiştir. Hippokampal nörogenezes, spermiogenezis ve kardiyak fonksiyonlarında defektler gelişir. Bu farelerin sperm hücrelerinin ATP seviyeleri ve motilitesi düşük olması bu düşüncelyi desteklemektedir. Fare meme bezinde GLUT 8 mRNA ekspresyonu son trimesterde artış göstererek erken laktasyonda sağlar (57, 60, 61, 64, 73, 74).

GLUT 10 (SLC2A10)

GLUT 10 insanlarda 541 aminoasitten oluşan protein, hem glukozu hem de galaktozu yüksek afinite ile taşır. Adipoz doku, iskelet kası, kalp, akciğer, beyin, plasenta ve böbrekte ekprese olmaktadır. Ancak en fazla ekspresyonu karaciğer ve pankreasta gerçekleşmektedir. Kromozomun 20q12-13.1 yer alan GLUT 10 geni T2DM ile ilişkilendirilmektedir. Bu düşüncenin aksine diğer çalışmalar diabetik fenotiple herhangi

bir ilişki göstermemektedir. Kardiyovasküler sistemin gelişmesi ve TGFb sinyalizasyonu GLUT 10 fonksiyonuna bağlıdır. GLUT 10 mutasyonunda veya yokluğunda anjiyogeneziste değişiklikler, arterial tortuozite sendromu ve yetersiz düz kas mitokondriyal antioksidan üretimi ile ilişkilidir (57, 60, 61, 64, 75)

GLUT 12 (SLC2A12)

GLUT 12 ilk olarak 2002 yılında Michigan Kanseri foundation tarafından meme kanseri epitel hücrelerinde tanımlanmıştır. Yağ dokusu, iskelet kası ve prostat gibi insülin duyarlı dokularda yüksek miktarda bulunur. Ayrıca insan kondrositleri ile yüksek metabolik ve glukoz kullanımı gerçekleşen ince barsak, kalp, plasenta ve tümör hücrelerinde de ekprese edilmektedir. GLUT 10 ile benzer sekansa sahiptir. Ancak, GLUT 4 ile daha çok benzer fonksiyon görür. Örneğin, insülin sinyalizasyonu ile GLUT 12'nin iskelet kas hücre membranına translokasyonu PI3K/kinaz bağımlı gerçekleşebilir. GLUT 12, insüline bağımlı olmamasıyla GLUT 4'ten ayrılır. Sağlıklı ve T1DM rodentlerden elde edilen kardiyomistlerin yüzeyindeki GLUT 12 ifadesinin insülin bağımlı olmadığı ve GLUT 12 için bazal glukoz taşıyıcı rolü gösterilmiştir. GLUT 12'nin aşırı ekspresyonunun glukoz klerensi oranını ve insülin duyarlılığını artırdığını gösteren kanıtlar bu proteinin insülin duyarlı olduğunu doğrulamaktadır (57, 60, 61, 64, 76)

GLUT 13 (SLC2A13)

GLUT 13, 629 amino asitten oluşmaktadır. GLUT 13 geni 12q12 kromozumunda yer alır. Adipoz doku ve böbrek dokusunda eksprese edilir. Özellikle beyinde, hipokampus, hipotalamus, cerebellum ve medulla oblongatada da ifade edilir. Esas olarak intraselüler yerleşimlidir. Nöronal hücrelerde translokasyonu, depolarizasyon veya protein kinaz C aktivasyonu ile gerçekleşir. Diğer GLUT proteinlerden farklı olarak inositol-3-fosfatın taşınmasıyla ilişkilidir. Beyinde miyo-inositol, çeşitli sinyal yollarının önemli bir düzenleyicisi olan fosfotidil inositolün öncüsüdür. Bu transporttaki deregülasyonun çeşitli psikiyatrik bozukluklara (örneğin bipolar bozukluk) ilişkili olduğu gösterilmiştir (57, 60, 61, 64, 77).

2.4. Apoptozis

Apoptozis genel olarak hücrelerin kendi kendilerini (canlının kendi otonom mekanizması tarafından ayarlanan) yok ettikleri fizyolojik ve evrimsel olarak korunmuş bir süreç olup belirli morfolojik özellikler ile karakterize edilen, enerji (ATP) bağımlı biyokimyasal bir mekanizmadır (78).

Yunanca'da ağaçtan düşen yaprak veya çiçekten ayrılan petal anlamına gelmektedir. Apo: ayrı, Ptoxis: düşme; Apoptozis terimi, ilk defa İskoçyalı araştırmacılar olan Kerr, Wylie ve Curie tarafından 1972 yılında " mitozun karışık anlamı " olarak ortaya atılmış ve canlı dokulardaki hücre kayıplarından sorumlu olan, yapısal olarak özgün bir hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır (79).

Klasik olarak programlı hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü veya hücre intiharı olarak da bilinen apoptozis, normal embriyonik gelişimi sırasında organizmalarda görülen fizyolojik hücre ölümüdür. Doku homeostazında önemli rol oynamaktadır. Her hücre doğar ve belli bir yaşam süresinin ardından ölür. Bu durum fizyolojik olarak organizmada saniyede yaklaşık 1 milyon hücrenin ölmesiyle bir ömür boyu sürer. Böylece ölüm ve yeniden yapım (mitozis) dokularda doku homeostazisini korumak üzere dinamik bir denge halinde süregelir. Apoptozis, hücrenin homeostatik döngüsünde rol alan ölüm şekli olduğundan lenfositlerin timustaki klonal seleksiyonunda ve inflamatuvar reaksiyon sonrası ortamdan uzaklaştırılmasında, deride epidermis tabakasındaki keratinositlerin yüzeye doğru göç edip stratum korneum oluşturmasında, barsak kriptalarında, menstruasyon sırasında uterus epitelin dökülmesinde (endometriumun fonksiyonel tabakası) ve gözde lensin oluşumunda gözlenebilmektedir. Bu dengenin apoptozisin lehine veya aleyhine bozulması durumunda birçok önemli hastalığın oluşumuna neden olur. Örneğin; diyabet, alzheimer gibi nörodejenaratif hastalıklar, Parkinson hastalığı, bağışıklık sistem hastalıkları, folliküler atrezi, organ transplantasyonları, miyokard infarktüsü, oksidatif stres, aterosklerozis, tümör oluşumu, bazı viral enfeksiyonlarda (Ebstein-Barr, human papillom virüsü), AIDS, X ışınları ve radyasyon organizmada apoptozise neden olmaktadır (78-80).

2.4.1. Apoptotik Hücre Morfolojisi

Apoptozis, herhangi bir hasar sonucu nekrotik ölüm dediğimiz klasik hücre ölüm şekli olarak da bilinen nekrozisden birçok özelliği açısından farklıdır. Hem fizyolojik hem de non-fizyolojik şartlarda görülen apoptotik hücrenin morfolojik yapısı spesifiktir. Apoptotik ölümün en başında ölmek üzere komut almış hücreyi normal hücreden morfolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Ölüm komutundan yaklaşık iki saat sonra apoptotik hücrenin kromatini nükleus membranının periferinde toplanır 'kromatin agregasyonu' ve 'kromatin kondensasyon' neden olur. Sitoplazması ise yoğunlaşmaya başlar ve hücrenin boyutu gitgide küçülerek bir kaç dakikada hacminin 1/3'nü kaybeder. Daha sonra plazma membranında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre apoptotik cisimcik denilen daha küçük parçalara bölünür. Apoptozise uğramış olan hücreler komşu hücreler ile makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir. Fragmente olan cisimciklerin en önemli özelliği, fragmente olan nükleusların ve parçalanmış hücreye ait tüm yapıların plazma membranı ile kaplanarak immun sistemi inflamasyon yönünde uyarmamasıdır (78-83).

Apoptozisin önemli özelliklerinden bir diğeri de hallmark da denilen spesik özelliği apoptotik hücre DNA'sının internukleozomal bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya katları boyutunda DNA parçaları oluşturacak yapıda parçalanmasıdır. Agaroz jel elektroferezinde bu DNA parçaları merdiven görüntüsü imajının 'ladder pattern' ortaya çıkmasına neden olur. Hücre tipine bağlı olarak değişebilen bu durum 50 kilo baz çifti (kbp) boyutundaki DNA fragmentasyonu şeklinde de görülebilmektedir. Apoptotik hücrede görülen önemli değişikliklerden biri apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınmasını sağlayan "fosfatidilserin translokasyonu" gerçekleşmesidir. Translokasyon sırasında plazma membranın iç yüzünde bulunan fosfatidil serin glikoproteini ve aminofosfolipid transferaz enzimi erken evrede membranın dış yüzüne transloke olur. Daha sonra fagositik hücrelerin vitronektin, lektin yapısındaki reseptörlerine bağlanarak fagositozu uyarır (78-83).

Apoptotik hücrede büzüşme ve hücrenin komşu hücrelerle olan temasının kaybolması ile karakterizedir. Hücrenin membranın büzüşmesinin nedeni Na^+ , K^+ , Cl^- taşıyıcı protein

sisteminin durması nedeniyle hücre içi ve hücre dışı sıvı transportunun gerçekleşememesinden kaynaklanmaktadır.

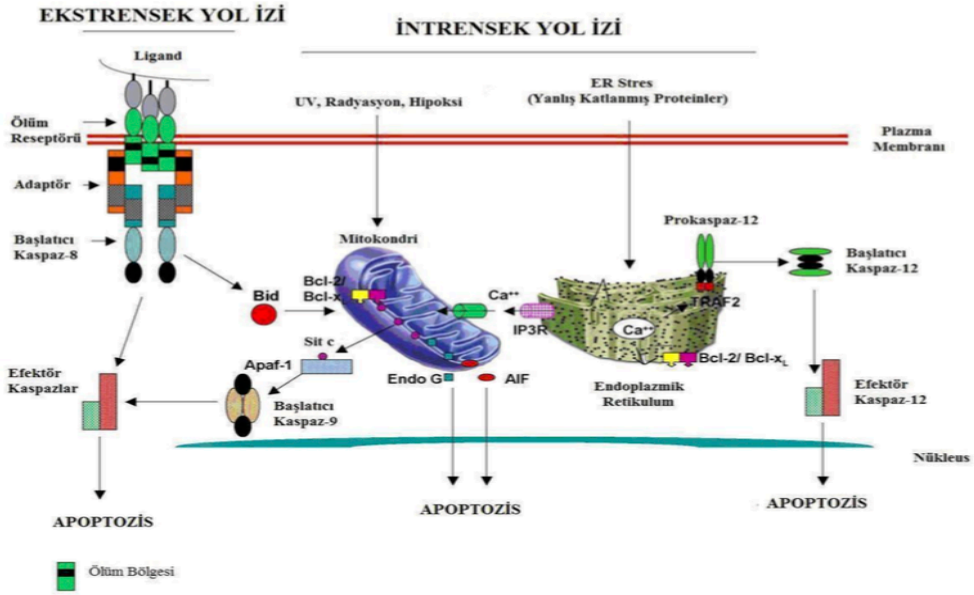
2.4.2 Apoptozisin Biyokimyasal Düzenlenmesi

Apoptozis genel olarak çok sayıda ve çeşitte modülatörler tarafından düzenlenmektedir. Bunlar arasında bazı moleküller (seramid), iyonlar (kalsiyum), proteinler (p53), genler (c-myc), mitokondri ve kaspazlar rol oynar (78, 80).

2.4.3 Apoptozis Mekanizmaları

Programlı hücre ölümünde birbirini izleyen basamakların neler olduğu tam olarak bilinmemekle beraber hücre kendi otomatik saati olan belirli genlerin, proteinlerin aktivasyonu ile en başından hazır olan hücrelerde primer olarak başlatılabilir veya çevresel sinyaller sonucu apoptozis sekonder şekilde gelişebilir. Apoptozisin oldukça kompleks ve karmaşık olan bu mekanizması ekstrensek ve intrinsek ya da mitokondrial yolak olarak iki esas apoptotik yolağın olduğu ve bu yolakların birbiri ile bağlantılı olduğu ve herhangi bir yolda ki molekülün bir diğer yolağı etkileyebilmektedir. Bu iki esas apoptotik yolağı ek olarak T-hücre aracılı sitotoksiteyi uyarmaktadır.

- İntrinsik (Mitokondriyal) Yolak
Mitokondri/ Sitokrom- C Aracılı Apoptozis
- Ekstrensek Yolak
Direkt Mekanizma
Dolaylı Mekanizma



Şekil 11: Apoptozis mekanizması (80)

2.4.3.1. İntrensek Yolak

Apoptozisi başlatan intrensek sinyal yolu, B hücre lösemi/lenfoma 2 (Bcl-2) protein ailesi ve mitokondriyal sinyal yolağı tarafından aktive edilen reseptörden bağımsız uyarıların aracılık ettiği sinyal yolağıdır. Hücrel stres, sitokinler, toksinler radyasyon, viral enfeksiyonlar, hipoksi ve hipertermi gibi pozitif sinyaller apoptozisi tetiklemektedir. Hormonlar ve bazı büyüme faktörleri ise apoptozisi baskılayan sinyaller olarak rol oynamaktadır. Bu sinyallerin tamamı mitokondrial permeabilite geçiş poru (MPT)'nin açılmasına, mitokondrial transmembran potansiyeline ve proapoptotik proteinlerinin salınımı ile mitokondrial membranda değişikliklere neden olabilir (80-83).

Mitokondri/ Sitokrom- C Aracılı Apoptozis

Normalde şartlarda mitokondri ATP oluşumu sırasında sitoplazmaya sitokrom-c salınımı yapar. Mitokondrial stress durumunda ise sitokrom-c apoptotik hücre hücre ölümünde kaspaz-3 aktivasyonunda rol oynamaktadır. Mitokondri/sitokrom-c aracılı apoptotik yolakta mitokondri tarafından regüle edilen kaspaz-9 ve proteaz aktive edici faktör (Apaf-

1) bulunmaktadır. Kofaktör nükleotid trifosfat (d-ATP ve ATP) ile aktive edilen sitokrom c ve bir sitoplazma protein olan apaf-1 ile birleşerek 'apoptosom' adı verilen kompleks bir yapı oluşur ve bu kompleks yapı prokaspaz-9'u aktive eder. Aktive kaspaz-9 da kaspaz-3 aktive ederek bir seri kaspaz aktivasyonunu başlatır (78-83).

Apoptozisin regülasyonu Bcl-2 ve Bax gen ailesi ile sağlanır. Bu gen ailesinin 20 üyesi tanımlanmıştır. Bazıları apoptozis inhibitörü (antiapoptotik) veya apoptozisi uyaran proapoptotik genler olarak işlev gösterirler. Ölüm sinyalini alan hücrede Bax proteinleri, mitokondri zarın permeabilitesini azaltır. Zardaki stress nedeniyle sitokrom c ve AIF (Apoptosis Inducing Factor) gibi faktörler mitokondri membranından sitoplazmaya verilir (78-83).

Kaspazlar

Kaspazlar, inaktif prekürsör zimojen halinde sitoplazmada bulunur ve katalitik bölgesinde sistein amino asiti yer aldığından sistein proteazlar olarak adlandırılan bir grup enzimlerdir. Kaspazların insan ve farede yaklaşık olarak 14 üyesi tanımlanmıştır ve bunların 14 üyesi insana aittir. Kaspazların çoğu apoptotik süreçte rol oynamaktadır. Katalitik bölge (p10 ve p20 alt üniteleri) ve N-ucunda bağlanma bölgesi vardır. Kaspazların birbirlerini aktifleştirerek sitoplazmada proteolitik bir kaskad (reaksiyon zincirini) oluştururlar (78,80-83).

Başlatıcı Kaspazlar: Apoptotik uyarı ile birlikte ölüm sinyalini efektör kaspazlara iletirler. Bunlar Kaspaz-2, Kaspaz-8, Kaspaz-9 ve Kaspaz-10'dir. Sınıf I da denilen başlatıcı kaspazların uzun bağlanma bölgelerine CARD ve DED adı verilir. Kaspazlar bu bölgesine bağlanan özgü moleküller sayesinde aktive olmaktadır. Kaspaz-2 ve Kaspaz-9' da CARD bağlanma bölgesi, Kaspaz-8 ve Kaspaz-10 da ise DED bağlanma bölgesi vardır. Kaspaz-2' nin aktivasyonu için CARD bölgesinin homodimerizasyonu gerekirken Kaspaz-9 da ise CARD'ın APAF-I ile etkileşmesi gerekmektedir. Sitokrom-c ile kofaktör nükleotid trifosfat ile oligomerize olan Apaf-1'in inaktif Kaspaz-9 ile etkileşimi sonrası Kaspaz-9'da

otoaktivasyon etkisi gerçekleşir. Adaptör proteinlerin ise Kaspaz-8'deki DED bölgesini ile etkileşimi ile kaspaz aktivasyon dizini başlatmış olur (78).

Effektör Kaspazlar: Başlatıcı kaspazlardan aldıkları sinyaller sonrası hücre iskeleti proteinleri aktin veya fodrin, nükleer membrane protein laminin A, DNA tamirinde görev yapan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) gibi ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisini oluşturur.

Kaspazların Substratları

PARP: DNA hasarını tamir mekanizmasında rol oynayan Poli (ADP-Riboz) Polimeraz enzimidir.

DNA-PK: Heterotrimerik DNA bağımlı kinazdır ve DNA çift zincir hasarında kaskadların sinyalizasyonunu başlatır.

PRb: Retinoblastom tümör supresör geni hücre döngüsünü G1/S fazında kontrol ederek durdurulmasında rol oynar.

NuMA: Nükleer matriks proteindir ve interfazda nükleus yapısında rol oynamaktadır.

Fodrin: Non-eritroid spektrin, heterodimer yapıda ve hücre iskeletini oluşturan yapısal proteindir.

Beta-Aktin: Hücre iskeletinde bulunan aktin filaman proteindir.

Mdm2: Murin double Minutes, p53 kontrol ederek hücre siklusunda G1/S geçişinde siklusu durdur ve apoptoz etkisini bloke eder.

Siklin A2: Siklin A'nın iki izoformundan biridir ve hücre siklusunun S/G2/M faz geçişlerinde sentezlenerek siklusun devamlılığını sağlar.

PSEN: Presenilin, Alzheimer hastalığında ilk kez keşfedilen normalde hücre sitoplazmasında bulunan bir proteazdır. Su varlığında ise membranda plak oluşumuna neden olur.

Diğerleri: Kinazlar (MEKK-1, PKC, PAK2 ve fokal adezyon kinaz), lamin, gelsolin, gas-2 gibi hücresel proteinler apoptozis sırasında kaspazların substratlarını oluşturur (78).

Bcl-2 Ailesi

Bcl-2 geni ilk kez insan B hücreli lenfomada tanımlanmasına rağmen kanserlerin çoğunda Bcl-2' nin hücrenin normalden daha uzun yaşamasına neden olduğu ve bunun sonucunda ise hücrenin malignitesine zemin hazırlanmış olur.

Mitokondri aktivasyonunda en önemli faktör olan Bcl-2 ailesi mitokondri dış membranında yer alır ve iyon transportunu düzenler. Bcl-2 ailesinin bir kısmının apoptozisi indükleyen bir kısmının ise apoptozisi inhibe eden geniş bir ailedir. Mitokondri üzerindeki etkisi ile sitokrom-c'nin sitoplazmaya salıverilmesi sağlanır (apoptozisin başlaması) veya sitokrom-c'nin sitoplazmaya salıverilmesi baskılanması (apoptozisin inhibisyonu) şeklinde olur. İnsan doku ve hücrelerinde en az 17 Bcl-2 ailesi üyesi proteini bulunur. Tümünün ortak bir kaç α -heliks yapısı var ve bu bölgeler BH1-BH4'e kadar sıralanmaktadır. Bcl-2 proteinleri yapısal ve fonksiyonlarına göre 3 alt grup altında sınıflandırılırlar (78, 80, 81).

Bcl-2 alt grubu: Bcl-XL, Bcl-w ve Bcl-2'den oluşmaktadır. BH1, BH2, BH3 ve BH4 bölgeleri benzerlik gösterir. Bu grubunun tüm üyelerinin antiapoptotik aktivitesi vardır. Proteinler, mitokondri dış membranına C-bağlanma bölgeleri sayesinde bağlanırlar.

Bcl-2 Protein

Hücre içi bir zar protein olan Bcl-2'in dağılımı hücre tipine göre değişmektedir. Bu protein en çok mitokondri, düz endoplazmik retikulum (ER) ve çekirdek membranında yer alır. Hücreleri apoptozise karşı koruyan Bcl-2, her apoptotik hücre ölümünü önlememektedir. Örneğin, timositlerin negatif seçimi üzerine etkisi yoktur (78).

Bax alt Grubu: Bak ve Bax proteinlerinden oluşur ve iki üyesi de proapoptotiktir. BH1, BH2 ve BH3 bölgeleri Bcl-2 ile protein ile benzerlik göstermektedir.

Bax proteini sitozolde bulunur ve apoptotik ölüm sinyalinin alınması halinde mitokondriyal membranına bağlanarak burada por oluşumunu indükler. Böylece membranda selektif iyon permeabilitesi kaybolur ve sitokrom-c ile apoptosis-indükleyici faktör (AIF) mitokondriden sitozele geçişi sağlanır.

Bik alt Grubu: Bid, Bik ve Bim'den oluşur ve yalnızca bu proteinlerin BH3 bölgeleri Bcl-2 benzerlik göstermektedir. Bu sebeple BH3 proteinler olarak da isimlendirilmektedirler (78).

2.4.3.2. Ekstresek Yolak

Apoptozisin ekstresek yolu TNF/NGF ailesi hücre yüzey reseptörlerinin ligantlar aracılığı ile aktive edilmesi ile uyarılır. FAS ligantları, TNF α ve TNF ile ilişkili apoptozis uyarıcı ligantlar (TRAIL) ekstresek yolakta apoptotik mekanizması en çok çalışılan ligantlardır. TNF ailesi reseptörleri, TNF-R1/CD120a, TNF-R2, DR3/Wsl-1/Tramp, DR4/Trail-R1, DR5/Trail-R2, CAR-1 ile Fas reseptörü CD95/APO1 belli bir aminoasit dizilimine ve homoloji paylaşır. Bu moleküllerin sitoplazmik kısımları kısmen korunmuş olan 80 aminoasitlik ölüm domain (DD) yer alır. Bu bölgeye apoptozun başlaması için sitoplazmik sinyal proteinleri bağlanır. İlgili ligantların bağlanmasıyla üç TNFR ya da Fas molekülünün bir araya gelmesiyle TNFR ve Fas kompleks trimerleri oluşur. Bu trimerlerin sitoplazmik bölümleri sırasıyla TRADD ve FADD/Mort-1 adaptör proteinleri ile etkileşir. Bu proteinlerin ise hem DD hem de proteazların DED bölgesine bağlanan protein

etkileşme bölgesi bulunur. Böylelikle reseptörlerin sitoplazmik kısımları, adaptör proteinler ve proteazlar ile birlikte ölümü başlatıcı sinyalleme kompleksi (DISC) oluşturur. DISC'te kaspaz kaskadını başlatır. Apoptotik uyarının olmadığı durumda ise Ölüm Bölgesi Susturucusu (SODD) adı verilen protein ile uyarı almamış reseptörlerin sitoplazmik DD uçları maskelenir ve kendiliğinden sinyal oluşturması engellenir. Reseptörlerin uyarımı sırasında ise SODD ölüm bölgesinden ayrılarak DED içeren adaptör proteinin bağlanmasına olanak sağlar. Ayrıca sitoplazmada ölüm bölgelerini inhibe eden kaspaz 8 (FLICE) FLIP (FLICE inhibitory protein) gibi proteinlerde bulunur. Ölüm bölgeleri apoptotik uyarı ile birlikte prokaspaz 8 ve prokaspaz 10 aktifleştirerek kaspazların kaskad zincir aktivasyonunu başlatır (78-83).

2.5. Sitokinler

Sitokinler, hücreler arasında mediatörler olarak bilinen antikor olmayan protein grubu olup düşük molekül ağırlıklığına sahip (8-80 kDa) polipeptid veya glikoprotein yapısında olan moleküllerdir. Çözünebilir formda olup oldukça düşük kontrasyonlarda (10^{-10} - 10^{-15} M) dahi etkili olabilmektedirler (84). Sitokinler genellikle immün sistem hücreleri ürünü olarak bilinse de karaciğer başta olmak üzere hem immün sistem dışı hücreleri hem de Natural Killer (NK) hücreler, makrofajlar gibi immün sistem hücreleri tarafından üretilmektedir. Hücresel ve humoral bağışıklık, hücre-hücre iletişimde, hematopoezin düzenlenmesinde, hücre çoğalması ve farklılaşmasında, doku onarımı ve inflamatuvar cevabın oluşması gibi bir çok biyolojik etkileri vardır. Mononükleer fagositik hücreler ve aktif lenfosit hücreleri tarafından üretilen sitokinlere sırasıyla Monokin ve Lenfokin denmektedir. Lökosit hücreleri tarafından üretilen ve diğer lökositlere etki gösteren sitokinlere ise Interlökin (IL) adı verilir. Kemokin, lökosit hücrelerinin hareketini (kemokinez) ve kemotaksisini uyaran kemoatraktanlara denir (84,85).

Sitokinlerin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri bulunur. Preform moleküller olarak sentezlenirler ve depolanmazlar. Sitokinlerin üretimi sınırlı olup ihtiyaç durumunda yeni bir gen tarafından transkripsiyonu gereklidir. Bu periyodun kısa olması nedeniyle hızlıca sentezlenip salgılanmaktadır. Bugüne kadar sitokin benzeri kodlayan 100'ün üzerinde farklı gen tanımlanmış olmasına rağmen çoğu henüz keşfedilmemiştir. Genellikle her biyolojik süreci etkilemektedirler. En iyi bilinen sitokin örnekleri TNF α , IL-6, INF -1 sayılmaktadır. Kendi spesifik reseptörler ligandlarına bağlanarak hücrenin sinyalizasyonunu, gen aktivasyonu, proliferasyonu, migrasyonu ve apoptozisi başlatırlar. Sitokin tipleri fonksiyonlarına göre (84-88);

Proinflamatuvar sitokinler: IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-12, IL-33, TNF α , IFN α ve IFN γ dir. TNF α , IL-1, IL-6 başlıca monositler ve makrofajlardan üretilir. C-reaktif protein (CRP), kompleman, fibrinojen, serum amyloid A alpha 1-antitrypsin gibi akut faz proteinlerin sentezini arttırmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler; mikroorganizmalar, antijenler,

lenfokinler, bitkisel lektinler inflamatuvar ajanlar ve bazı kimyasallar tarafından indüklenmektedir.

Anti-inflamatuvar sitokinler: TGF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 ve bazı çözünen sitokin reseptörleridir (solubl TNF reseptörü, solubl IL-1 reseptör tip II). Anti-inflamatuvar etkisi olan soluble sitokin reseptörleri; solubl TNF reseptörü TNF'nin etkisini ve solubl IL-1 reseptörü tip II ise IL-1 A (α)'nın etkisini engellemektedir.

Sitokinler bir çok hastalığın histopatogenezinde ve fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Diabette sitokinlerin etkili olduğunu bildiren çalışmalarda genellikle TNF α , IL-2, IL-4, IL-5, IL6, IL 10 ve IFN-gama diabet ile ilişkilendirilmektedir. Diabette artan hiperglisemi ile oluşan oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış insülin sinyalizasyonuna etki eder. Adipositlerde lipolizi artırır. Adipoz ve plasenta tarafından üretilen sitokinler, gestasyonel diabetes mellitus gelişiminde rol oynamaktadır.

2.5.1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF α)

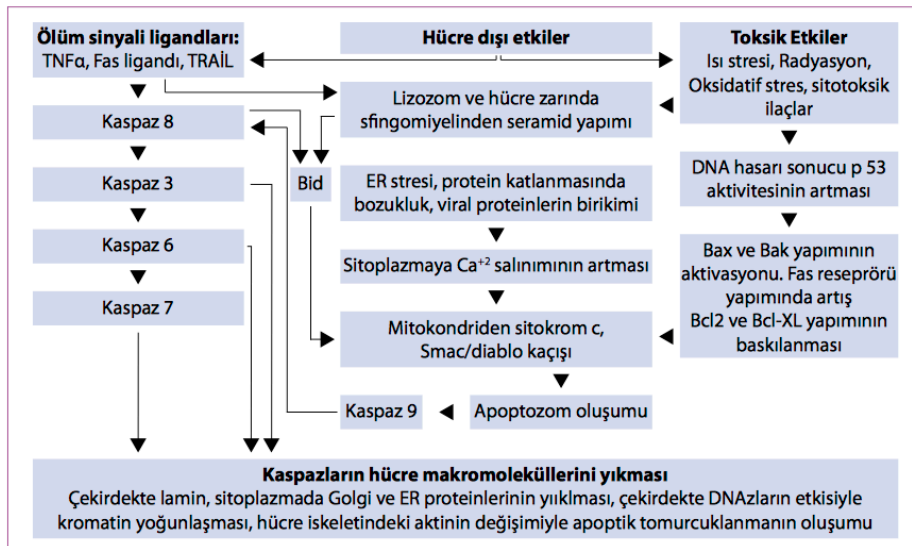
Tümör nekroz alfa (TNF α) 185 aminoasitten oluşan 17 kDa ağırlığında polipeptid yapıda bir proinflamatuvar sitokindir. Retikuloendotelial sistem hücreleri, NK hücreleri, monositler, aktif mast hücreleri, T hücreleri, mononükleer fagosit hücreleri tarafından üretilir (86,87).

Normal plazma TNF α düzeyleri 0-35 pg/ml arasındadır. Fakat TNF α 'nın yarılanma ömrünün çok kısa olması, TNF reseptörlerin sitokin ligandlarına bağlanarak inaktive etmesi ve dokuda bölgesel olarak sentezlenen TNF α 'nın dolaşıma katılmadan yıkılması nedeniyle plazma düzeyi için stabil bir değer aralığı belirtilmemektedir (88). TNF α 'nın farklı hücre ve dokularda çok geniş spektrumda biyolojik aktivitesi vardır. Endotel hücrelerini adezyon molekülleri üretmesi ve endotel ile makrofajlardan enfeksiyon bölgelerine lökositlerin kemotaksisi ve migrasyonunu sağlayan kemokinleri üretmesi için uyarır. Mononükleer fagosit hücrelerden IL-1 salınımı gibi diğer hücre ve dokulardan sitokinlerin salınımını uyarmasıyla inflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlar. Aynı zamanda bir çok tümörün anjiyogenezinde ilişkili olması nedeniyle kanserin karsinogenezinde

önemli bir rolü olabileceğini düşünülmektedir (87). Aynı zamanda diyabet gibi sistemik hastalıkların histopatogeneğinde rol oynamaktadır (89). Diyabetli hastalarda yapılan hem kesitsel hem boylamsal araştırmalarda TNF- α 'nın yüzey reseptörleri olan TNF reseptörlerinin dolaşımdaki seviyeleri böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalıkları ve diğer nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (84-89).

İnsan ve deneysel hayvan araştırmaları insülin sinyalizasyonunda TNF α konsantrasyonlarının obezite ve diyette insülin direncinin gelişiminde rol oynadığını belirtmektedir. İnsülin reseptör substrat -1 (IRS-1) 'ların TNF α 'ya afinitesi insüline göre daha fazladır. TNF α 'nın IRS-1'in serin fosforilasyonunu uyarması ile serin fosfatazları aktive olurken serin kinazları ise inhibe olur. Bu da GLUT-4 içeren veziküllerin membrana translokasyonunu ve Akt proteinin fosforilasyonunu down regülasyonuna neden olur (87-90).

Hücre apoptotik ölüm reseptörlerinden biri olan TNF α reseptörleri, hücre membranına tutunan bir ucu hücrenin dışında diğer ucu hücrenin sitoplazmasına bakan, ölüm kaskad aktivitesini başlatan prokaspaz 8 aktivasyonunu sağlayan ölüm bölgesi (death domain) yer alan reseptörlerdir. Böylelikle hücreye ulaşan TNF α , hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak apoptozisi uyarabilir (88-91).



Şekil 12: Ekstrensek ve intrinsenk yollar ile uyarılan apoptozisin biyokimyası (78)

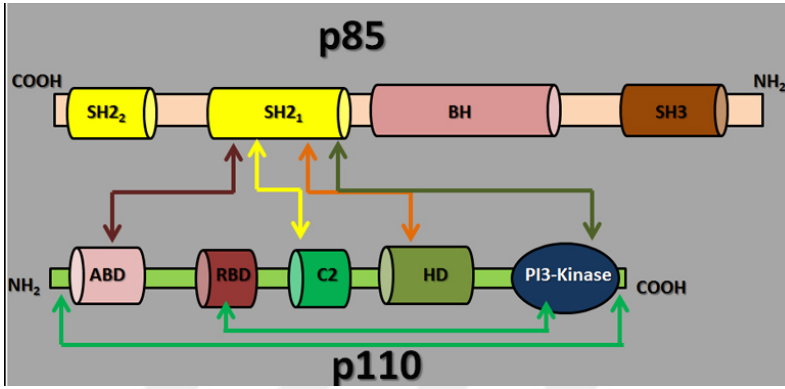
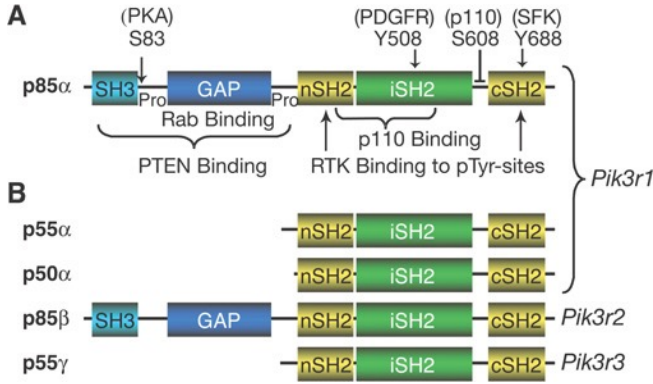
2.6. Fosfoinozitol-3 Kinaz (PI3K)

Fosfoinozitol-3 kinaz (PI3K) protein ailesi, hücrenin büyüme ve yaşama sinyallerinin iletimini sağlayan proteinlerdir. Hücre reseptörlerin uyarılması sonrası PI3K, hücre membranında yer alan inozitol fosfolipitlerin fosforilasyonunu katalizleyerek bir lipid mediatörü olan fosfatidilinozitol fosfolipitleri (PIP3) oluşturur. PIP3 ise protein kinaz ve PIP3 bağımlı kinazların aktivasyonundan sorumludurlar (92,93).

PI3K protein ailesi, hücre yüzey reseptörleri olan reseptör tirozin kinazlar RTK'lar, G protein reseptörü (GPCR) ya da Ras tarafından aktive edilmektedir. Yapısal özellikleri, her grubun kendine özgü substrat spesifitesi, aktivasyon mekanizmalarının ve fonksiyonlarının farklı olması nedeniyle 3 sınıfa ayrılmaktadır. İnsanda 14 adet gen tanımlanmıştır (92-95).

Sınıf I PI3K protein ailesi; hücrenin proliferasyonu, büyümesi ve sağ kalımı üzerine rolü en çok araştırılmış olup her hücrede eksprese edilmektedir. Sınıf I PI3K sırasıyla tirozin kinaz ve G-protein bağılı reseptörler tarafından aktive edilirler. Sınıf I, p85 düzenleyici proteinleri bağlama özelliklerinin olup veya olmamasına göre Sınıf IA ve Sınıf IB olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır. Her iki alt sınıf regülatör ve katalitik alt birimlerinden oluşan heterodimerik yapıda proteinlerdir (92-96).

Sınıf IA PI3K; bir p85 düzenleyici alt birim ve p110 katalitik alt birimden oluşan heterodimerlerdir. Sınıf IA fosfatidilinositid 3-kinaz (PI3K), hücrenin reseptör düzeyinde sinyalleşmesi sırasında fosfatidilinositid 3,4,5-trifosfat (PIP3) oluşur ve Akt/mTOR yolağı aktive edilir. Başlıca aktivatörleri RTK'lar (Reseptör Tirozin Kinazlar) ve IGF1 tarafından aktive edilir (95).



Şekil 13: PI3K regülatör ve katalizör alt birimleri; sırasıyla p85 ve p110 proteini (97,98)

P85 regülatör alt birim, trofoblast hücrelerinin gelişiminde Akt'nin fosforile edilmesinde anahtar oynamaktadır. P85, N-terminal Src homolog 3 (SH3) bölümü, küçük GTPaz bağlayan prolince zengin bir kırılma noktası bölgesi (Breakpoint Cluster Region; BRC), C-terminal SH2 (cSH2) bölgesi ve inter-SH2 (iSH2) bölgesine sahiptir. Sınıf I katalitik alt birimleri, p85 regülatör alt biriminin p55γ, p85α (iki alternatif formları p50α, p55α) ve p85β izoformlarını bağlayabilir (99-101).

P85 beta (p85 β): PI3K sinyalizasyonundan bağımsız olarak katlanmamış protein yanıtında rol oynar. Aynı zamanda hücre sağkalımı için p110 β nükleer lokalizasyonunu kontrol etmektedir (99).

P85 alfa (P85 α): p110-PI3K katalitik alt birimlerinin etkileşimini, stabilizasyonu ve baskılaması sayesinde Sınıf IA PI3K'nın regülatör alt birimi olarak en iyi bilinen proteindir (100).

P110 katalitik alt birimin 3 izoformu bulunur:

p110 α izoform; erişkin dokularda, özellikle de plasenta dokusunda feto-plasental büyüme faktörleri olan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) metabolik etki göstermesini sağlamaktan sorumludurlar. Maternal kaynakları kullanabilme ve fetal genetik sürdürülmesi sırasında oluşan uyumsuzluk esnasında plasental adaptasyonu sağlar (101,102).

p110 β izoform protein; kinaz bağımlı ve kinaz bağımsız fonksiyonları bulunmaktadır. Membran kaynaşmasını ve eksozom bağlamayı düzenleyen en küçük guanozin trifosfataz (GTPaz) ailesi olan Rab5'e bağlanarak endositozu ve otofajiyi düzenleyebilir (101,102).

p110 δ izoform protein; immün yanıtta özellikle tanımlanmış olup immünositlerin fonksiyonlarının devam ettirilmesi, maternal vasküler uterin desidualizasyonu, hücre farklılaşmasını ve maternal fizyolojisini düzenleme, anjiyonik ve hematopoetik hormon üretimi sağlamaktadır. Bozulmuş PI3K P110 δ sinyalizasyonunda maternal immün hücrelerinin disregülasyonu ve fetal mortalitede artış olduğu belirtilmektedir. Embriyo ve/veya fetüsün normal gelişimi ve büyümesi için esastır (101-104).

Sınıf IB PI3K; bir p110 γ katalitik alt birimden ve p87 ile p101 iki regülatör alt birimlerinden oluşan heterodimer yapıda bir proteindir. Esas aktivatörü GPRC (G protein bağımlı reseptörler) tarafından aktive edilir (100).

Sınıf II PI3K protein ailesi; yalnızca katalitik alt birimden oluşan monomerik yapıdaki proteinlerdir. Reseptör aktivasyonu ve endositozda rol oynayan PI3K-C2 α , PI3K-C2 β ve PI3K-C2 δ olmak üç izoform içerir. PIK3C2A, PIK3C2B ve PIK3C2G genleri tarafından kodlanır. Sınıf II'ler üzerine yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara arasındaki farklılıklar sebebiyle Sınıf II'lerin spesifik substratları henüz açık bir şekilde tanımlanmamıştır.

Biyolojik etkilerine bakıldığında knoc-out PI3K-C2 alfa farelerde vaskülogenezdeki defekt kaynaklı embriyonik ölüm ile sonuçlandığı görülmüştür. Bir diğer çalışmada Lewis akciğer karsinomunda tümör anjiyogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Sınıf II 'nin başlıca aktivatörleri MCP-1, sitokinler (TNF α ve leptin) ve Lizofosfatidik Asit (LPA) gibi kemokinlerdir (100-104).

Sınıf III PI3K protein ailesi; fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP2)'ı fosfatidilinositol-3,4,5-fosfata (PIP3) dönüştürür. PIK3C3 geni tarafından kodlanan Vps34 (Vacuolar Protein Sorting 34) katalitik alt birimden oluşur. Düzenleyici alt birim ise Vps15 (Vacuolar Protein Sorting 15) olup endozomal protein ayrımı, otofaji ve sitokinez dahil olmak üzere genellikle hücre içi membran trafiğinde aktive edilirler (100,101).

3. Gereç Ve Yöntem

3.1. Araştırma Tipi

Araştırma tipi tanımlayıcı niteliktedir.

3.2. Araştırmanın Yeri Ve Zamanı

Araştırmamız Haziran 2015 tarihinde literatür taraması ile başlamış olup; etik kurul onayı 20 Ekim 2016 tarihinde alındıktan sonra maddi desteğin karşılanması için Bilimsel Araştırma Projelere başvuruldu. Etik kurul onayı sonrası Ekim 2016-Aralık 2019 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gelen, gestasyonel yaşı 37-42. gebelik haftaları arasında olan 20 GDM'li olgu ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 25 kontrol grubu gebelerden doğum sonrası plasentalardan biyopsiler alındı. Histoloji ve Embriyoloji ABD getirilen örneklerin bir kısmı histolojik analizler için fikse edildi. Moleküler analizler için örneklerin bir kısmı -80 °C'de saklandı. Fiksasyon sonrası örneklerin bir kısmı paraffin bloklara alınırken immun-floresans analizler için diğer bir kısmı OCT gömüldü. Parafin bloklar 4 °C'de OCT gömülmüş bloklar ise -80 °C'de bekletildi. Malzeme alımlarının başlaması sonrası Haziran-Kasım 2018 parafin bloklara histolojik analizler için histokimyasal işlemler uygulandı. Aynı zamanlarda moleküler analizler için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ARLAB'ında örneklerin hazırlanması sonrası İzmir Biyotıp ve Genetik ABI7550 cihazında mRNA ölçümleri yapılmıştır. Araştırma Mart 2019'da tez yazımı ile sonlandırılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gelen, gestasyonel yaşı 37-42. gebelik haftaları arasında olan GDM tanısı konmuş 20 olgu ve fetal gelişimleri normal olarak saptanan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı 25 kontrol olgu dahil edilerek toplam 45 gebeden oluşmaktadır.

3.4. Çalışma Materyali

Kontrol ve GDM grubu gebelerden doğum sonrası elde edilen plasenta dokuları kullanıldı. Plasenta dokularının elde edilmesi sırasında herhangi bir girişimde bulunulmadı.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişkenler; plasentanın histolojik değişiklikleri, TNF α , Bcl-2, Aktif kaspaz 3, GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α ve PI3K p110 α aktivitesi ve ekspresyonu

Bağımsız Değişkenler; gestasyonel yaş, maternal yaş, bebeğin cinsiyeti, bebeğin ağırlığı, gebelikte alınan toplam kilo, vücut kitle indeksi

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Araştırmada Kullanılan Demirbaş Malzemeler

Araştırmada plasenta ağırlıklarını ölçmek için terazi, doğum sonrası elde edilen dokuların saklanması -80 °C Deep Freezer (Derin dondurucu), takibinde etüv, kesitlerin alınmasında mikrotom, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyamalarda distile su cihazı, humidity chamber ve otomatik mikropipetler, moleküler incelemeler için soğutmalı santrüfjü cihazı (Sigma 2K15C), vorteks cihazı (Velp Scientifica), hassas terazi (Sartorius) homojenizatör (Qiagen tissue lyser LT), nanodrop (Thermo) ve RT- PCR cihazı (ABI7500) kullanıldı.

3.6.2. Araştırmada Kullanılan Yöntemler

Doğum sonrası elde edilen plasentalara ait doku örneklerine rutin doku takibi prosedürü uygulanarak kesitleri alındı. Histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Araştırmada histokimyasal değişiklikler için Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Periyodik Asit- Schiff (PAS) boyamaları yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamalarda; apoptozisin belirlenebilmesi için Aktif Kaspaz-3 ve antiapoptotik protein olan Bcl-2 boyamaları yapıldı. Glukoz transport proteinlerinin moleküler analizlerinde insan PI3K P85 α , PIK3 P110 α , GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 gen ekspresyon düzeylerine bakıldı. Housekeeping gen olarak GAPDH ve β -aktin kullanıldı.

3.6.2.1. Plasenta Örneklerinin Alınması

Doğumu takiben plasentalar makroskopik olarak (göbek kordonu, membranlar ve plasentaların fetal ve maternal yüzleri) değerlendirildikten sonra göbek kordonu ve membranlar ayrılarak plasenta yatağından makas veya bistüri ile görerek veya palpasyonla yaklaşık 1-1.5 cm³'lük biyopsiler alındı. Biyopsi alınması esnasında biopsi yerinden kanama veya herhangi bir şekilde başka komplikasyon olmamasına dikkat edildi.

3.6.2.2. Plasenta Ağırlıklarının Değerlendirmesi

Kontrol ve olgu gruplarının (GDM grubu) ait plasentanın göbek kordonu ve membranlar ayrımı sonrası yapılan tartım analiz sonuçları 17,00 SPSS program kullanıldı. İki grup ve plasenta alanlar arasında yapılan karşılaştırımda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3.6.2.3. Genel Özelliklerin Değerlendirmesi

Kontrol ve olgu gruplarına ait genel özelliklerin; maternal yaş, maternal boy, maternal kilo, vücut kitle indeksi (VKI), gestasyonel yaş ve gestasyonel dönemde toplam kilo alımı SPSS 17,00 programında değerlendirildi.

3.6.2.4. Histokimyasal İncelemler

GDM ve Kontrol grubu gebelerden doğum sonrası elde edilen plasentadan, göbek kordonuesas alınarak plasentanın maternal ve fetal yüzlerinin merkezi ve periferik kısımları olmak üzere toplamda 4 farklı alandan doku örnekleri alındı. Örnekler mikroskopik incelemeler için %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Fikse edilen dokular, akar çeşme suyu altında 1 gece yıkandıktan sonra rutin histolojik doku takibi protokolü aşamalarından geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom ile polilizin kaplı lamlara 5µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin ve PAS boyama protokolleri uygulanarak ışık mikroskobu altında değerlendirme işlemleri yapıldı. Hematoksilen-Eozin boyaması ile plasentanın genel morfolojik yapısı incelendi. PAS boyaması ile trofoblast bazal membran kalınlık artışı ve fetal ile maternal damar yapısı tespiti yapıldı (105, 106).

3.6.2.4.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi

Alınan plasental parafin kesitler 1 gece 60°C de etüvde bekletildi. Deparafizasyon işlemi için kesitler, ilk 20 dakikası 60°C de etüvde, 20 şer dakika iki değişim ile oda sıcaklığında olmak üzere üç değişim ksilolde bekletildi. Ardından %96'dan %70'a kadar azalan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Distile suda yıkandıktan sonra 6 dakika Hematoksilen boya solüsyonu içerisinde bekletilip, akan suda 5 dakika yıkama işlemi ile modratlanması sağlandı. Ardından sitoplazmik yapının gösterimi için 5 sn boyunca eozin boya solüsyonu içerisinde bekletildi. Sonrasında hızlıca sırasıyla %70, %80, %96'ya artan etil alkol serilerinden geçirildi. Şeffaflandırma işlemi için kesitler 20 dakika ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile kapama işlemi yapıldı.

3.6.2.4.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Yöntemi

Trofoblast ve damar yapılarının bazal membran kalınlığı incelemek için PAS boyaması yapıldı. Alınan plasental parafin kesitler 1 gece 60°C de etüvde bekletildi. Deparafizasyon işlemi için kesitler, ilk 20 dakikası 60°C de etüvde, 20 şer dakika iki değişim ile oda sıcaklığında olmak üzere üç değişim ksilolde bekletildi. Ardından %96'dan %70'a kadar azalan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra PAS (Periyodik Asit Schiff) boyama kiti (Bio-optica, 04-130802 Milano, İtalya) içerisinde periyodik asit solüsyonu (Reaktif A) içerisinde 10 dakika bekletildi. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 2-3 dakika distile suda bekletilen kesitler suyu süzülüp 20 dakika Schiff boya solüsyonu (Reaktif B) içerisinde bekletildi. Daha sonra distile su ile yıkanan kesitlerin üstüne potasyum metabisülfite solüsyonunu (Reaktif C) konularak 2 dk. bekletildi. Kesitlere yıkama işlemi yapılmadan fiksatif solüsyonu (Reaktif D) konularak 2 dk. bekletildi. Boyama işleminin ardından kesitler distile suda iyice yıkandıktan sonra Mayer's Hematoksilen solüsyonu (Reaktif E) içinde 3 dk bekletildi. Boyamadan sonra 5 dakika akarsuda yıkanan kesitler daha sonra %96'lık alkolle çalkalanıp dehydrate edildi. Şeffaflandırma işlemi için 3 kez 20'şer dakika ksilolde bekletildikten sonra entellan ile kapama işlemi yapıldı.

3.6.2.5. İmmünohistokimyasal İncelemeler

Araştırmamızda GDM'li ve sağlıklı gebelerden elde edilen plasenta doku kesitlerine apoptozise uğrayan hücreleri belirleyebilmek için Aktif Kaspaz 3 (107) ile Bcl-2 protein ailesinde yer alan anti-apoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonun gösteriminde ise Bcl-2 primer antikorları ile immünohistokimyasal yöntem uygulandı (11). Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF α protein ekspresyonunu belirlenebilmesi için TNF α antikoruna ile immünohistokimyasal yöntem uygulandı (108).

Plasentada glukozun geçişini sağlayan glukoz transport proteinlerinin ekspresyonlarının gösterilmesi için GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 (109) ve GLUT 12 (110) immünohistokimyasal yöntemi uygulandı.

3.6.2.5.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α) Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal boyama Avidinbiyotin- peroksidaz yöntemi (ABC Metodu) ile gerçekleştirildi. 5 μ m kalınlığında alınan kesitler 2 gece 37 °C etüvde bekletildikten sonra deparafizasyonu hızlandırmak için 1 gece ise 60 °C etüvde bekletildi. Daha sonra deparafinizasyon işlemi için ksilolde (ksilol I-II-III) 3 kez 20 şer dk tutuldu. Deparafinize edilen kesitler 2' şer dk azalan alkol (%100, %96, %80, %70) serilerinden geçirildi. Dokular dehidrate edildikten sonra alkolü uzaklaştırmak için 5 dk. distile suda yıkandı. Ardından formaldehitin kapattığı reseptör bölgeleri açmak için antijen retrieval işlemi ile sitrat buffer (pH:6.5) 5 dk mikrodalgada kaynatıldıktan 20 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı. Ardından dokuların dakopen ile sınırları çizilerek Phosphate Buffer Saline (PBS) ile 3 kez yıkandı. Endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 10 dk %3' lük Hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan (3 defa) dokular özgün olmayan reseptör bağlanmaları bloke etmek için bloklama solüsyonu ile 30 dk oda ısısında enkübe edildi. Bloklama solüsyonu yıkanmadan primer antikor TNF- α (1:50, Santa Cruz) ile +4 °C'de 1 gece bekletildi. Ertesi gün kesitler oda ısısına getirildikten sonra PBS ile yıkanan dokulara önce 30 dakika biyotinlenmiş sekonder antikor daha sonra da 30 dakika enzimle işaretili (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) (859043, Novex, USA) uygulandı. Oda ısısında 3,3' Diaminobenzidine (DAB) (11718096001-Roche, Switzerland) 1-1.5 dk

uygulanarak immünreaksiyonun görünürlüğü sağlandı. Mayer's Harris hematoksilin ile zıt boyama yapıldıktan sonra kesitler artan alkol (%70, %80, %96, %100) ve ksilol (ksilol I-II-III) serilerinden geçirildikten sonra entellan (un 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

3.6.2.5.2. Aktif Kaspaz-3 Boyama Yöntemi

İmunohistokimyasal boyama Avidinbiyotin-Peroksidaz yöntemi (ABC Metodu) ile gerçekleştirildi. 5 µm kalınlığındaki plasenta kesitleri 2 gece 37 °C etüvde bekletildikten sonra deparafizasyonu hızlandırmak için 1 gece ise 60 °C'de etüvde bekletildi. Deparafizasyon işlemi sonrası formaldehitin kapattığı reseptör bölgeleri açmak için antijen retrieval işlemi ile sitrat buffer (pH: 6,5) 5 dk mikrodalgada kaynatıldıktan 20 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı. Ardından dokuların dakopen ile sınırları çizilerek Phosphate Buffer Saline (PBS) ile 3 kez yıkandı. Endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 10 dk %3' lük Hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan (3 defa) dokular özgün olmayan reseptör bağlanmaları bloke etmek için bloklama solüsyonu ile 30 dk oda ısısında enkübe edildi. Bloklama solüsyonu yıkanmadan primer antikor aktif kaspaz 3 (1:50, Millipore) ile +4 °C'de 1 gece bekletildi. Ertesi gün kesitler oda ısısına getirildikten sonra PBS ile yıkanan dokulara önce 30 dakika biyotinlenmiş sekonder antikor daha sonra da 30 dakika enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) (859043, Novex, USA) uygulandı. Oda ısısında 3,3' Diaminobenzidine (DAB) (11718096001-Roche, Switzerland) 1-1.5 dk uygulanarak immünreaksiyonun görünürlüğü sağlandı. Mayer's Harris hematoksilin ile zıt boyama yapıldıktan sonra dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan (un 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapama işlemi yapıldı.

3.6.2.5.3. B hücre lösemi/lenfoma 2 (Bcl-2) Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal boyama Avidinbiyotin-Peroksidaz Yöntemi (ABC Metodu) ile gerçekleştirildi. Deparafizasyon işlemi sonrası formaldehitin kapattığı reseptör bölgeleri açmak için antijen retrieval işlemi ile sitrat buffer (pH:6.5) 5 dk mikrodalgada kaynatıldıktan 20 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı. Ardından dokuların dakopen ile sınırları çizilerek PBS ile 3 kez yıkandı. Endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 10 dk %3' lük hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan (3 defa) dokular özgün olmayan reseptör bağlanmaları bloke etmek için bloklama solüsyonu ile 30 dk oda ısısında enkübe edildi. Bloklama solüsyonu yıkanmadan primer antikor Bcl-2 (1:50, Santa Cruz) ile +4 °C'de 1 gece bekletildi. Ertesi gün kesitler oda ısısına getirildikten sonra PBS ile yıkanan dokulara önce 30 dakika biyotinlenmiş sekonder antikor daha sonra da 30 dakika enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) (859043, Novex, USA) uygulandı. Oda ısısında 3,3' Diaminobenzidine (DAB) (11718096001-Roche, Switzerland) 1-1,5 dk uygulanarak immünreaksiyonun görünürlüğü sağlandı. Mayer's Harris hematoksilen ile zıt boyama yapıldıktan sonra dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan (un 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapama işlemi yapıldı.

3.6.2.5.4. Glukoz Transport Protein 1-3-4-12 (GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12) Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal inceleme için Avidinbiyotin- peroksidaz yöntemi (ABC Metodu) uygulandı. Deparafinizasyon sonrası kesitler, deparafizasyon işlemi sonrası formaldehitin kapattığı reseptör bölgeleri açmak için antijen retrieval işlemi için 10 dk. 10 Mm sitrat buffer ile mikrodalgada ısıtıldı. Dakopen ile dokuların çevreleri sınırlandırıldı. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk. %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler 30 dk oda ısısında bloklama solüsyonu ile enkübe edildi ve ardından yıkama yapılmadan GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 (1:50) (Abcam) antikorları ile +4°C de enkübe edildi. Ardından önce 30 dakika biyotinlenmiş sekonder antikor daha sonra da 30 dakika

enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi (streptavidin) uygulandı. Reaksiyonun görünür hale getirilmesi için Diaminobenzidin (DAB) (11718096001-Roche, Switzerland) kullanıldı. Zemin boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıldı. Dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan (un 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapama işlemi yapıldı.

3.6.2.6. İmmünohistokimyasal İncelemelerin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal incelemelerde İmagetoll programı (UTHSCA Image Tool for Windows version 3.0 software) kullanılarak x40'lık ve x100'lük büyütmede (Olympus BH-2 Tokyo, Japan) TNF α , Aktif Kaspaz 3, Bcl-2, GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 (1:50, Abcam) primer antikor boyaması ile plasenta dokusunda pozitif boyanma immünreaktivitesi semikantitatif olarak, boyanma yok: 0 (-), zayıf boyanma: 1 (+), orta boyanma: 2 (++), şiddetli boyanma: 3 (+++) şeklinde değerlendirildi (11,107-110).

3.6.2.7. İmmün-Floresan İncelemeler

İmmün-floresan boyama için plasenta doku örnekleri %4'lük Paraformaldehit solüsyonunda 1 gece +4°C fikse edildi. Fiksasyon sonrası %30'luk süktroz karışımında +4 °C'de 1 gece örneklerin çökmesi sağlandı. Örnekler frozen gömme maddesi olan Optimal Cutting Temperature (OCT) (Tissue Tek)'ye gömüldü. Kriyostatda 10 μ m kesitler alındı. Doku kesitleri lam üzerinde sabitlenip oda sıcaklığında 20 dk. süreyle hava ile kurutuldu. Permeabilizasyonu için lamlar 10 m soğuk asetonla 7 dk fikse edildi. Spesifik olmayan bağlanmaları bloklamak için %4'lük donkey serumu ile 1 saat muamele edildi. Lamlar 1 kez TBS (0.1 %20 Tween) ile yıkandı. Ardından primer antikorlar GLUT 1 (1:1000 dilüsyon, Abcam, Cambridge, MA, USA), GLUT 3 (1:1000 dilüsyon, Abcam), GLUT 4 (1:1000 dilüsyon, Abcam), GLUT 12 (1:1000 dilüsyon, Abcam) ile +4 °C de 1 gece enkübe edildi. Sekonder antikorlar (Donkey Anti-Tavşan, Donkey Anti-fare Abcam, ab1500073, ab150107, 1:500) ile oda sıcaklığında 1 saat

boyunca muamele edildi. Daha sonra dokular 3 kez PBS yıkandıktan sonra dH₂O yıkama yapıldı. Nükleus boyama DAPI ile muamele edildi.

3.6.2.8. İmmün-floresan İncelemelerin Değerlendirmesi

İmmün-floresan işaretleme ile plasenta doku kesitlerinde protein ekspresyonların lokalizasyonları değerlendirildi.

3.6.2.9. Moleküler Biyolojik İncelemeler

Toplanan dokuların yıkanması

Toplanan ve – 80 °C'de saklanan dokular dondurucudan çıkarılarak çözünmeleri sağlandı ve her doku 3 mL fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS, pH: 7.4 Sigma-Aldrich, Almanya) ile yıkandı ve 2 mL'lik temiz tüplere aktarıldı.

Yıkanan dokuların tartılması

Hücre artıklarının ve kanın uzaklaştırıldığı temiz dokudan 0.04-0.06 g aralığında doku tartımı hassas terazi (Sartorius, Almanya) kullanılarak yapıldı.

Dokuların Homojenizasyonu

Bu işlemin amacı hücre zarının parçalanarak protein ve nükleik asit içeren dokunun bir süspansiyon halinde elde edilmesidir.

Yaklaşık 0.04-0.06 g aralığında tartılan ve 2 mL'lik U tabanlı RNaz içermeyen ependorf tüplere alınan dokuların üzerine Bio-Rad Aurum Total RNA Mini Kit (Cat No: 732-6820, ABD) içinden çıkan Aurum Lizis çözeltisi'nden 700 µL eklendi.

Aurum Lizis Çözeltisinin hazırlanması: 50 mL'lik çözelti içine 500 µL β-merkaptetanöl eklenerek kullanıma hazır hale getirildi. Çözelti içindeki β-merkaptetanöl'ün son konsantrasyonu %1 oldu.

Her bir tüpün içine metal bilyeler atılarak Qiagen Tissue Lyser LT (Almanya) cihazına örnekler yerleştirildi. Bu cihazda 5 dakika 50 Hz'de örnekler homojenize edildi. Cihaz tek seferde 12 örneğin aynı anda çalışılmasına imkân tanıdı. Cihazdan çıkarılan örneklerin üzerine 700 µL %60 etanol eklendi ve 1 dakika boyunca 50 Hz'de homojenizasyon

işlemine devam edildi. Bu işlemin amacı parçalanmadan kalan dokuların da parçalanmasını sağlamaktır.

RNA İzolasyonu

Hazırlanan homojenattan RNA eldesi için Bio-Rad Aurum Total RNA Mini Kit (Cat No: 732-6820, ABD) kullanıldı.

Uygulama basamakları:

-Homojenat 5 dakika boyunca +4 °C'de 13000 g'de santrifüj (Sigma 2K15C, Almanya) edildi.

-2 ml' lik kapaksız tüpe kolon yerleştirildi ve ilk basamakta elde edilen süpernatant kolona aktarıldı, 1 dakika boyunca +4 °C'de 13000 g'de santrifüj edildi.

- Yıkama tüpü boşaltıldı ve kolon tüpe yeniden yerleştirildi.

-Kitin içinden çıkan ve üzerine 80 mL %100 etanol eklenerek kullanıma hazır hale getirilen "*low stringency*" yıkama çözeltisinden 700 µL kolona eklendi ve 30 saniye boyunca +4 °C'de 13000 g'de santrifüj edildi. Santrifüj ardından yıkama tüpü boşaltıldı.

-Her bir örnek için 5 µL DNase I (kit içeriğinde liyofilize olarak bulunan DNase 250 µL, 10 mM Tris, pH 7.5 ile çözülerek hazırlandı.) ve 75 µL DNase dilüsyon çözeltisi hazırlandı ve 80 µL olan bu çözelti kolona aktarıldı. Sonrasında 25 dakika boyunca beklenildi.

-25 dakika ardından 700 µL "*high stringency*" yıkama çözeltisi kolona eklendi ve 30 saniye +4 °C'de 13000 g'de santrifüj işlemi yapıldı. Yıkama tüpü boşaltıldı.

-700 µL "*low stringency*" yıkama çözeltisinden bir kez daha eklenerek yine 30 saniye boyunca +4 °C'de 13000 g'de santrifüj işlemi tekrarlandı, yıkama tüpü boşaltıldı.

-Bu işlemin ardından iki dakika +4 °C'de 13000 g'de ekstra santrifüjleme gerçekleştirilerek kalan kısımlar uzaklaştırıldı.

-Kolon 1.5 mL'lik kapaklı tüpe aktarıldı ve üzerine 40 µL elüsyon çözeltisi eklendi. Bir dakika beklendikten sonra 2 dakika boyunca +4 °C'de 13000 g'de santrifüj işlemi yapıldı.

- Elde edilen RNA'lar – 20 °C'de saklandı.

RNA Konsantrasyonun Ölçümü

RNA konsantrasyonları, nanodrop (Thermo, ABD) cihazı ile ölçüldü. Öncelikle kitin içinden çıkan elüsyon çözeltisi kör (blank) olarak kullanılarak cihazda sıfırlama işlemi

yapıldı. Ardından örnekten yalnızca 2 µL hazneye eklenerek 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçüm alındı. OD_{260/280} değerleri 1.8-2.0 arasında olan RNA'lar saf kabul edildi.

$$\text{RNA Konsantrasyonu (ng/}\mu\text{L)} = \text{OD}_{260} \times \text{Seyreltme katsayısı} \times 40 \text{ ng/}\mu\text{L}$$

cDNA sentezi

Bu işlemde RNA molekülünden ters transkriptaz enzimi ile tek zincirli DNA kopyası elde edilir. RNA örneklerinden Bio-Rad iScript cDNA sentez kiti (Cat No: 1708891) kullanılarak cDNA elde edildi. Kit protokolüne uygun olarak 200 ng RNA'dan yola çıkılarak toplam 20 µL'lik reaksiyon hazırlandı. Reaksiyon içeriği tablo 7'de verilmiştir.

Tablo7: cDNA Reaksiyon İçeriği

İçerik	Hacim (µL)
5x iScript Reaksiyon Karışımı	4
iScript Ters Transkriptaz (reverse transcriptase)	1
Nükleaz içermeyen su	değişken
Kalıp RNA	değişken
Toplam	20

RNA konsantrasyonuna göre her bir örnek için ayrı hesaplama yapılarak reaksiyon karışımları hazırlandı ve aşağıdaki koşullarda cDNA sentez işlemi Bio-Rad MyCycler Thermal Cycler (ABD) cihazında gerçekleştirildi. Bu cihaz ile tek seferde 96 örneğin cDNA çevirimi yapıldı.

Tablo 8: cDNA Çevrim Protokolü

Aşama	Sıcaklık ve Zaman
Hazırlık	25 °C'de 5 dakika
Ters transkripsiyon	46 °C'de 20 dakika
Ters transkriptaz inaktivasyonu	95 °C'de 1 dakika

Elde edilen cDNA'lar -20 °C'de saklandı.

Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Ters transkripsiyon ile elde edilen cDNA'lar, GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-12, PI3K-p85- α , PI3K p110- α primerleri varlığında ABI FAST 7500 (Applied Biosystems, ABD) cihazında SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad, Cat No: 172-5271) kullanılarak çoğaltıldı. Primer dizileri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Primer dizileri

Primer	Sekans (dizi)
İnsan GLUT1	Forward: 5'-atggcgggtgtgccata - 3' Reverse: 5'ataggacatccagggttagctgctcc- 3'
İnsan GLUT3	Fwd: 5' -caggcacacggtgcagatag - 3' Rev: 5'-gcaggctcgatgctgtcat- 3'
İnsan GLUT4	Fwd: 5'-ctgccagaaagagtctgaagc- 3' Rev: 5' -ccttcagctcagccagcact- 3'
İnsan GLUT12	Fwd: 5'-ggaaaagtgaccgctcgtg-3' Rev: 5'-tgtcctggtaggcaaagaactg-3'
İnsan PI3K p85 alfa	Fwd: 5' tggacggcgaagtaaagcatt – 3' Rev: 5'-agttgtgacattgagggagtcg– 3'
İnsan PI3K p110 alfa	Fwd: 5'-ggccactgtggtgaattggga– 3' Rev: 5'- agtgcaccttcaagccgcc – 3'
İnsan GADPH	Fwd: 5'- caaaagggtcatcatctctgc -3' Rev: 5'-agttgtcatggatgaccttg-3'

Gerçek zamanlı Polimeraz zincir reaksiyonu için kit protokolüne göre Tablo 10'deki reaksiyon karışımı hazırlandı.

Tablo10: Gerçek zamanlı PCR reaksiyon karışımı

İçerik	Hacim (µL)	Son Konsantrasyon
2X SsoAdvanced universal SYBR Green Supermix	5	1x
Forward ve reverse primerler	0,5	500 nM
Kalıp cDNA	2	40 ng
Nükleaz içermeyen su	2	-
Toplam	10	-

Hazırlanan bu karışım içine kalıp cDNA eklenmeden 96 kuyulu plaklara eklendi, kalıp cDNA'lar en son eklendi. Referans gen olarak GAPDH kullanıldı. Tablo 11'deki reaksiyon koşullarına göre ürün oluşumu gerçekleştirildi.

Tablo 11: Gerçek zamanlı PCR Koşulları

Mod	Polimeraz Aktivasyonu ve DNA denatürasyonu	Amplifikasyon			Sıcaklık eğrisi analizi	Soğuma
Standart	95 °C'de 30 saniye	Denatürasyon 95 °C'de 10 saniye	Primer Bağlanması ve Uzama/Plağın okunması 60°C'de 10 saniye	Döngüler 45-50	65- 95 °C'de 2-5 saniye/döngü	40°C'de 20 saniye

Reaksiyon sonucu her bir örneğe ait GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-12, PI3K-p85- α , PI3K p110- α ve GAPDH genleri mRNA ifade düzeyini gösteren Ct değerleri belirlendi. $\Delta\Delta C_t$ hesaplanarak analizleri yapıldı. GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-12, PI3K-p85- α , PI3K p110- α genlerinin ifade düzeyleri GAPDH' e göre normalize edildi.

3.6.3. Moleküler Verilerin Değerlendirilmesi

mRNA ifadelerine ait verilerin istatistikler analizleri, SPSS (v20.0, SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik programında yapıldı. Süreklilik arz eden değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılık Student t test ile değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

➤ Tez Konusu Belirlenmesi ve Literatür Araştırması

Haziran 2015- Şubat 2016

➤ Tez Önerisi Hazırlaması

Şubat 2016

➤ Etik Kurul İzin Alınması

20 Ekim 2016

➤ Etik Kurul Başlık Değişikliği İçin İzin Alınması

13 Temmuz 2017

➤ Verilerin Toplanması

Eylül 2016- Aralık 2019

➤ Verilerin Analizi ve Rapor Hazırlanması

Eylül 2018-Ocak 2019

➤ Verilerin Değerlendirilmesi

Ekim 2018 - Şubat 2019

➤ Tez Yazımı

Ağustos 2018-Mart 2019

3.8. Verilerin Değerlendirmesi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17,00 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, değişkenler için ortalama±standart hata, medyan (ortanca) ve minimum-maksimum verilerek yapıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde, bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösterdiği durumlarda ve Levene testi ile varyans eşitliğine de bakılarak bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan durumda Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Kontrol ve GDM grubunda kendi içlerinde ayrı ayrı gen ekspresyon parametrelerinin birbiriyle olan ilişkilerine Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve Spearman rho katsayısı ile korelasyonun önem düzeyi belirtildi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın sınırlılıkları bulunmamaktadır.

3.10. Etik Kurul

Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.10.2016 tarih ve 2974-GOA protokol numaralı 2016/27-23 karar numarası ile uygun bulunan etik kurul başvurmuzun sonrasında tez konu başlık değişikliği yapılmış olup değişiklik başvurmuz Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2017 tarih ve 2974-GOA protokol numaralı 2017/18-42 karar numarası ile uygun bulunmuştur.

Etik kurul onayları EK-1'de yer almaktadır

4. BULGULAR

Çalışma gruplarımız 2 ayrı grup olmak üzere toplam 45 gebeden oluşmaktadır; 37-42. gebelik haftaları arasında olan GDM tanısı konmuş 20 **GDM** olgu ve fetal gelişimleri normal olarak saptanan ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı 25 **kontrol** olgu dahil edilerek toplam 45 gebeden oluşmaktadır.

4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM gruplarının genel özelliklerinin istatistiksel değerlendirilmesinde; maternal yaş, maternal boy, maternal kilo, vücut kitle indeksi (VKI), gestasyonel yaş (hafta), gestasyonel dönemde alınan toplam kilo alımı (kg), bebeğin kilosu ve plasenta ağırlıklarına (kg) bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Kontrol ve GDM grubu arasında Demografik özellikleri karşılaştırması *: Man-Whitney U, #: T-test, $p < 0,05$

	Grup	N	Ortalama $\pm$ Standart Hata	P Değeri
Maternal Yaş *	Kontrol	25	31,1 $\pm$ 1,2	0,129
	GDM	18	33,83 $\pm$ 1,55	
Maternal Boy (cm) #	Kontrol	25	163,40 $\pm$ 1,30	0,542
	GDM	18	164,56 $\pm$ 1,30	
Maternal Kilo (kg) #	Kontrol	25	63,96 $\pm$ 2,13	0,941
	GDM	18	63,72 $\pm$ 2,4	
VKI (kg) #	Kontrol	25	23,94 $\pm$ 0,7275	0,728
	GDM	18	23,55 $\pm$ 0,8628	
Gestasyonel Yaş (Hafta) *	Kontrol	25	39,00 $\pm$ 0,224	0,485
	GDM	18	38,89 $\pm$ 0,28	
Gestasyonel Dönemde Toplam Kilo Alımı (kg) *	Kontrol	25	12,40 $\pm$ 0,971	0,063
	GDM	18	9,7 $\pm$ 0,970	
Bebeğin Kilosu (kg) *	Kontrol	25	3276,00 $\pm$ 64,51	0,721
	GDM	18	3269 $\pm$ 6,63	
Plasenta Ağırlığı (kg) *	Kontrol	25	436,08 $\pm$ 14,80	0,127
	GDM	18	490,3 $\pm$ 29,589	

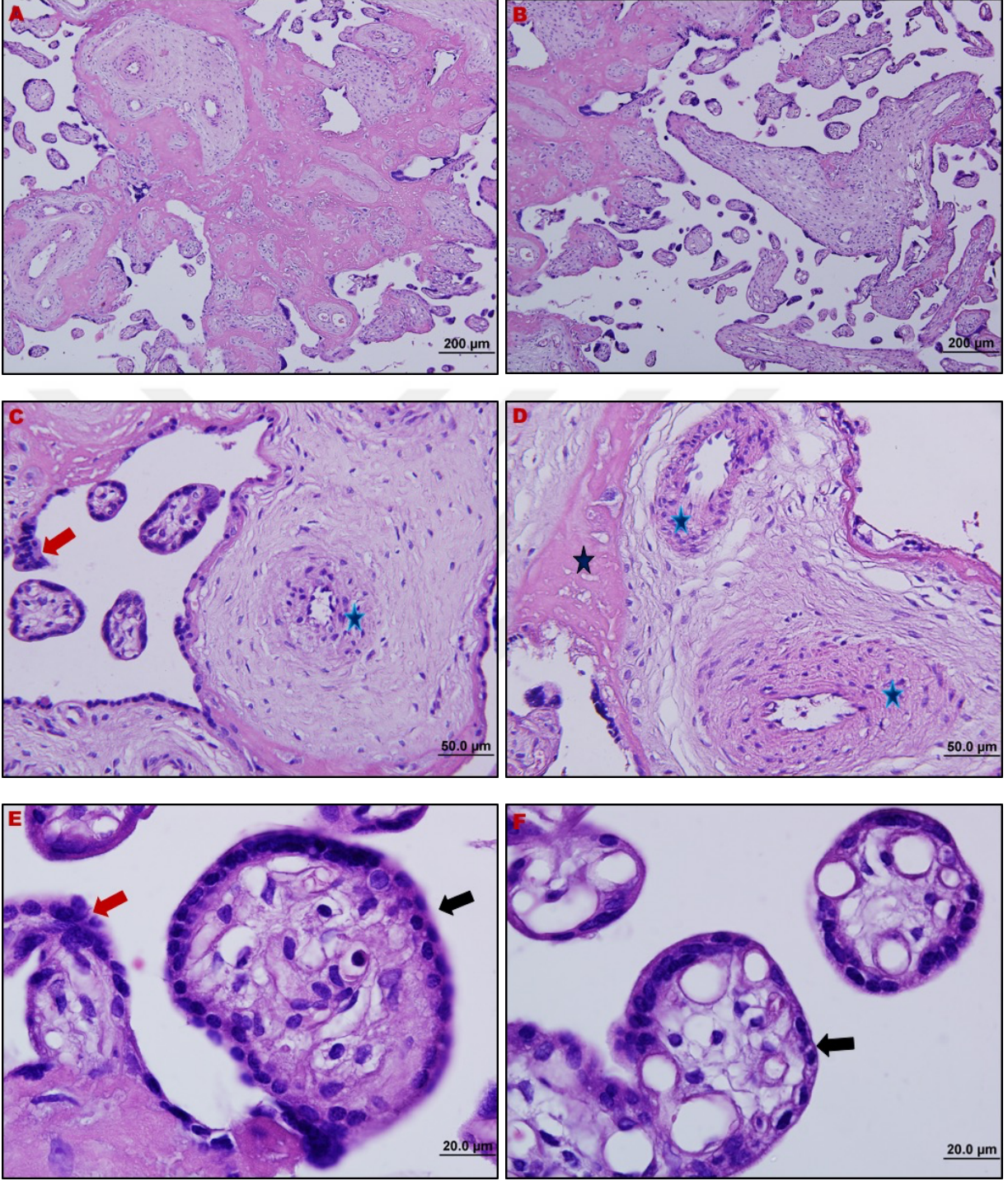
4.2. Histokimyasal Bulgular

4.2.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Değerlendirmesi

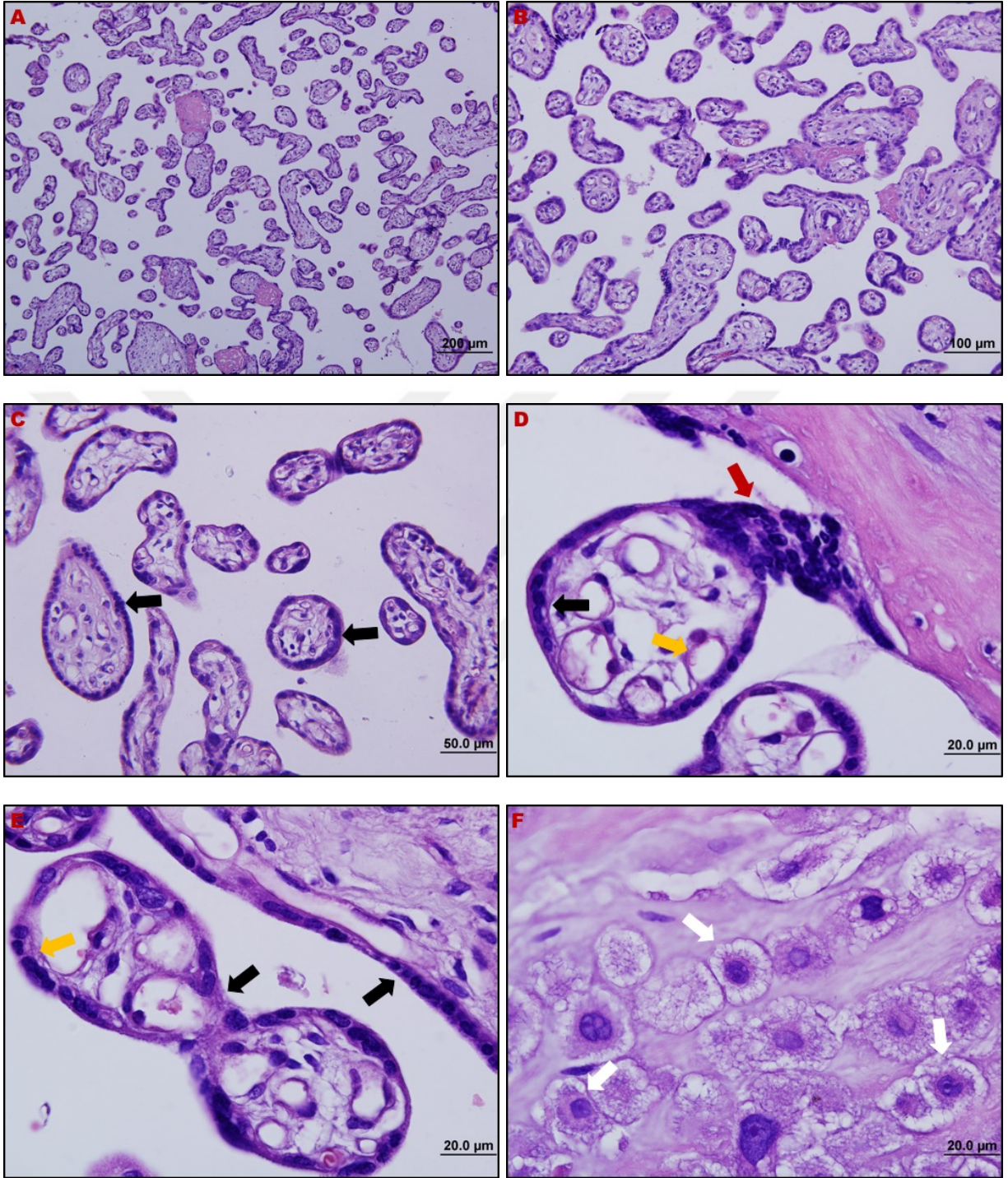
4.2.1.1. Kontrol Grubu Hematoksilen-Eozin Boyama Değerlendirmesi

Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkezi (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkezi (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanların doku kesitlerinde intervillöz alanda olağan izlendi. İntervillöz fibrinoid birikimi ise fetal yüzeyde maternal yüzeye daha fazla olup normal olarak izlendi. Sinsityal düğümler, plasental maternal yüzey ve fetal yüzeyde normal izlendi. Villus yapısı ve stromal hücreleri ile villus maturasyonu her iki yüzeyde ve alanlarında normal izlendi. Sinsityotrofoblast ve ekstravillöz trofoblastlar, intermediyet trofoblastlar ve desidual hücreler normal olup plasenta genel morfolojisi normal izlendi (Şekil 14-17). Koryonik tabaka membranları; amniyon ve koryon zarı normal izlendi.

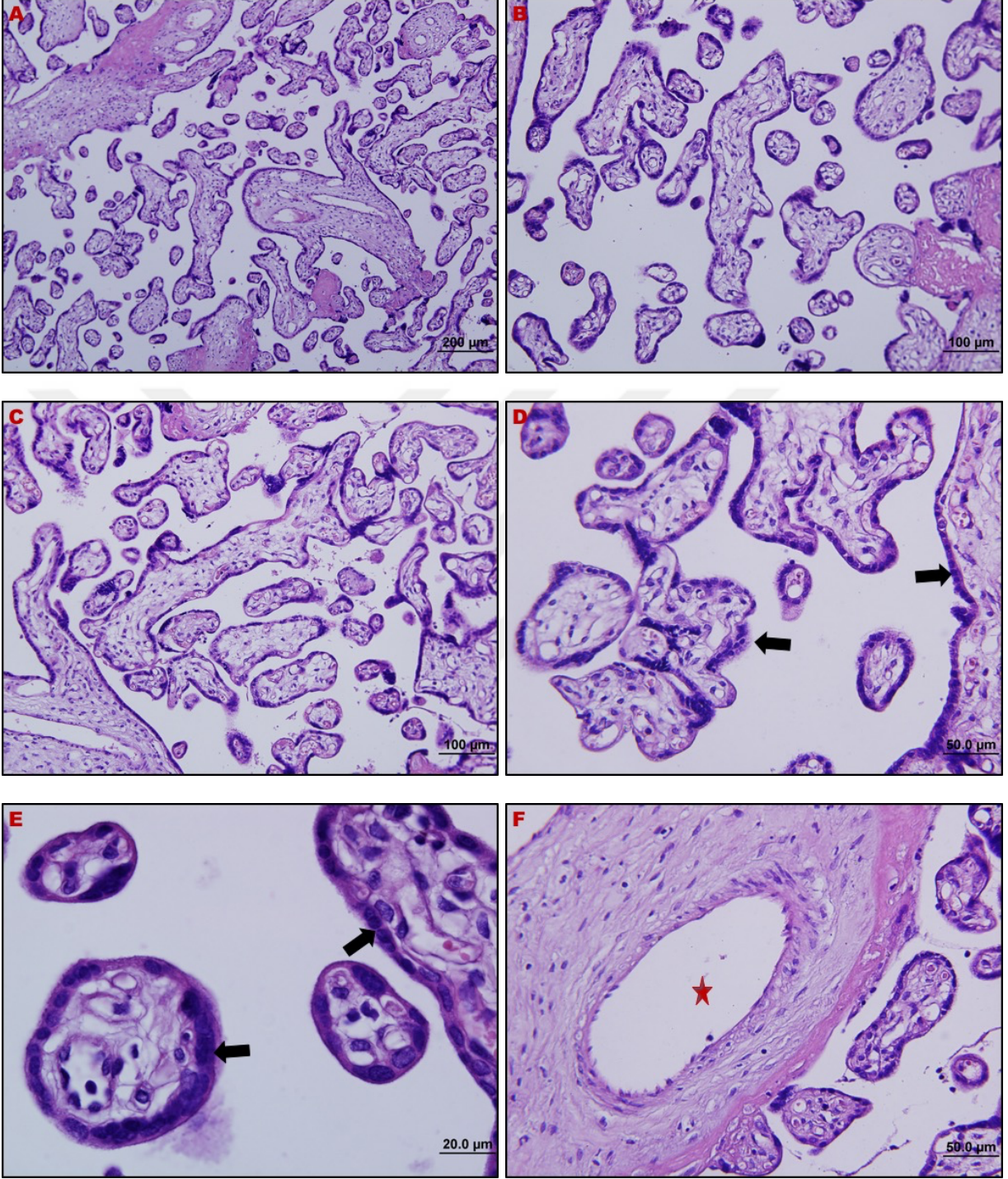
Kontrol grubu plasentanın maternal ve fetal yüzlerin merkezi ve periferik alanlara ait kesitlerde fetal damar duvar yapısı, kalınlığı ve lümen açıklığı normal morfolojide gözlemlendi. Maternal spiral arteriyol ve koryonik tabaka arter yapısının genel morfolojisi normal izlendi. Aynı zamanda plasenta kesitlerinde konjesyon, kalsifikasyon ve infarkt alanlara rastlanmadı (Şekil 14-17).



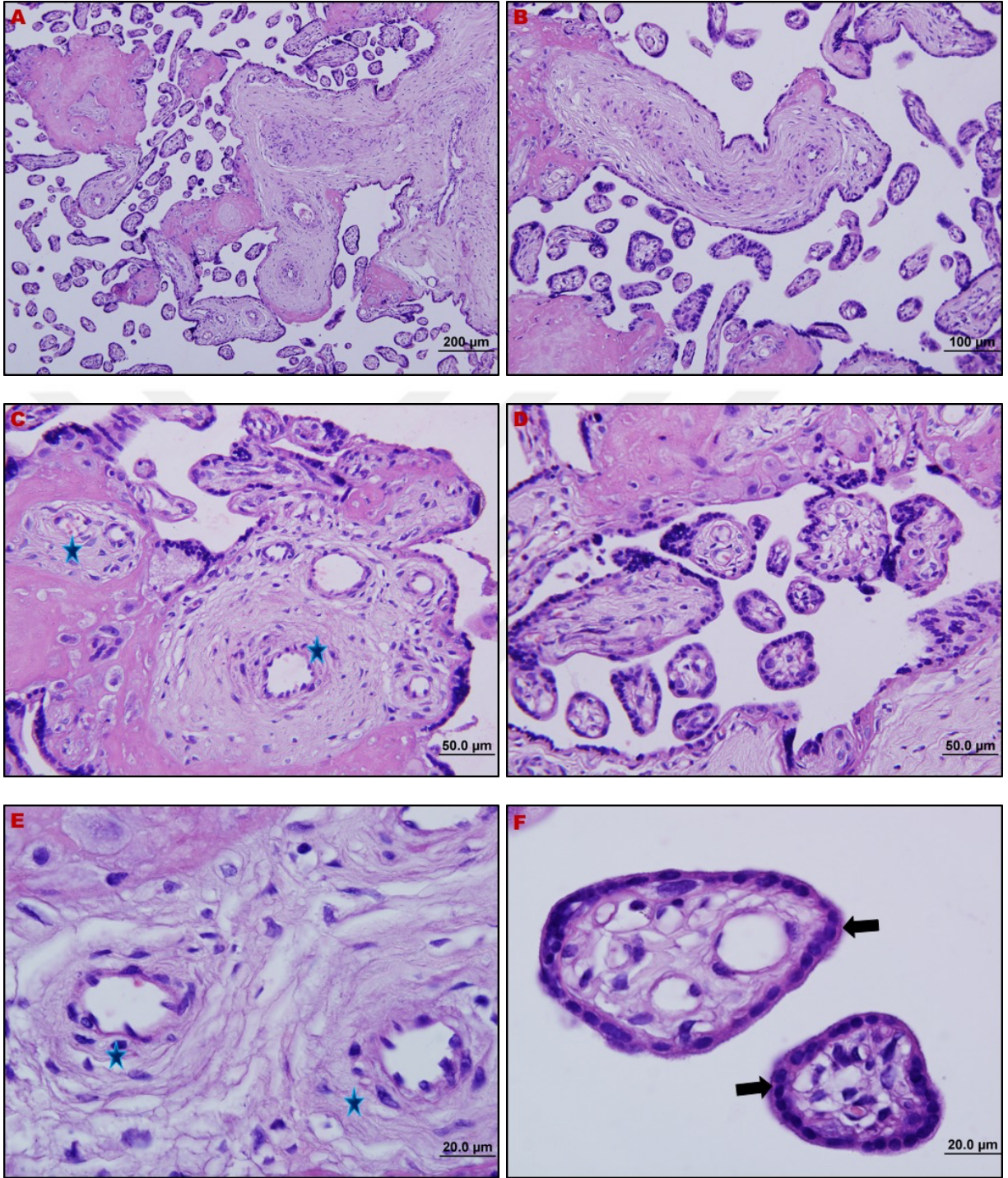
Şekil 14: Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alan plasenta doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A, B:x10, C, D:x40, E, F:x100) → sinsityal düğüm, → trofoblast hücrelerini, ★ fetal arter duvarı, ★:koryonik fibrin birikim alanları göstermektedir.



Şekil 15: Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alan plasenta doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B:x20, C D:x40, E, F:x100) ➡ sinsityal düğüm, ➡ trofoblast hücrelerini, ➡ terminal villus kapilleri, ➡ ektravillöz trofoblast hücrelerini göstermektedir.



Şekil 16: Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alan plasenta doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B, C:x20, D:x40, E, F:x100), ➡ trofoblast hücrelerini, ★ fetal damar lümeni normal morfolojide görülmektedir.

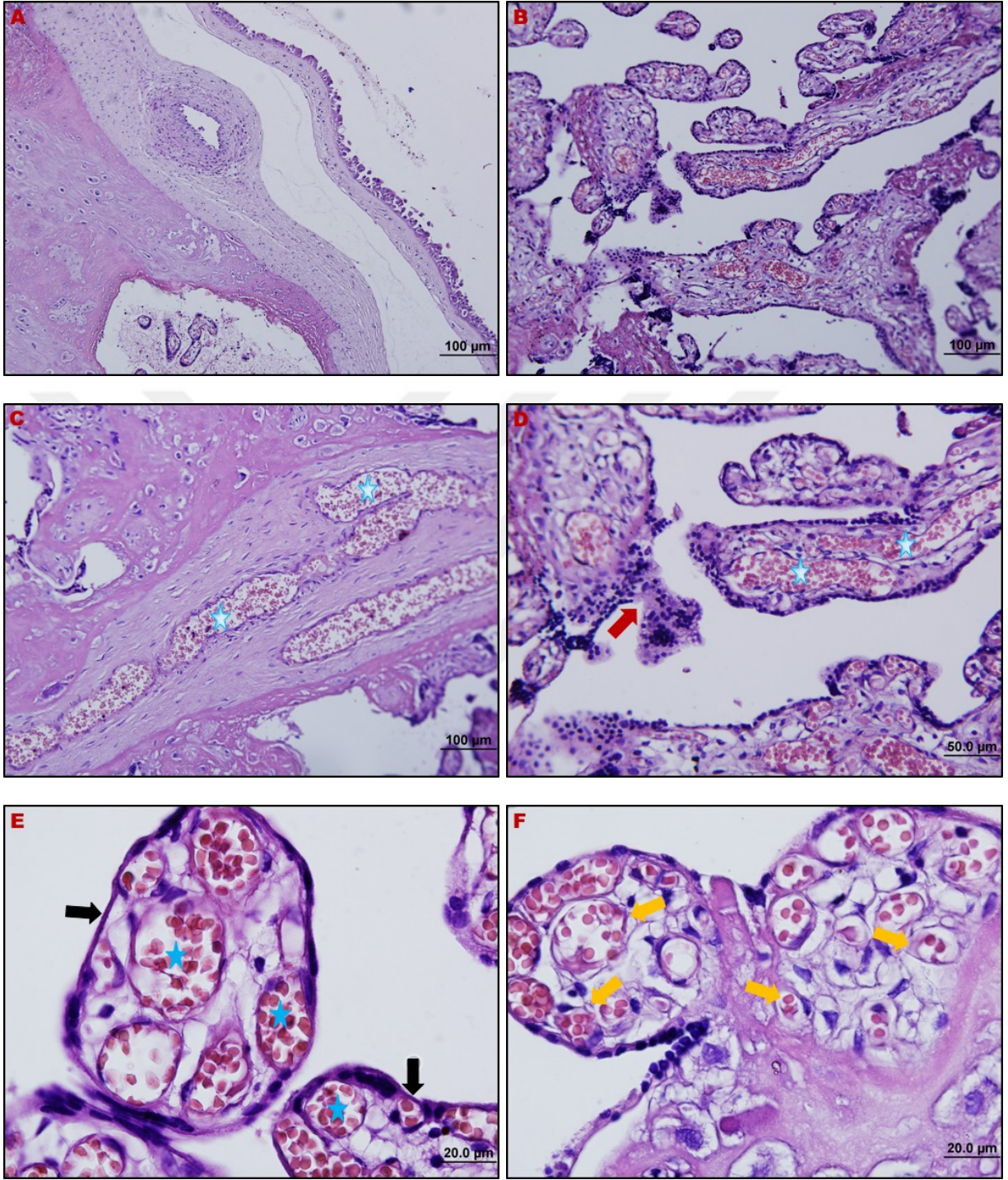


Şekil 17: Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alan plasenta doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B:x20, C, D:x40, E, F:x100) ★ normal morfolojide fetal damar arter duvarını, ➡düzenli sinsityotrofoblast hücrelerini göstermektedir.

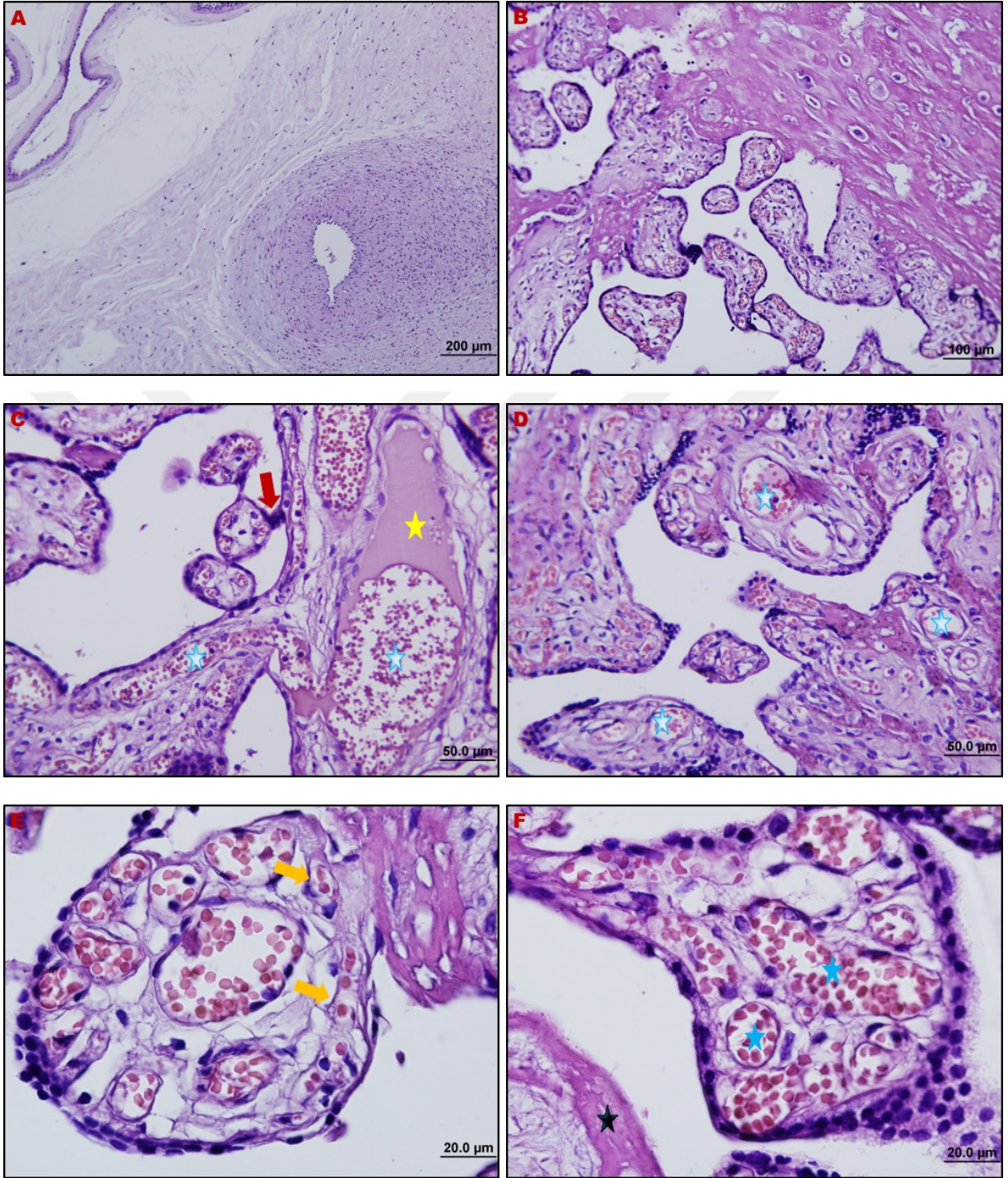
4.2.1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) Grubu Hematoksilen-Eozin (H-E) Boyama Değerlendirmesi

GDM grubu olgularına ait plasentaların **Fetal Merkezi (FM)** ve **Fetal Periferik (FP)** alanlarında belirgin fibrin birikimi gözlemlendi. Perivillöz alanda da fibrin birikiminde artış izlendi. Koryonik tabaka fetal damar media tabakasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem gözlemlendi (Şekil 18A) (Şekil19 B, F). Fetal damar ve fetal kapillerde şiddetli dilatasyon (Şekil18 C, D), T. media tabakasında kalınlaşma gözlemlendi (Şekil18 A). Koryonik villus damar lümenlerinde hiyalin materyal birikimi izlendi (Şekil19 C). Kök ve vasküler villus damarlarında yoğun konjesyon ve damar lümenlerinde obliterasyonlar gözlemlendi (Şekil18 B-F) (Şekil19 B-F). Koryonik villuslarda yer yer infarkt alanlar izlendi (Şekil18 A, F) (Şekil19 B). Avasküler ve vasküler villuslarda ödem ve stromal hücrelerde artış gözlemlendi (Şekil18 B, D) (Şekil19 A, F). Intervillöz aralıkta yer yer geniş alanlar tespit edildi (Şekil18 B). Özellikle terminal villuslarda vasküler artış nedeniyle koranjyozis izlendi (Şekil18 F) (Şekil19 E). Villusları çevreleyen sinsityotrofoblast epitelinde düzensizlik gözlemlendi (Şekil18 E). Sinsityal düğümlerde artış izlendi (Şekil18 D) (Şekil19 C).

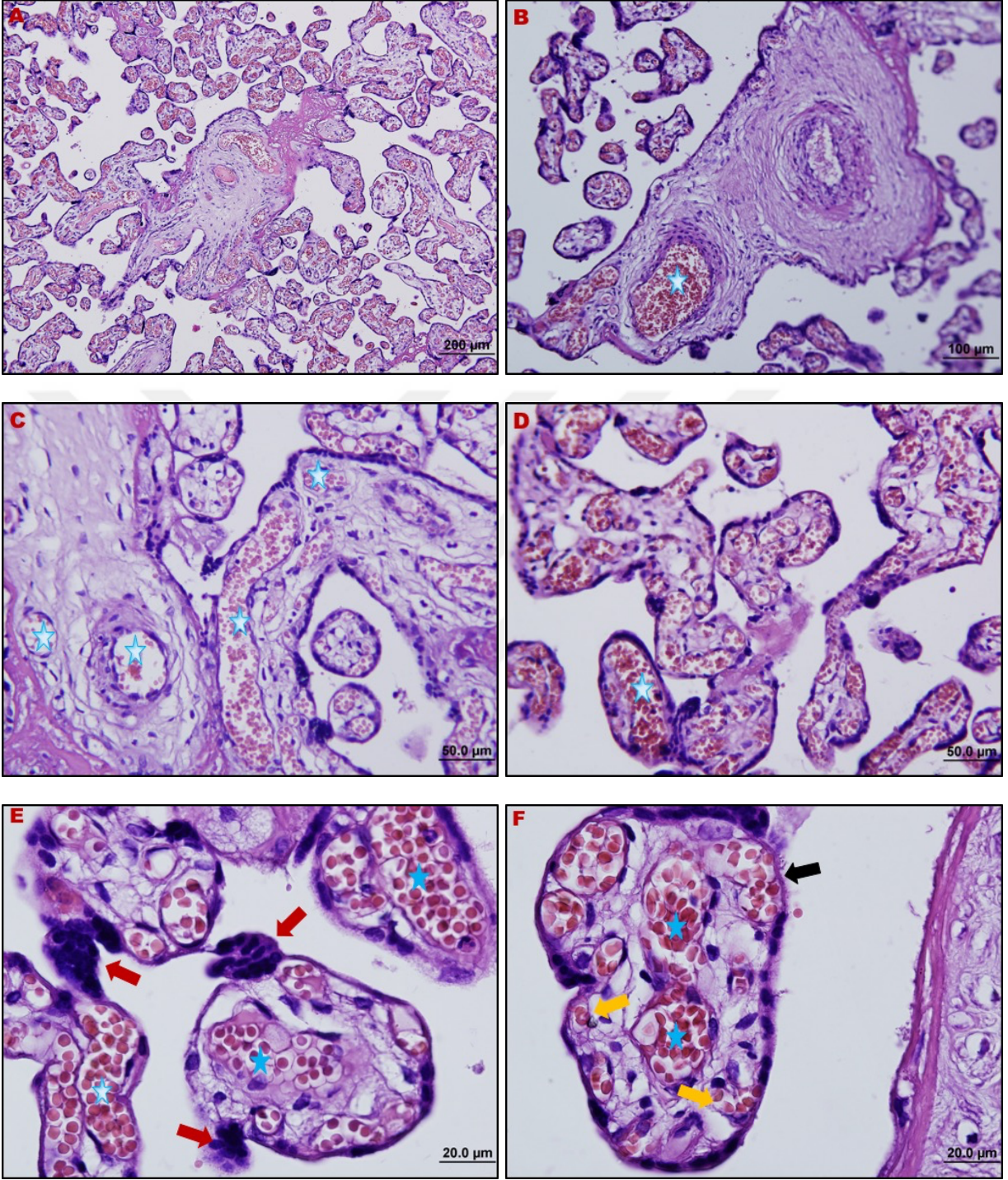
GDM grubu olgularına ait plasentaların **Materyal Merkez (MM)** ve **Materyal Periferik (MP)** alanlara ait doku kesitlerinde vasküler villuslarda şiddetli dilatasyon ve damar lümenlerinde obliterasyon izlendi (Şekil20 C-E) (Şekil21 C-E). Terminal villuslarda her bir villus için 10 dan fazla fetal kapiller mevcut olup Koranjyozisin yaygın olduğu izlendi (Şekil20 E, F) (Şekil21 E). Aynı zamanda terminal villuslarda yer yer yeni fetal kapillerin oluştuğu gözlemlendi (Şekil20 F) (Şekil19 F). Villus stromal hücrelerde artış (Şekil20 B, C) (Şekil21 B, C) ve infarkt alanlar gözlemlendi (Şekil21 A). Yaygın perivillöz fibrinoid alanlara rastlandı (Şekil20 A, D) (Şekil21 A, D). Sinsityal düğümlerde artış gözlemlendi (Şekil20 E) (Şekil21 E, F). Aynı zamanda intermediate villustan tomurcuklanan ve intervillöz aralıkta bulunan sinsityal sprouts artış olduğunu ve dilate olup konjesyon tespit edildi (Şekil20 B, D) (Şekil21 D, E). Düzensiz sinsityotrofoblast hücre tabakaları gözlemlendi (Şekil20 F) (Şekil21 F). Intervillöz mesafede artış ve villuslarda da ödem izlendi (Şekil 20 A) (Şekil21 A).



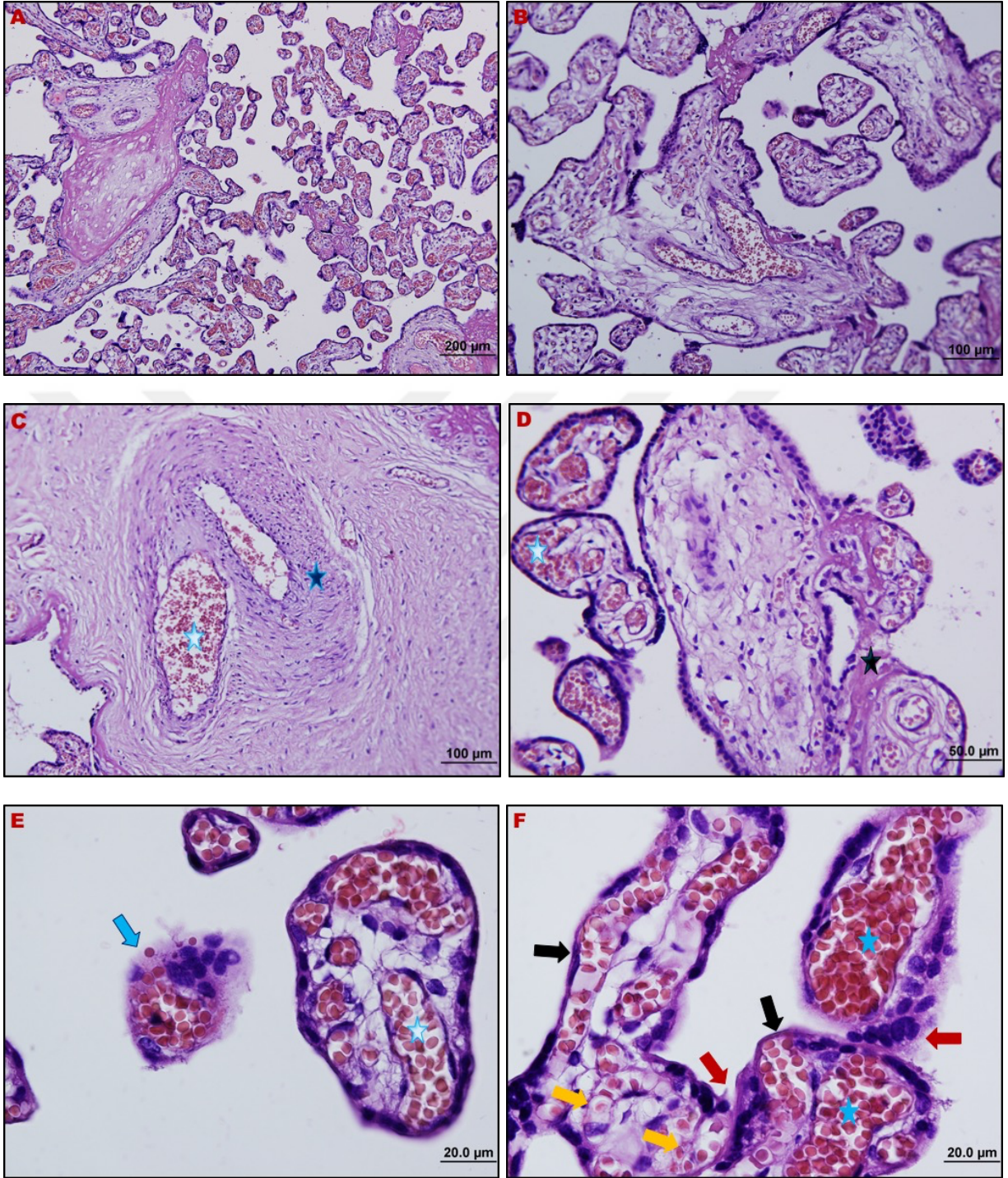
Şekil 18: GDM grubu ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B, C:x20, D:x40, E, F:x100) →sinsityotroblast hücre kaybı, →sin sityal düğüm, → kapiller damarlarda sayıca artış, ★ obliterasyon, ★ koranjiyozis göstermektedir.



Şekil 19: GDM grubu Fetal Periferik (FP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B:x20, C, D:x40, E, F:x100) → sinsityal düğüm, → kapiller damarlarda sayıca artış, ☆obliterasyon, ★ koranjyozis, ★ perivillöz fibrin, ★ damar lümeninde hiyalin birikimini göstermektedir.



Şekil 20: GDM grubu Maternal Merkez (MM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B:x20, C, D:x40, E, F:x100) **→** sinsityal düğüm, **→** kapiller damarlarda artış, **→** sinsityotrofoblast hücre kaybı, **★** obliterasyon, **★** koranjiyozis göstermektedir.



Şekil 21: GDM grubu Maternal Periferik (MP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (H-E Boyama, A:x10, B, C:x20, D, E:x40, F:x100)sinsityal düğüm, ➡ sinsityotrofoblast hücre kaybı ➡, ➡ kapiller damarlarda artış, ➡ dilate sinsityal sprout ve hematom varlığı, obliterasyon ➡, koranjyozis ➡, arteriozis ➡, perivillöz fibrin birikimi ➡ göstermektedir.

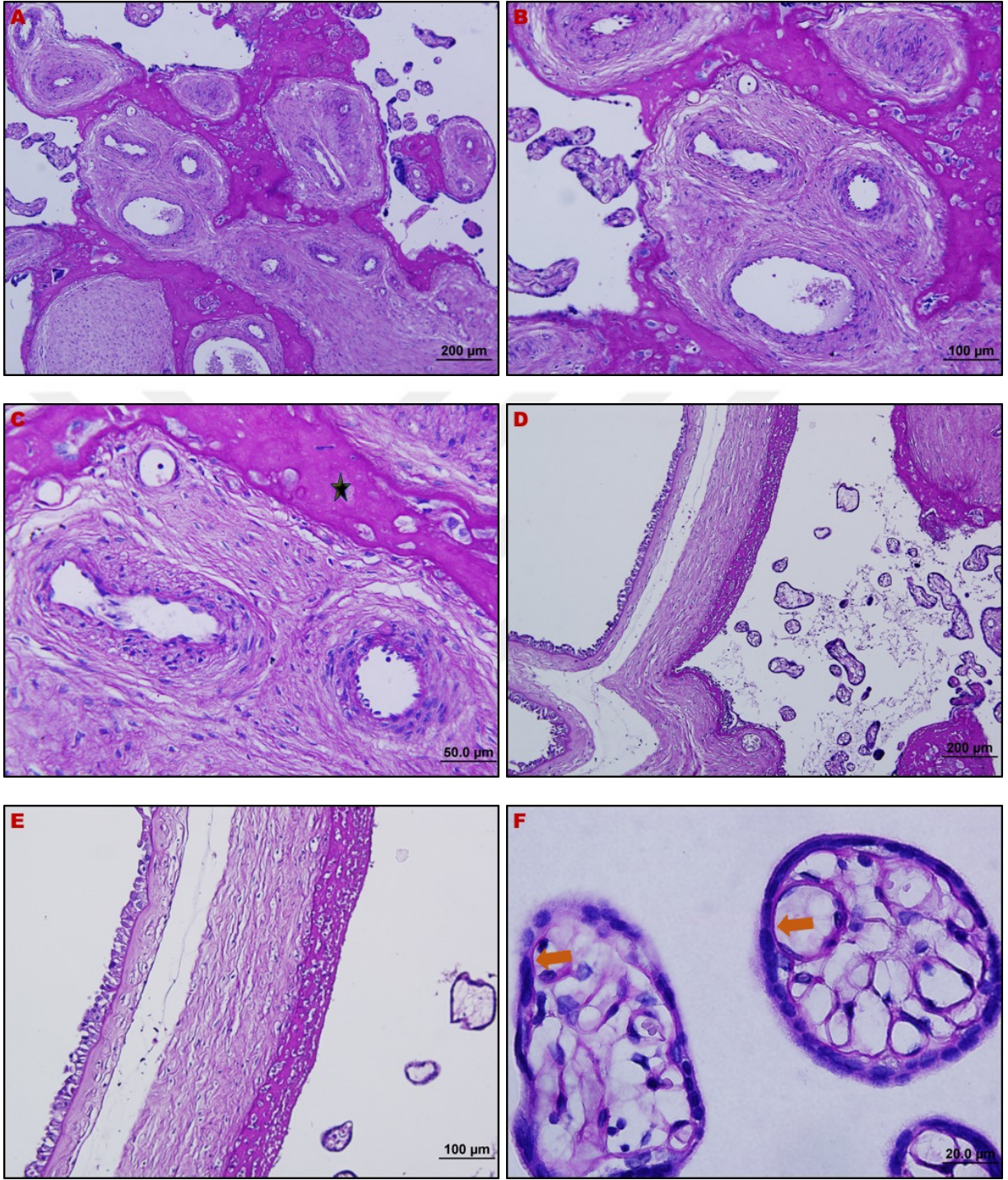
4.2.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi

4.2.2.1. Kontrol Grubu Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi

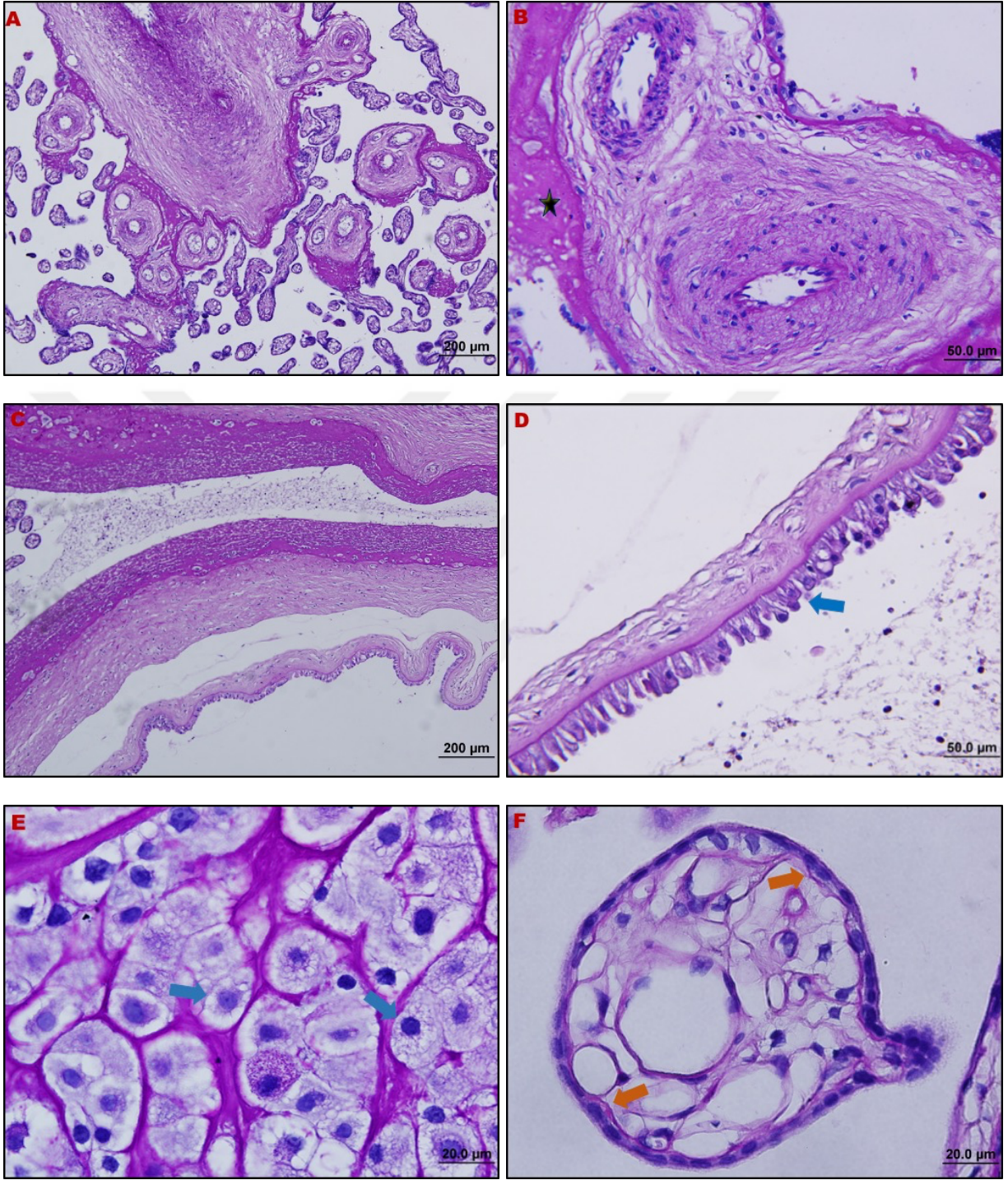
Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkezi (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkezi (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanların doku kesitlerinde fibrinoid birikimi normal gözlendi. Koryonik villus fetal damarları, vasküler villus damar ve terminal villus fetal kapiller bazal membran kalınlığı normal olarak izlendi. Koryoamniotik membran yapısında tek katlı kübik amniyon epiteli düzenli ve bazal membran kalınlığı normal gözlendi. Pas pozitif intermediate trofoblast hücreleri genel morfolojileri normal izlendi (Şekil 22-25).

4.2.2.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) Grubu Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi

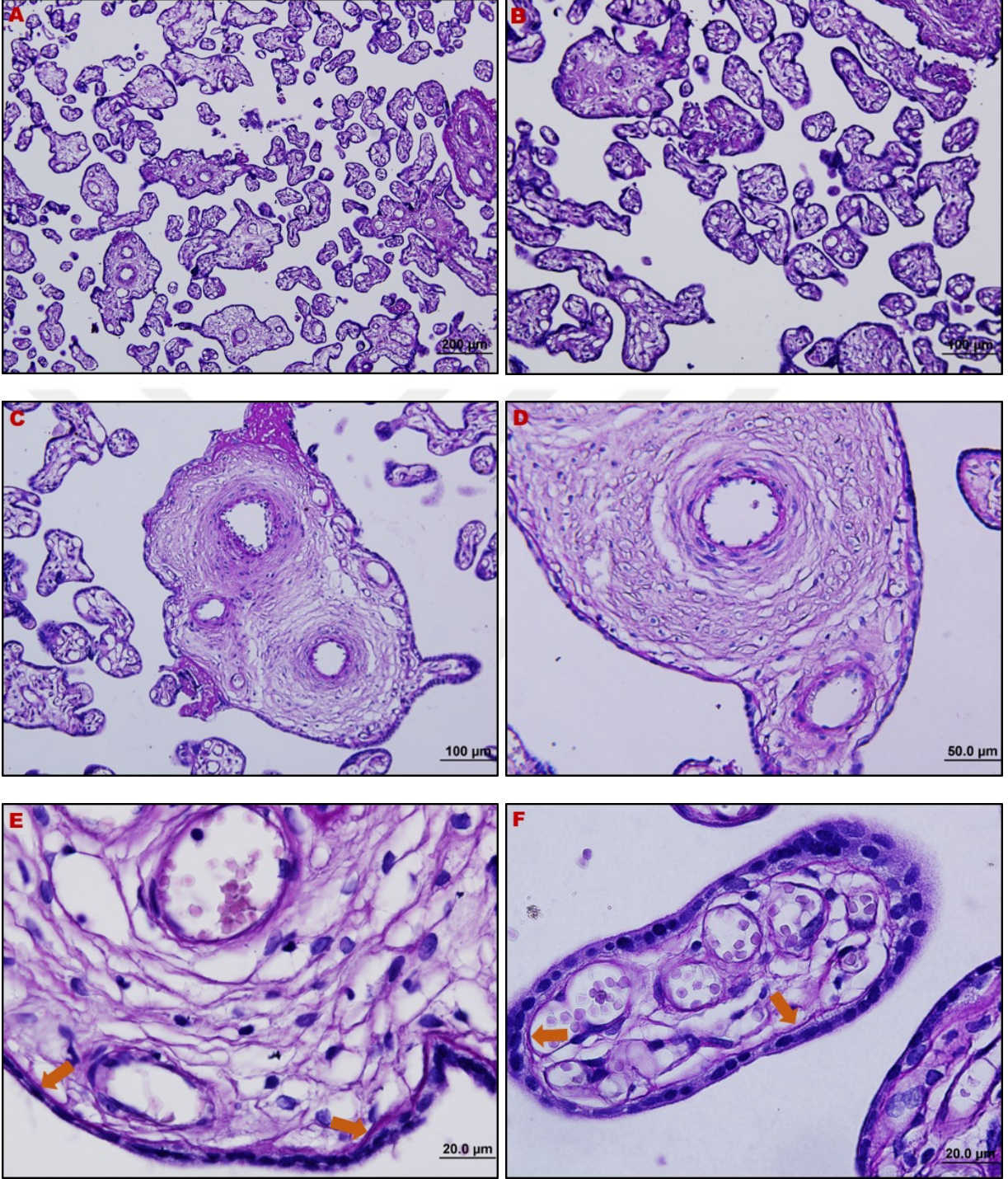
GDM grubu olgularına ait plasentaların **Fetal Merkezi (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkezi (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanların doku kesitlerinde fibrin birikimi oldukça yaygın olup geniş infarkt alanlar tespit edildi. İnfarkt alanlara yakın alanlarda inflamasyon kaynaklı yaygın köpüksü hücreler izlendi. Masif fibrin birikimi yer yer plak alanlar şeklinde olup artış gözlendi. Koryoamniyonik membran arter damar mediasında ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlendi. Aynı zamanda koryonik tabakada yaygın ödem izlendi. Amniyon epiteli bazal membranında kalınlaşma izlendi (Şekil25-30). Villus subtrofoblastik bazal membranında kalınlaşma izlendi. Aynı zamanda villus vasküler yapılarda intramural fibrinoid birikimlerde artış gözlendi.



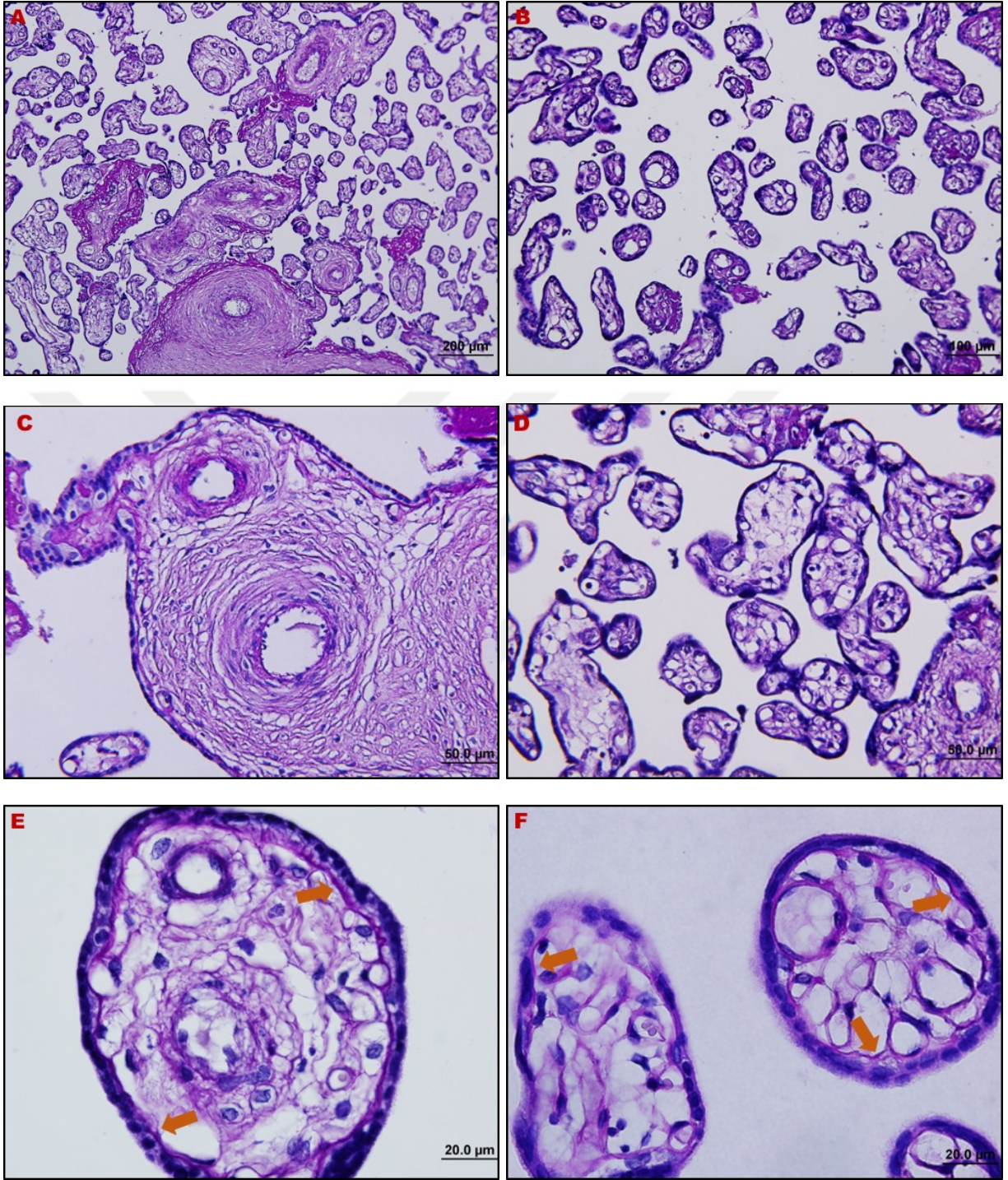
Şekil 22: Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü;
(PAS Boyama, A:x10, B:x20, C:x40, D:x10, E:x20, F:x100) ➡ sinsityotroblast hücre
 bazal membran yapısı normal morfolojide görülmektedir.



Şekil 23: Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (PAS Boyama, A:x10, B:x40, C:x10, D:x40, E, F:x100) ➔ sinsityotrofoblast hücre bazal membranı, ➔ normal morfolojide amniyon epiteli, ➔ ekstravillöz trofoblast hücrelerini göstermektedir.

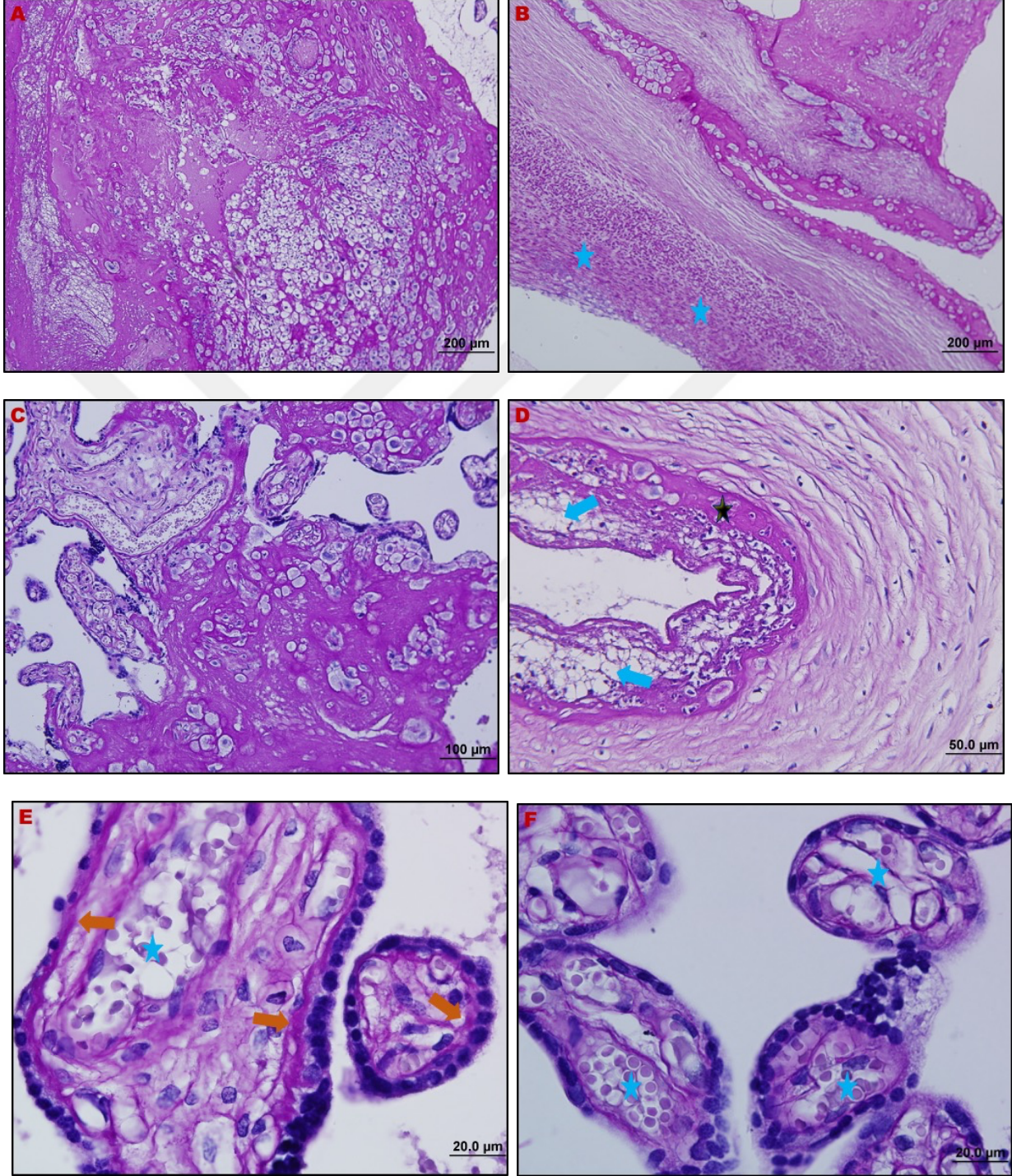


Şekil 24: Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü;
(PAS Boyama, A:x10, B, C:x20, D:x40, E, F:x100) → sinsityotrofoblast hücre bazal
membranı normal morfolojide izlenmektedir.

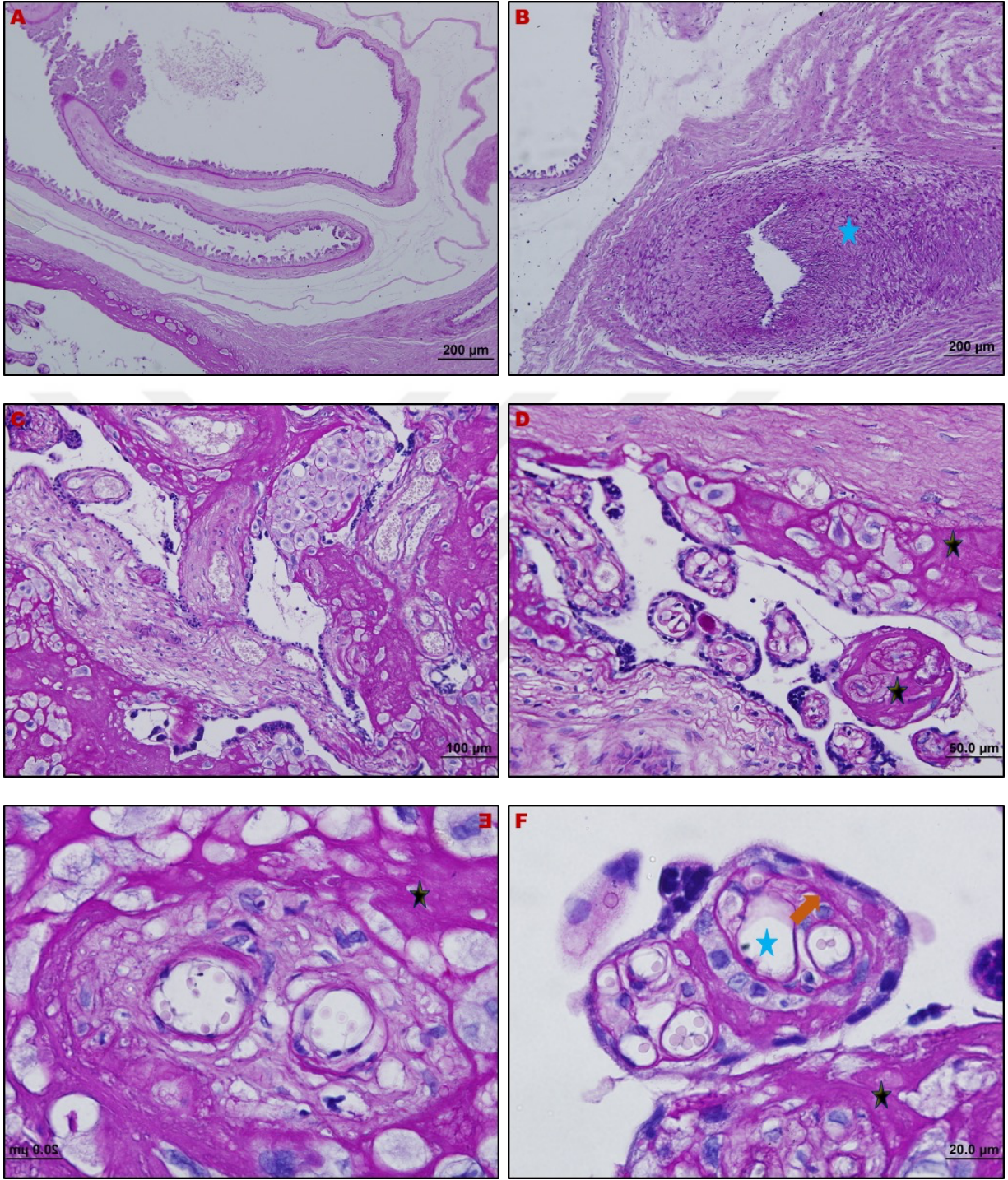


Şekil 25: Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü;
(PAS Boyama, A:x10, B:x20, C, D:x40, E, F:x100) → sinsityotrofoblast hücre bazal
membranı normal morfolojide izlenmektedir.

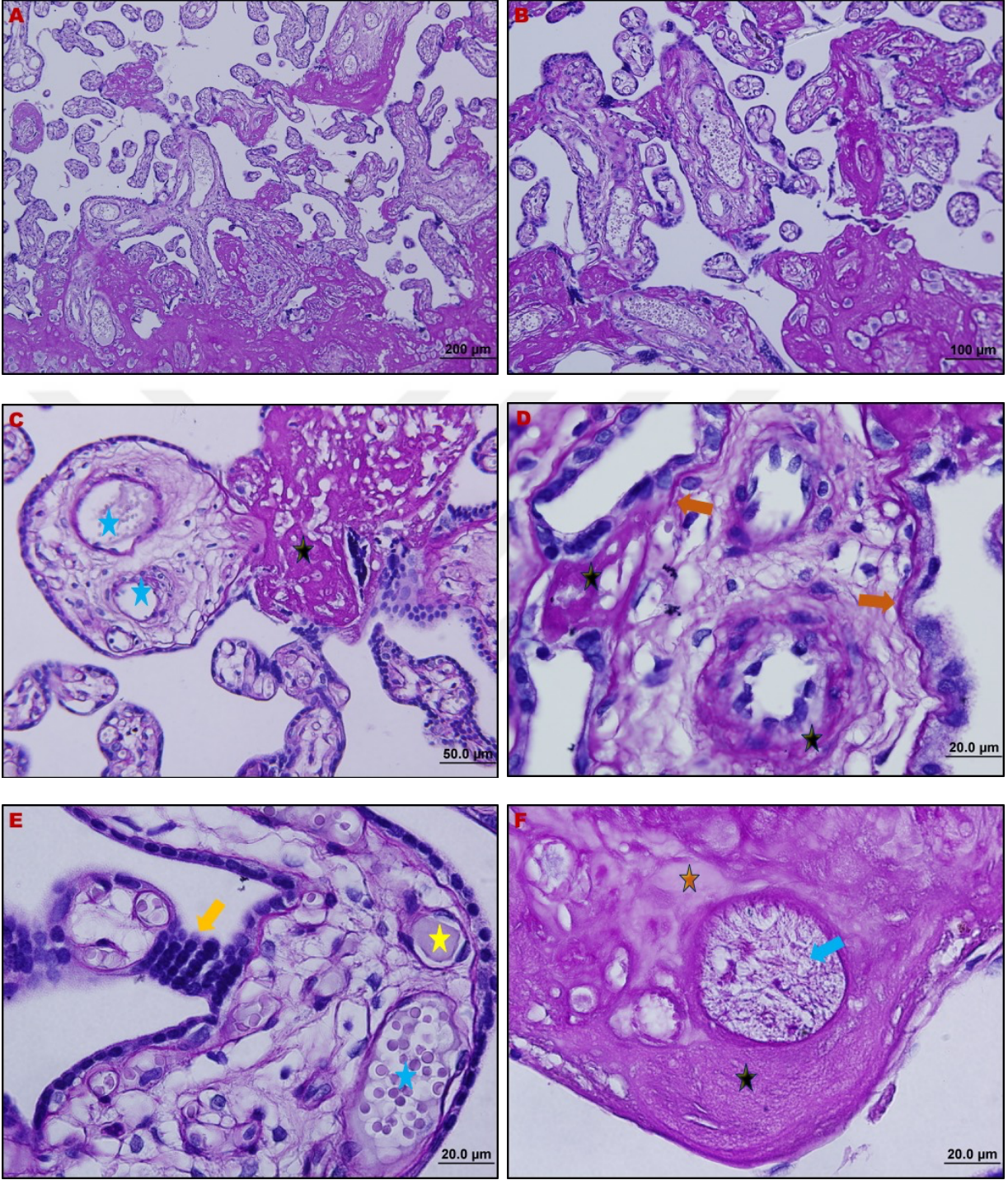
GDM FETAL MERKEZİ (FM) ALAN



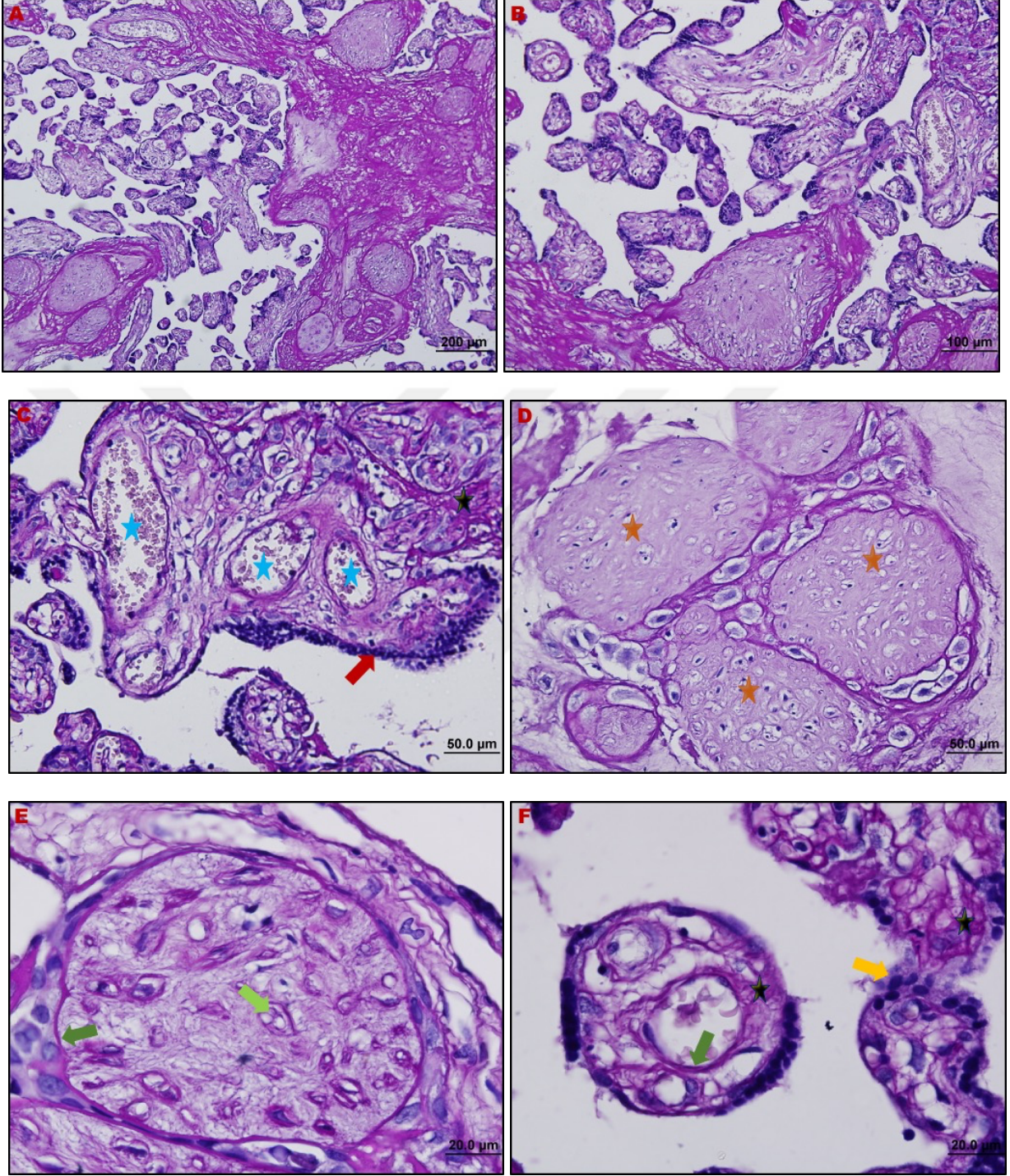
Şekil 26: GDM grubu Fetal Merkez (FM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (PAS Boyama, A, B:x10, C:x20, D:x40, E, F:x100) → sinsityotrofoblast hücre bazal membran kalınlaşması, → köpüksü hücreler, ★ mononükleer hücre infiltrasyonu göstermektedir.



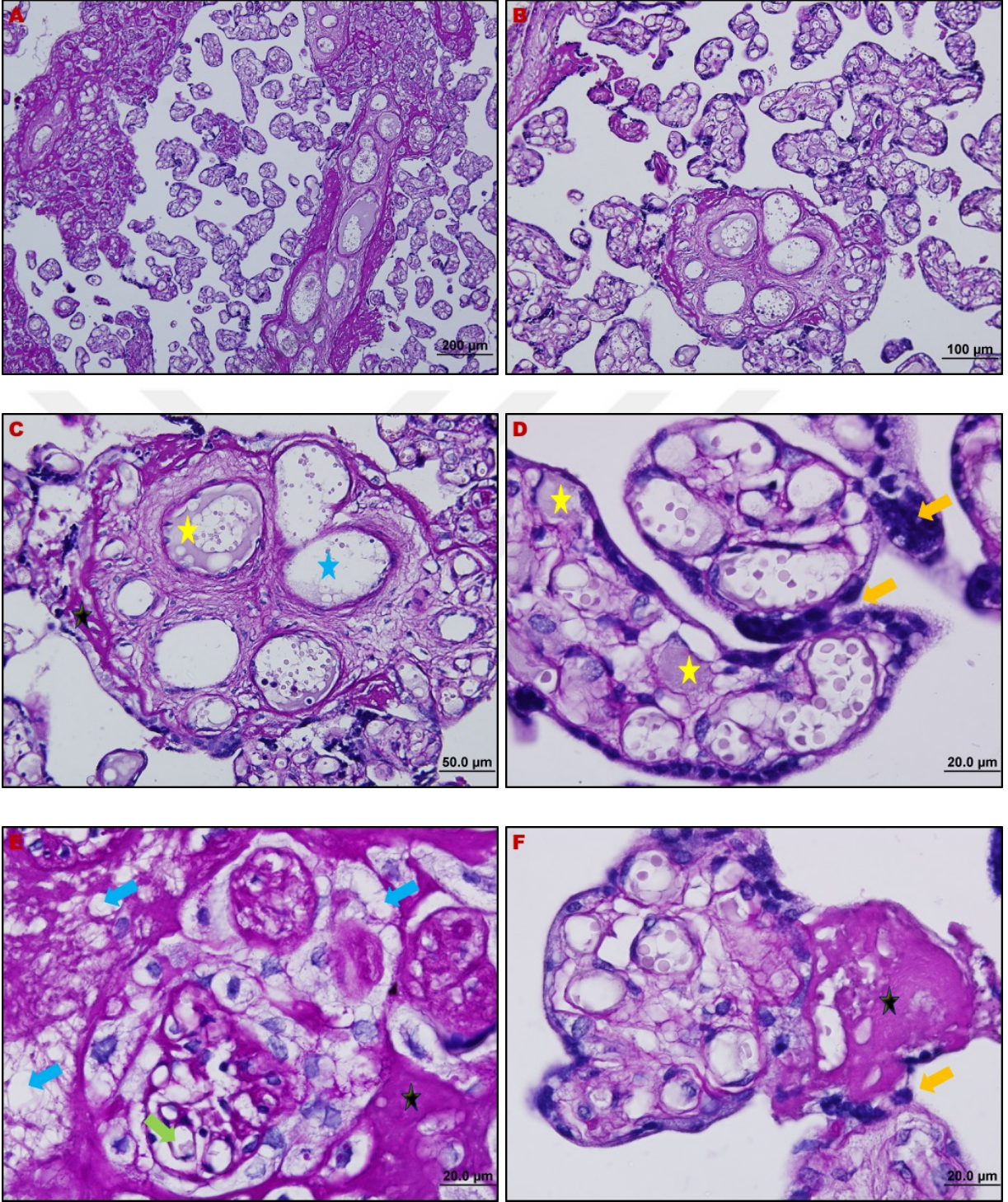
Şekil 27: GDM grubu Fetal Periferik (FP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (PAS Boyama, A, B:x10, C:x20, D:x40, E, F:x100) → sinsityotroblast bazal membran kalınlaşması, ★ arteriozsis ve koryoamniyotit, ★ fibrin birikimi, ★ dilate kapiller göstermektedir.



Şekil 28: GDM grubu Maternal Merkez (MM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü;
(PAS Boyama, A:x10, B:x20, C:x40, D-F:x100) → sitotrofoblast bazal membran kalınlaşması, → sinsityal düğüm, → köpüksü hücre, ★ fibrin bikişi, ★ hyalin varlığı, dilatasyon, ★ nekrotik alanlar göstermektedir.



Şekil 29: GDM grubu Maternal Merkez (MM) alan plasental doku kesitleri görüntüsü; (PAS Boyama, A:x10, B:x20, C, D:x40, E, F:x100) ➡ bazal membran kalınlaşması, ➡ . sinsityal düğüm (sarı ok), ➡ trofoblast hücre kümeleri, ➡ kapiller oluşumlar, ★ desiduada stromal kümelenmeler, ★ villus stromasında fibrin birikimi ★ dilatasyon göstermektedir.



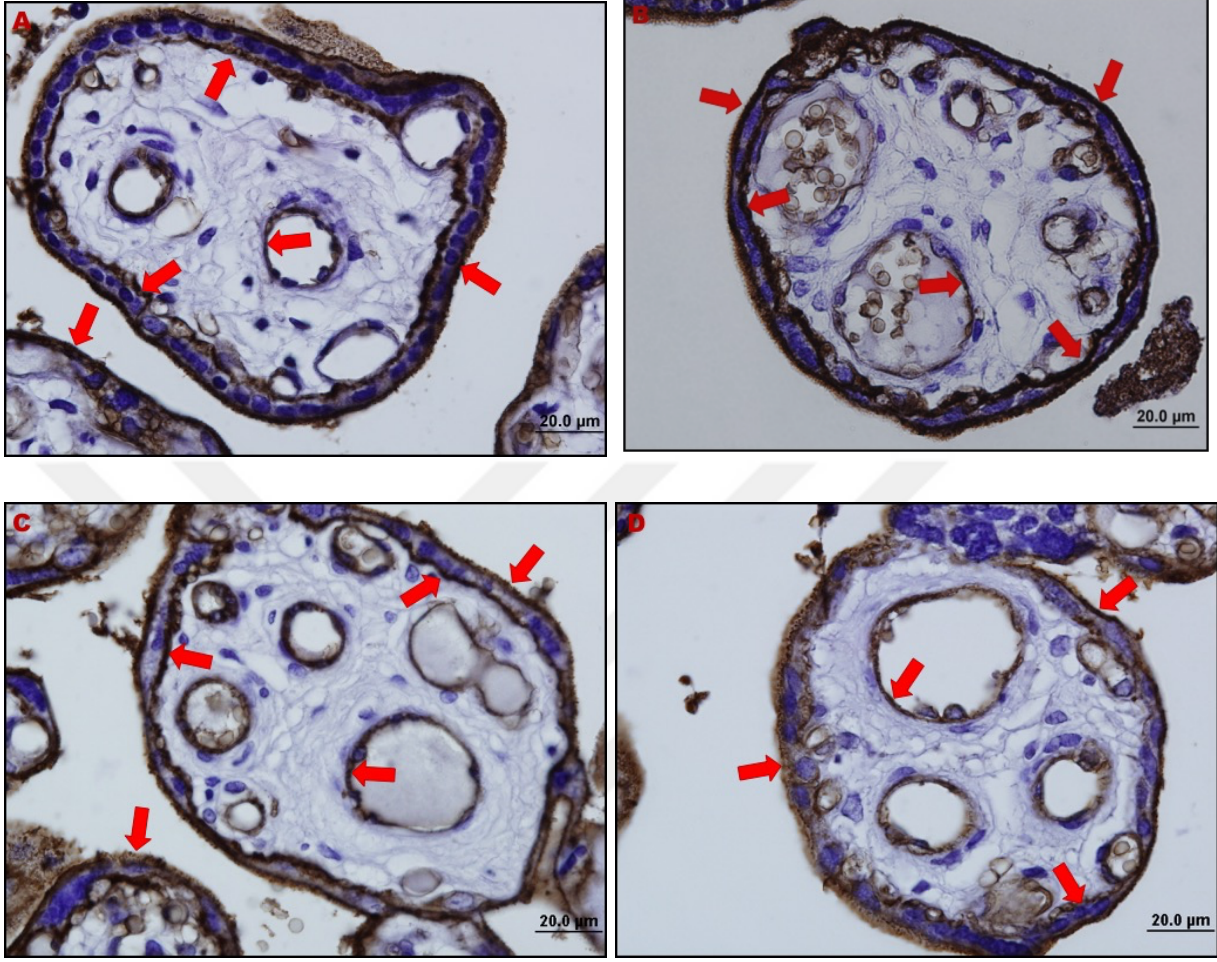
Şekil 30: GDM grubu Maternal Periferik (MP) alan plasental doku kesitleri görüntüsü;
(PAS Boyama, A:x10, B:x20, C:x40 D-F:x100) → sinsityal düğüm, → köpüksü hücreler,
→ kapiler oluşumu, ★ fibrin birikimi, dilatasyon, ★ hiyalin depozisyonu göstermektedir.

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

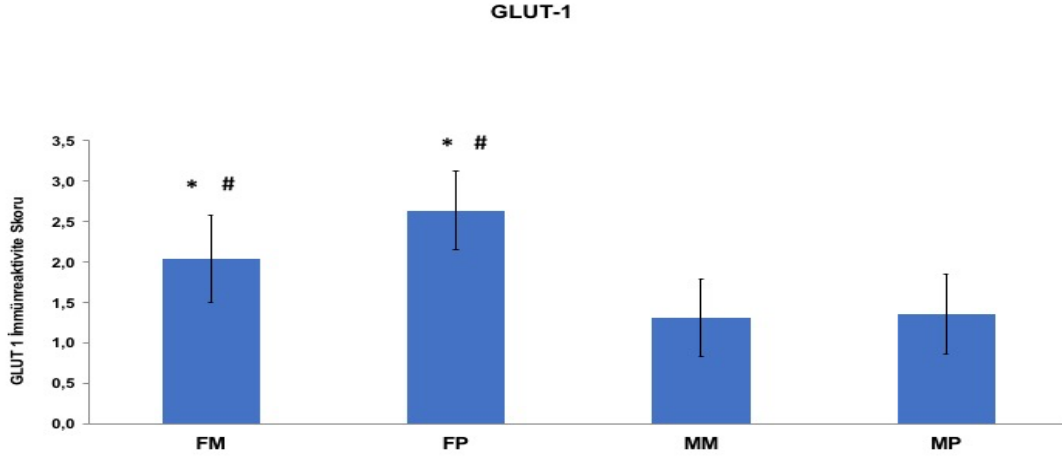
4.3.1. GLUT 1 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde ve gruplar arasında GLUT 1 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi.

Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $2,0 \pm 0,5$, Fetal Periferik (FP) alanda $2,6 \pm 0,4$, Maternal Merkez (MM) alanda $1,3 \pm 0,5$, Maternal Periferik (MP) alanda $1,4 \pm 0,5$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 1 protein ekspresyonunun Fetal periferik (FP) alanına göre anlamlı olarak azaldığı ($p_{FM-FP}=0,001$) ancak Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarına göre ise protein ekspresyonunda anlamlı olarak artış tespit edildi ($p_{FM-MM}=0,001$, $p_{FM-MP}=0,001$). Fetal periferik (FP) alanında GLUT 1 protein ekspresyonunun Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarına göre anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p_{FP-MM}=0,001$, $p_{FP-MP}=0,001$). Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 1 protein ekspresyonu her iki alan arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p_{MM-MP}=0,79$) (Şekil 31,32).

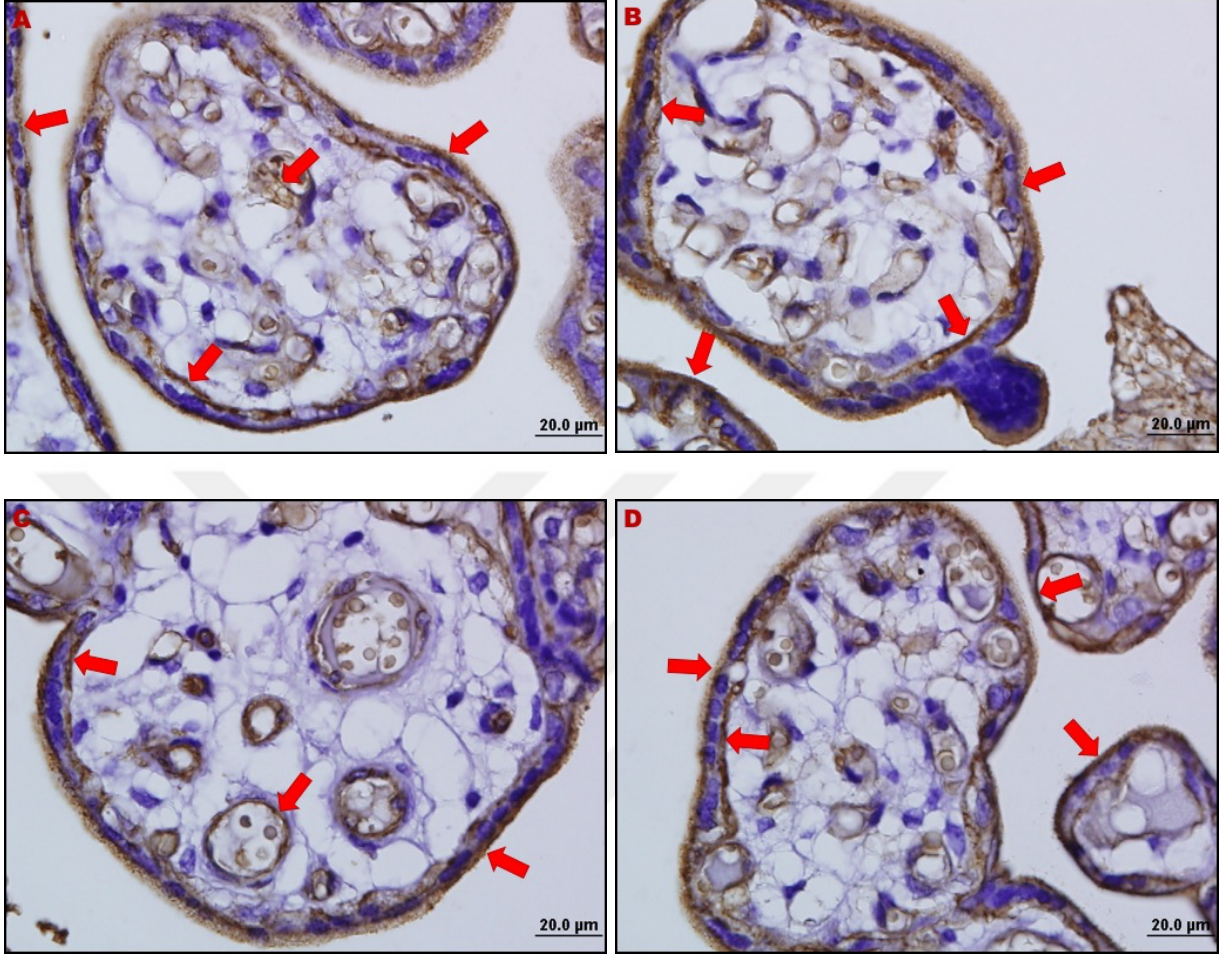


Şekil 31: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde şiddetli GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM ile endotelde (**kırmızı ok**) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

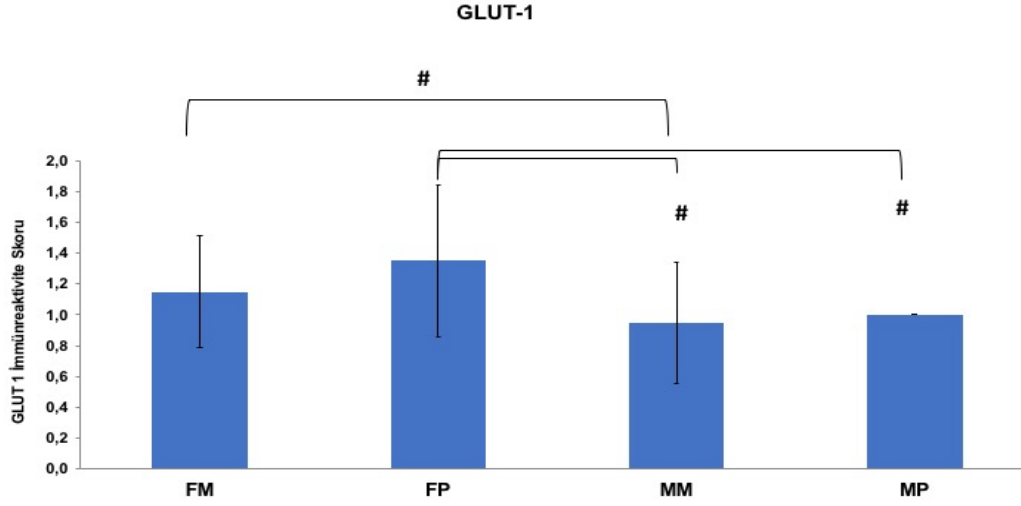


Şekil 32: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 1 immünreaktivite skorlaması: * sahip alan diğer gruplar arasında $p < 0.001$, #: FM ile FP arasında $p < 0,001$ anlamlılığı göstermektedir.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,2 \pm 0,36$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,4 \pm 0,49$, Maternal Merkez (MM) alanda $1,00 \pm 0,39$, Maternal Periferik (MP) alanda $1,00 \pm 0,01$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 1 protein ekspresyonunun Maternal Merkez (MM) alanına göre anlamlı olarak artışı tespit edildi ($p_{FM-MM} = 0,001$). Ancak Fetal periferik (FP) ve Maternal periferik (MP) alanları ile karşılaştırıldığında GLUT 1 protein ekspresyonunun alanlar arasında anlamlı bir farklılığı gözlenmedi ($p_{FM-FP} = 0,16$, $p_{FM-MP} = 0,83$). Fetal periferik (FP) alanında GLUT 1 protein ekspresyonunun Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarına göre anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p_{FP-MM} = 0,017$, $p_{FP-MP} = 0,005$). Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarında GLUT 1 protein ekspresyonunun her iki alan arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p_{MM-MP} = 0,58$) (Şekil 33, 34).

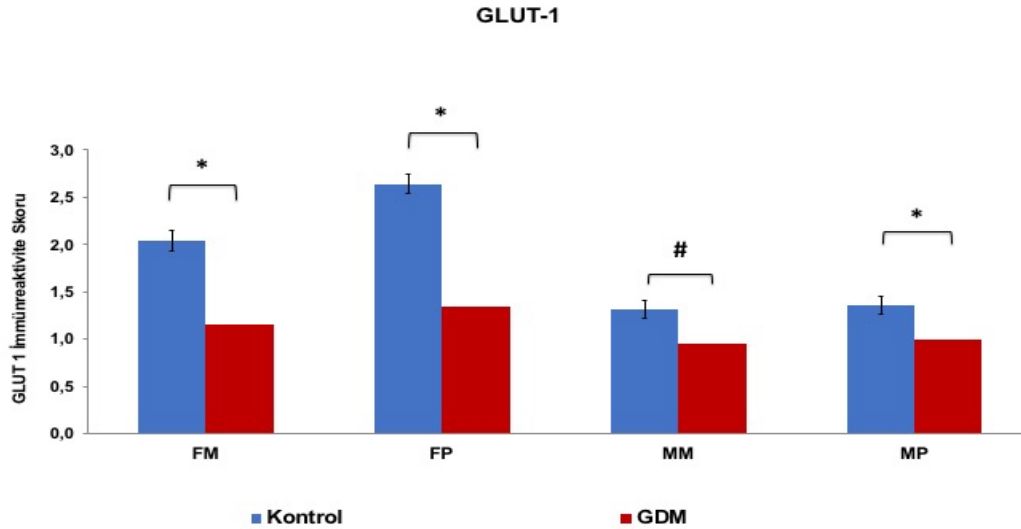


Şekil 33: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde orta GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM ile endotel hücreleri (**kırmızı ok**) (**A: FM, B: FP, C: MM, D:MP**) (x100)



Şekil 34: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT1 immünreaktivite skorlaması; #, $p < 0,005$ göstermektedir.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında GLUT 1 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 35).



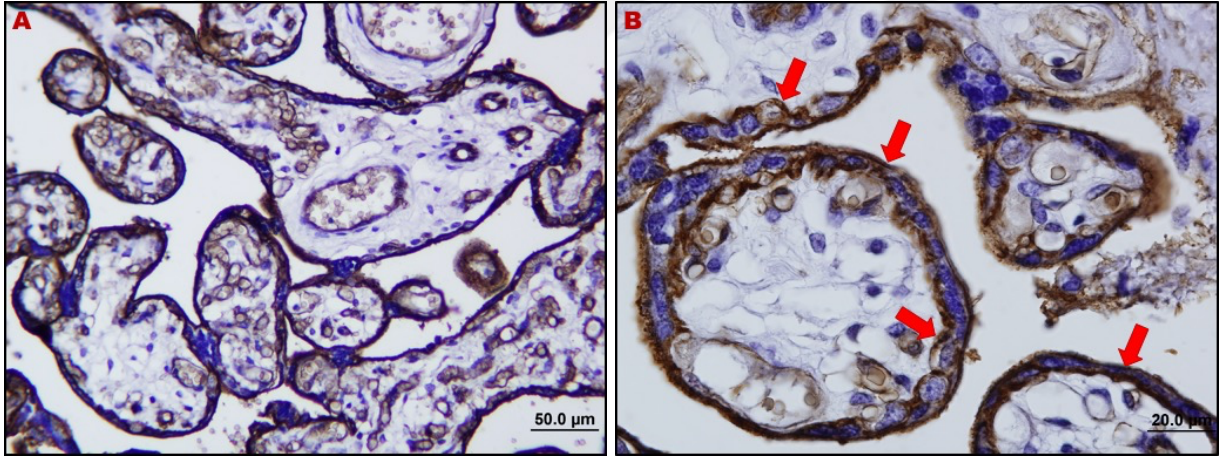
Şekil 35: Kontrol ve GDM grubu arasında alansal (FM, FP, MM, MP) GLUT1 immünreaktivite karşılaştırması; *: $p < 0,001$, #: $p < 0,005$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta fetal merkezi alan ait kesitlerde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 1 ortalamaları; kontrol grubunda $2,0 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $1,2 \pm 0,36$ olarak bulundu.

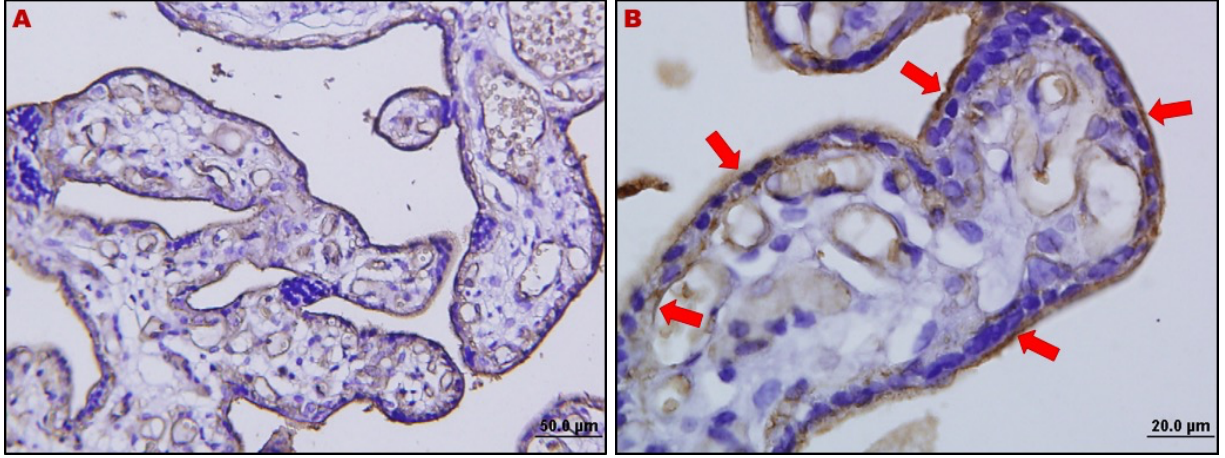
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez** alanda GLUT 1 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 1 protein ekspresyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 35).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller, koryonik villus vasküler endotelial hücreler, sinsityotrofoblast epitel hücreleri, sinsityal düğümler GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 36).



Şekil 36: Kontrol grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde orta şiddetli GLUT 1 aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100).

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 37).



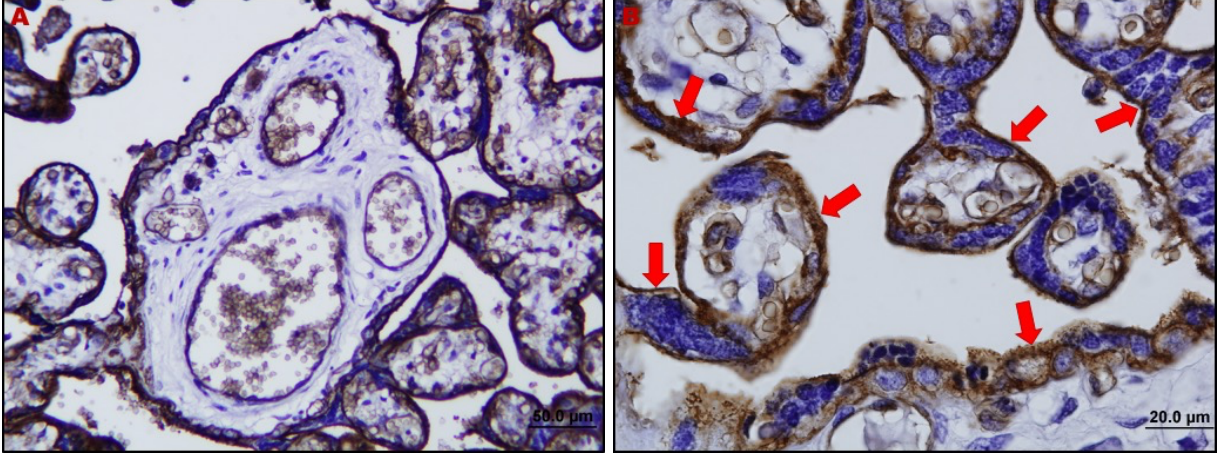
Şekil 37: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 1 ortalamaları; kontrol grubunda $2,6 \pm 0,4$, GDM grubunda ise $1,4 \pm 0,49$ olarak bulundu.

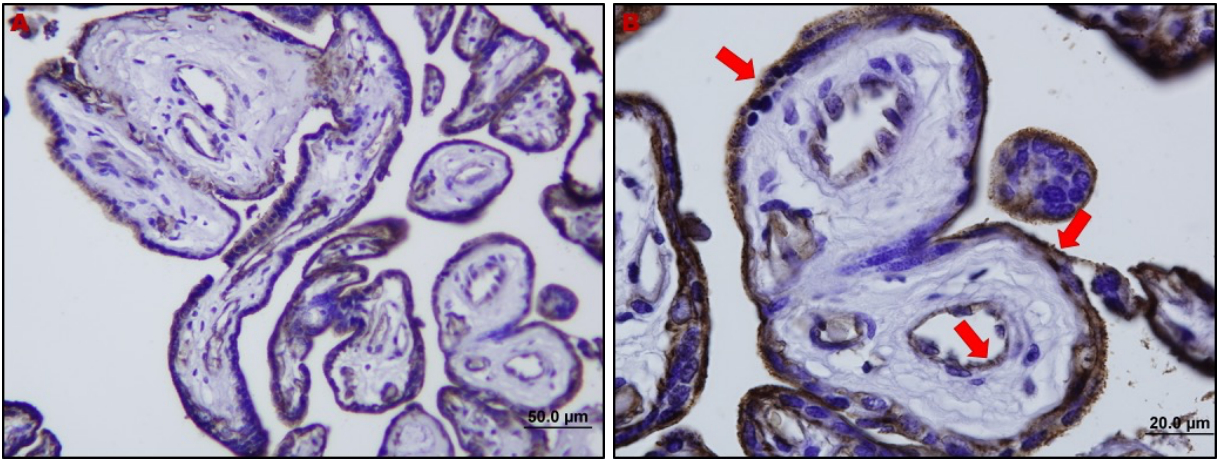
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda GLUT 1 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 1 protein ekspresyonu Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 35).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 38).



Şekil 38: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, eritrosit hücreleri, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 39).



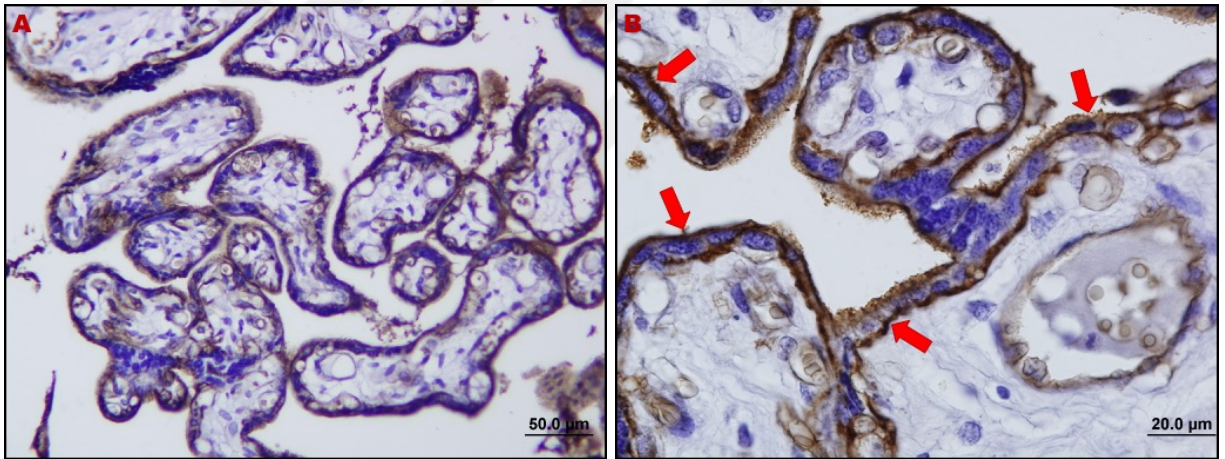
Şekil 39: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, vasküler endotelyal hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 1 ortalamaları; kontrol grubunda $1,3 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $1,00 \pm 0,39$ olarak bulundu.

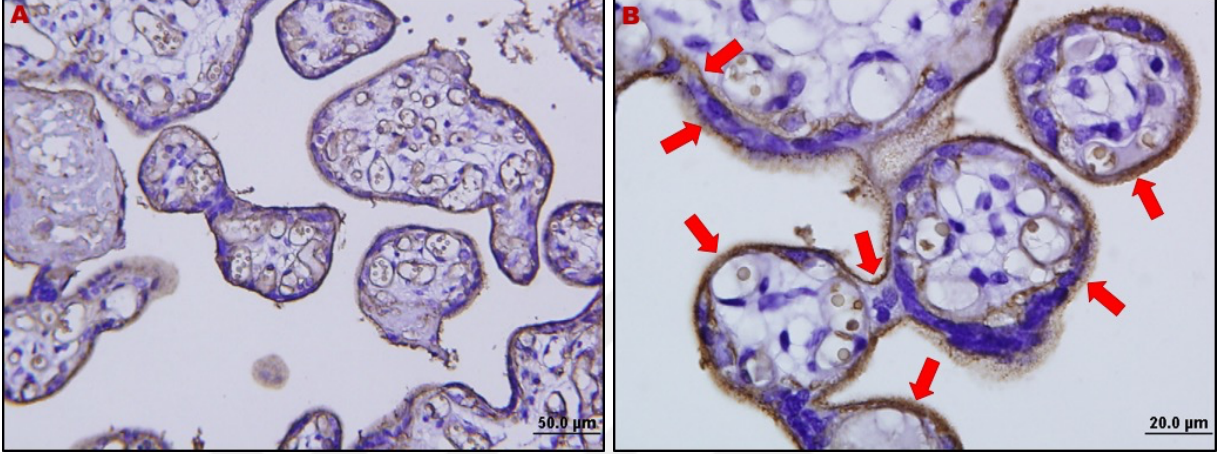
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda GLUT 1 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 1 protein ekspresyonu Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,007$) (Şekil 35).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta şiddette GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu tespit edildi (Şekil 40).



Şekil 40: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde orta GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, vasküler endotelial hücreler, sinsityal düğümler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 41).



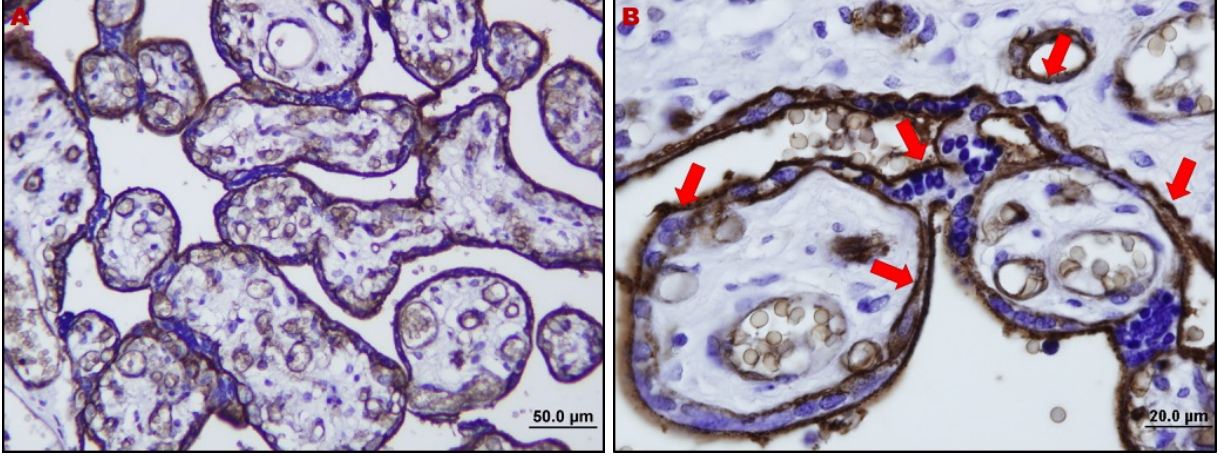
Şekil 41: GDM grubu olgularına ait plasenta Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları: MVM ve BM, vasküler endotelyal hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde GLUT 1 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 1 ortalamaları; kontrol grubunda $1,4 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $1,0 \pm 0,01$ olarak bulundu.

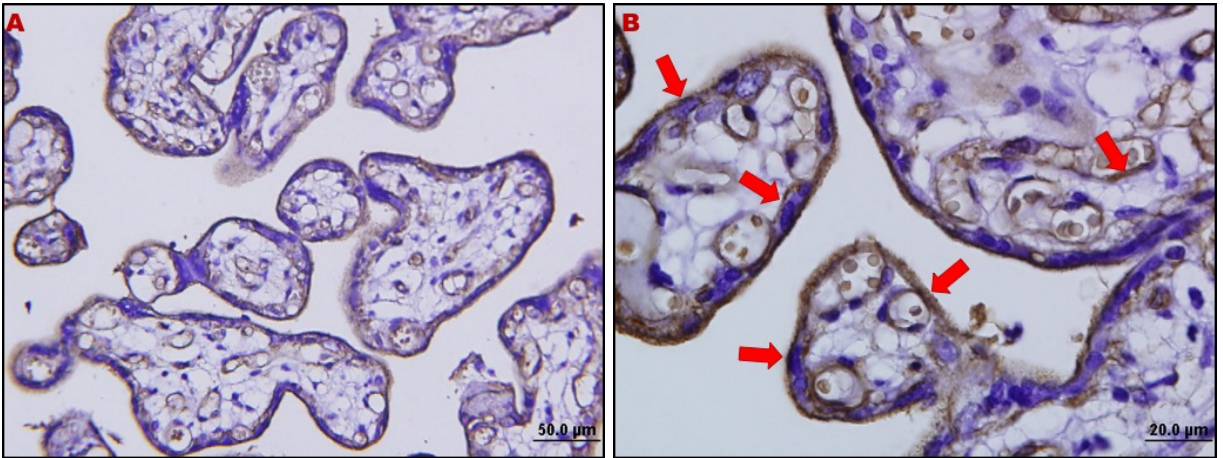
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda GLUT 1 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 1 protein ekspresyonu Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 35).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta şiddette GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu tespit edildi (Şekil 42).



Şekil 42: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde orta GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ile BM, eritrosit hücreleri, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda yer yer hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 43).

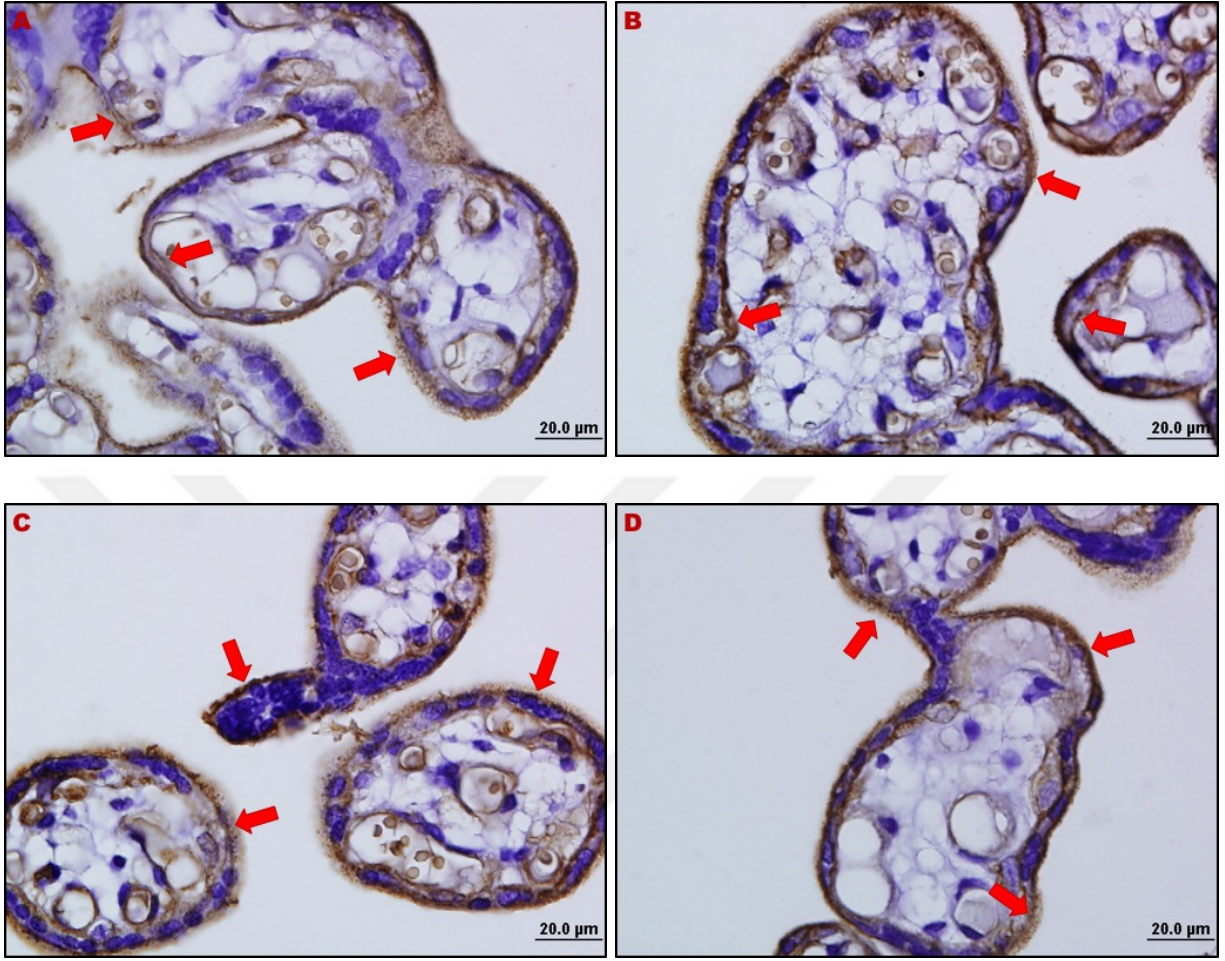


Şekil 43: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde yer yer hafif GLUT 1 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranı MVM ve BM, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

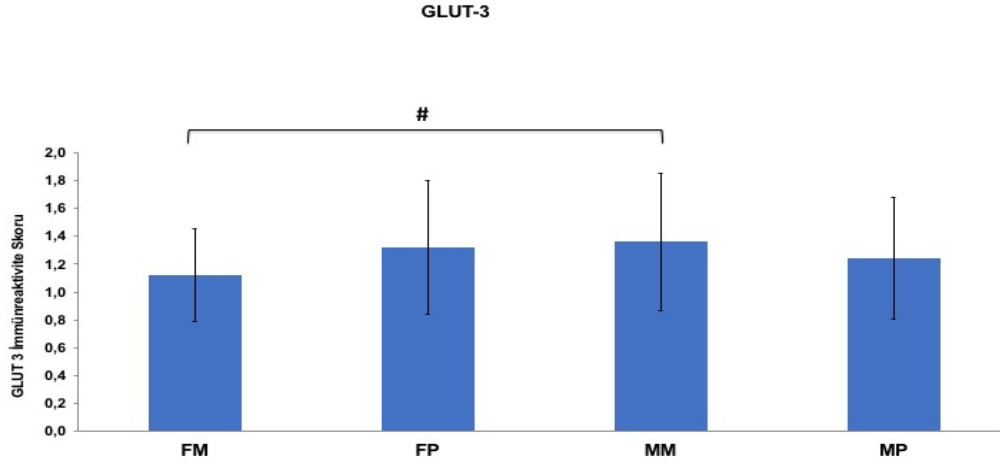
4.3.2. GLUT 3 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar içersinde ve gruplar arasında GLUT 3 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi.

Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,1 \pm 0,33$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,3 \pm 0,48$, Maternal Merkez (MM) alanda $1,4 \pm 0,49$, Maternal Periferik (MP) alanda $1,2 \pm 0,44$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 3 protein ekspresyonunun Maternal Merkezi (MM) alanına göre anlamlı olarak azalış tespit edildi ($p_{FM-MM}=0,001$). Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 3 protein ekspresyonunun Fetal periferik ve Maternal periferik alanları ile karşılaştırıldığında alanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p_{FM-FP}=0,057$, $p_{FM-MP}=0,083$). Fetal periferik alanda GLUT 3 protein ekspresyonunun Maternal Merkezi (MM) ve Maternal periferik alanlarına göre anlamlı bir farklılığı gözlenmedi ($p_{FP-MM}=0,57$, $p_{FP-MP}=0,33$). Maternal Merkezi (MM) ve Maternal periferik (MP) alanlarda GLUT 3 protein ekspresyonu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{MM-MP}=0,083$) (Şekil 44, 45).

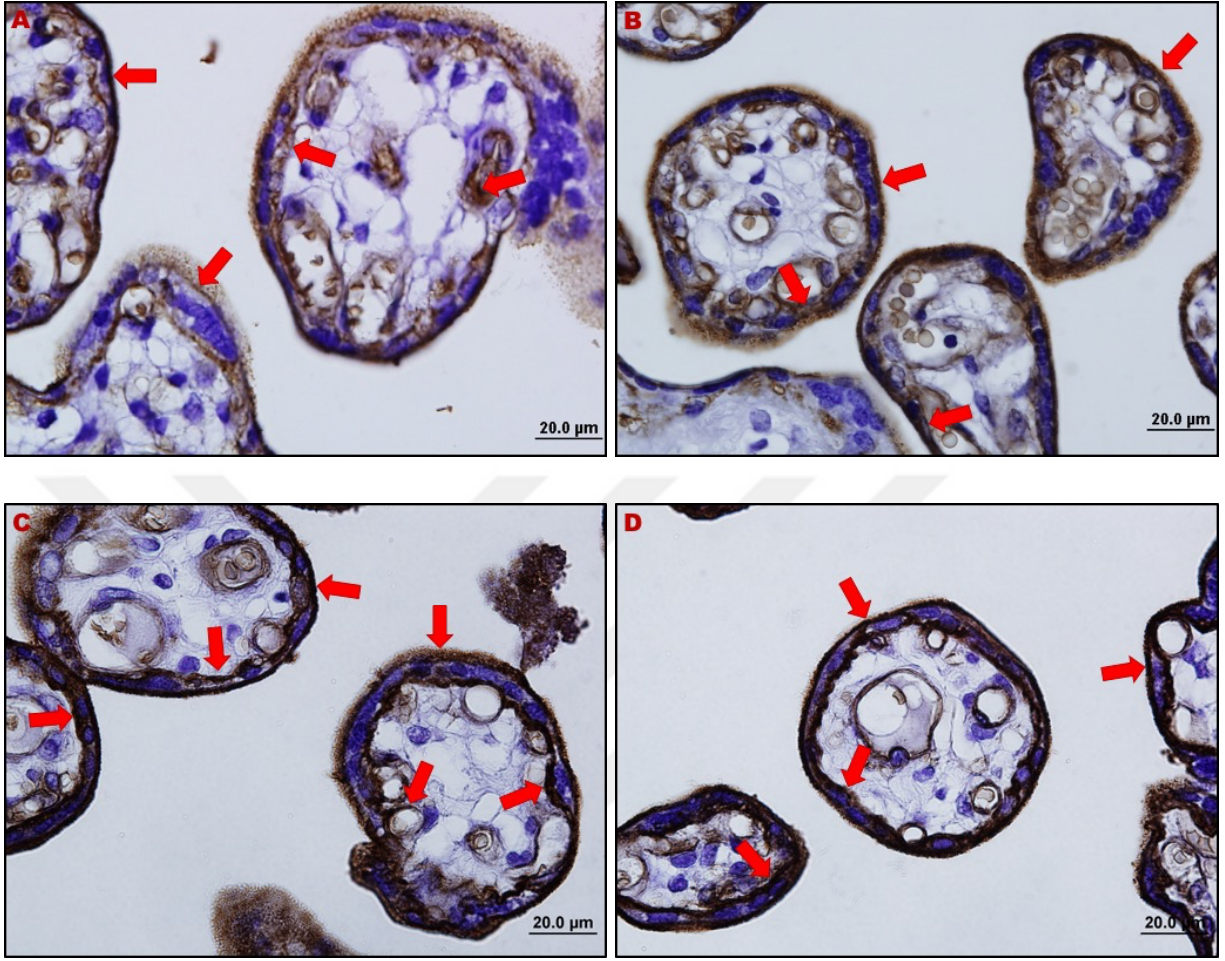


Şekil 44: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde orta GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM ve sitozolünde ve vasküler endotelial hücreler, eritrosit hücreler (**Kırmızı ok**) (**A: FM, B: FP, C: MM, D:MP**) (**x100**)



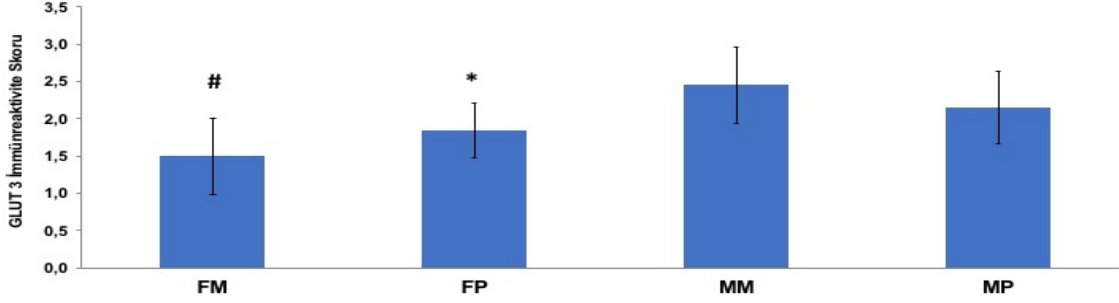
Şekil 45: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 3 immüreaktivite skorlaması; #: $p < 0,005$.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,5 \pm 0,51$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,9 \pm 0,37$, Maternal Merkezi (MM) alanda $2,5 \pm 0,51$, Maternal Periferik (MP) alanda $2,2 \pm 0,49$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 3 protein ekspresyonunun Fetal Periferik (FP) alan, Maternal Merkezi (MM) alan ve Maternal Periferik alanlara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FM-FP}=0,15$, $p_{FM-MM}=0,001$, $p_{FM-MP}=0,001$). Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 3 protein ekspresyonunun Maternal Merkezi (MM) alan ve Maternal Periferik alanlara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FP-MM}=0,001$, $p_{FP-MP}=0,030$). Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarda GLUT 3 protein ekspresyonu alanalar arasında karşılaştırıldığında herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{MM-MP}=0,055$) (Şekil 46, 47).



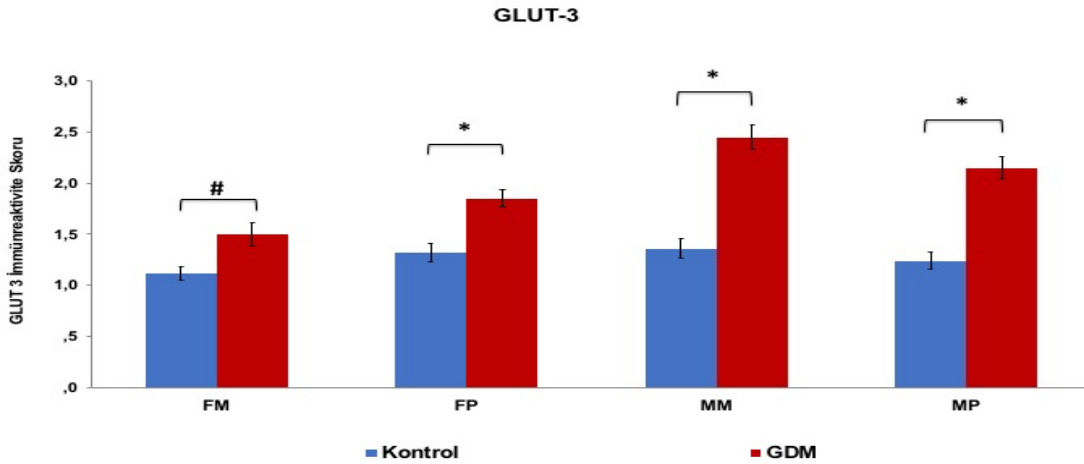
Şekil 46: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM ile sitozolünde, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A: FM, B: FP, C: MM, D:MP**) (x100)

GLUT-3



Şekil 47: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 3 immünreaktivite skorlaması; #: FM grubunun FP, MM ve MP göre $p < 0,005$. *: MM ve MP göre $p < 0,001$.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında GLUT 3 immünreaktivite skora yapılarak istatistiksel olarak semikantitatif değerlendirildi (Şekil 48).



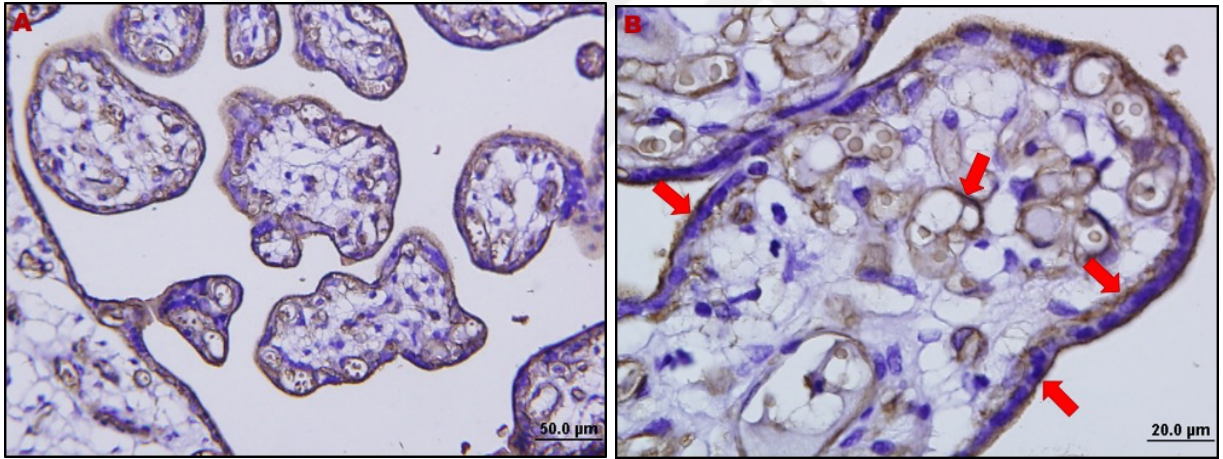
Şekil 48: Kontrol ve GDM grubu arasında alansal (FM, FP, MM, MP) GLUT1 immünreaktivite karşılaştırması; *: $p < 0,001$, #: $p < 0,05$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta fetal merkez alan ait kesitlerde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 3 ortalamaları; kontrol grubunda $1,12 \pm 0,33$, GDM grubunda ise $1,5 \pm 0,51$ olarak bulundu.

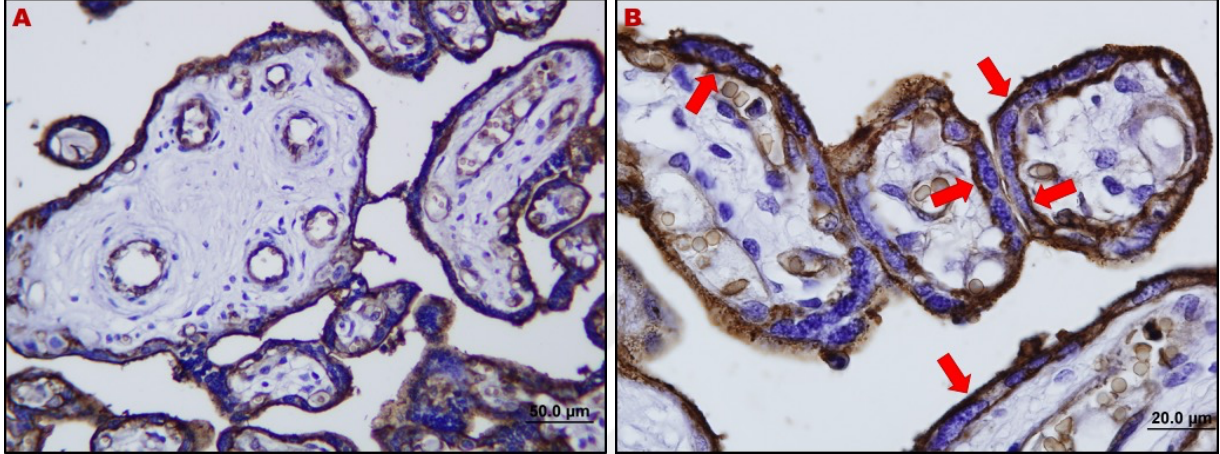
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda GLUT 3 protein ekspresyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 3 protein ekspresyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,007$) (Şekil 48).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 49).



Şekil 49: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan doku kesitlerinde hafif GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM göre BM'de, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler, sinsityal düğümler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 50).



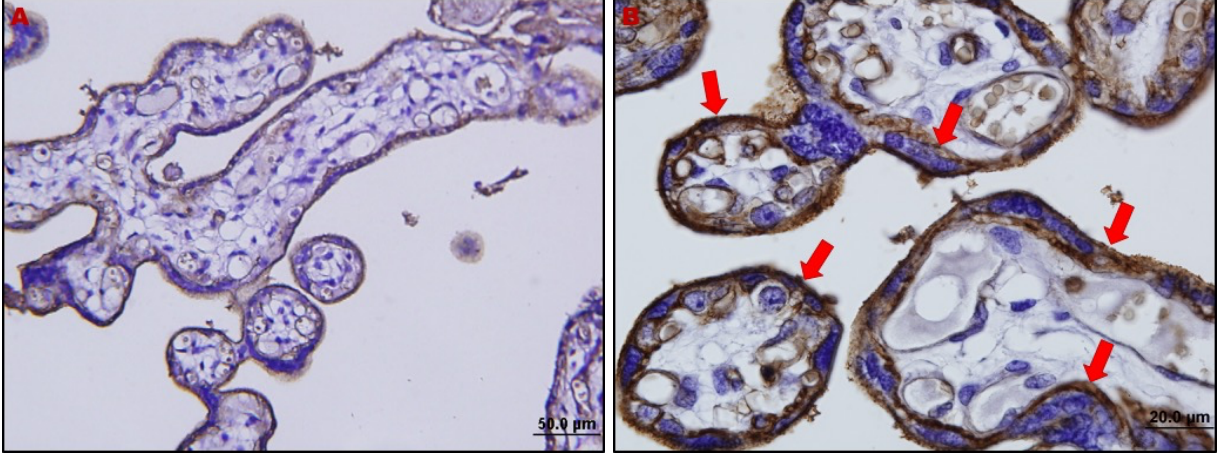
Şekil 50: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, eritrosit hücreler, endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 3 ortalamaları; kontrol grubunda $1,32 \pm 0,48$ GDM grubunda ise $1,85 \pm 0,37$ olarak bulundu.

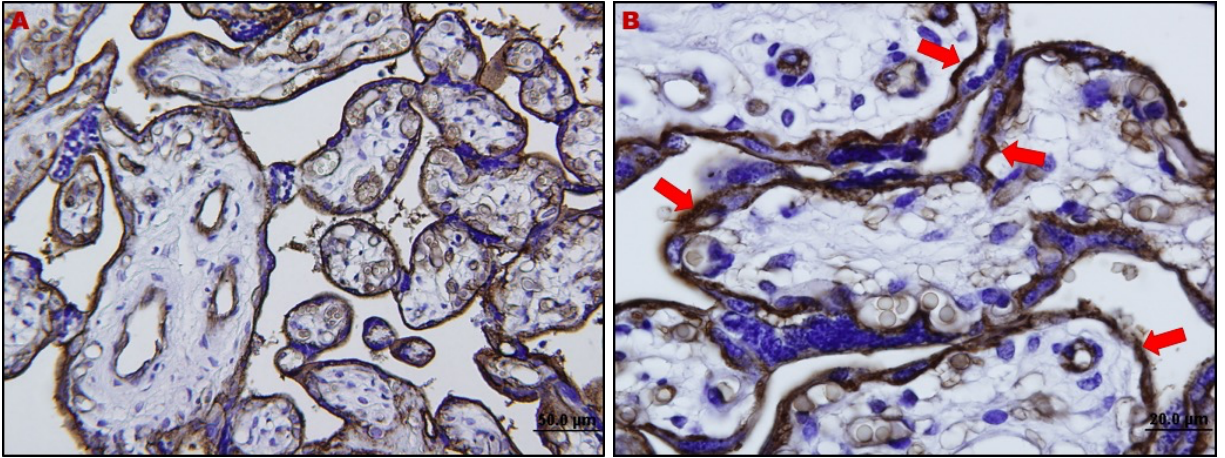
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda GLUT 3 protein ekspresyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 3 protein ekspresyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 48).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 51).



Şekil 51: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde orta GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM, sitozolünde, eritrosit hücreleri ve endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu tespit edildi (Şekil 52).



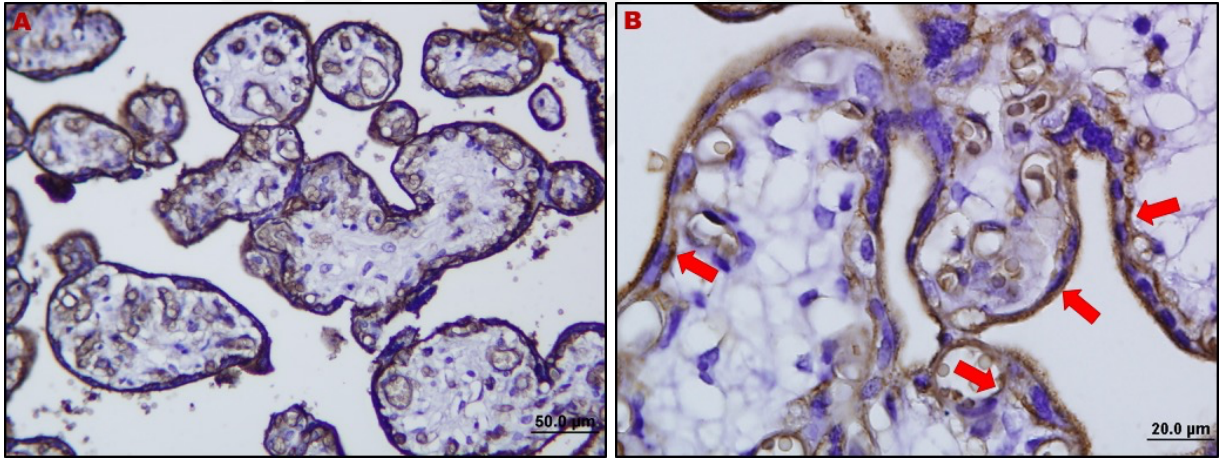
Şekil 52: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM, sitozolünde, eritrosit hücreleri, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 3 ortalamaları; kontrol grubunda $1,36 \pm 0,49$ GDM grubunda ise $2,45 \pm 0,51$ olarak bulundu.

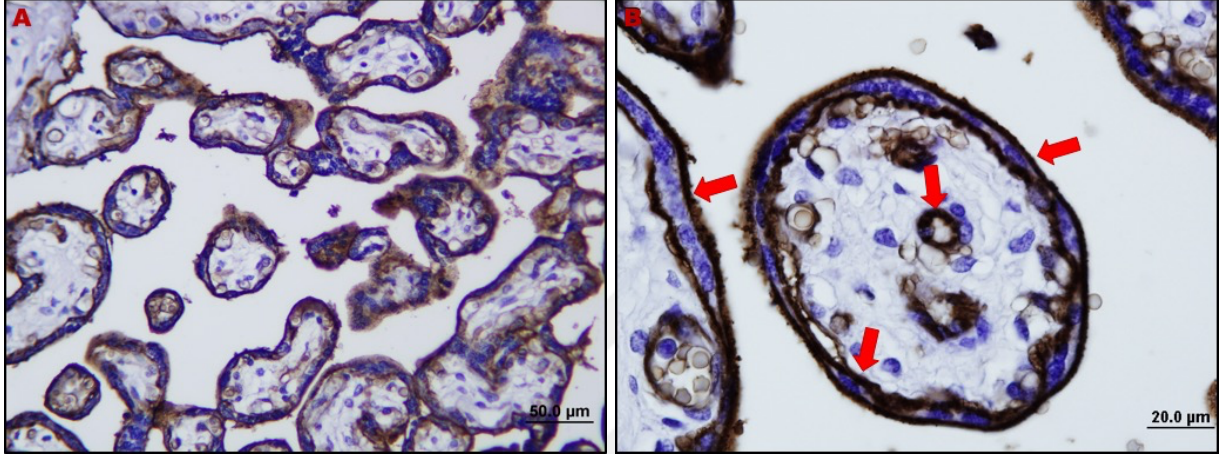
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda GLUT 3 protein ekspresyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 3 protein ekspresyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 48).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar, sinsityal düğümler ve sinsityotrofoblast sitozolünde hafif GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 53).



Şekil 53: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM ve sitozolünde, sinsityal düğümler, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityotrofoblast apikal ve bazal kısmında şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 54).



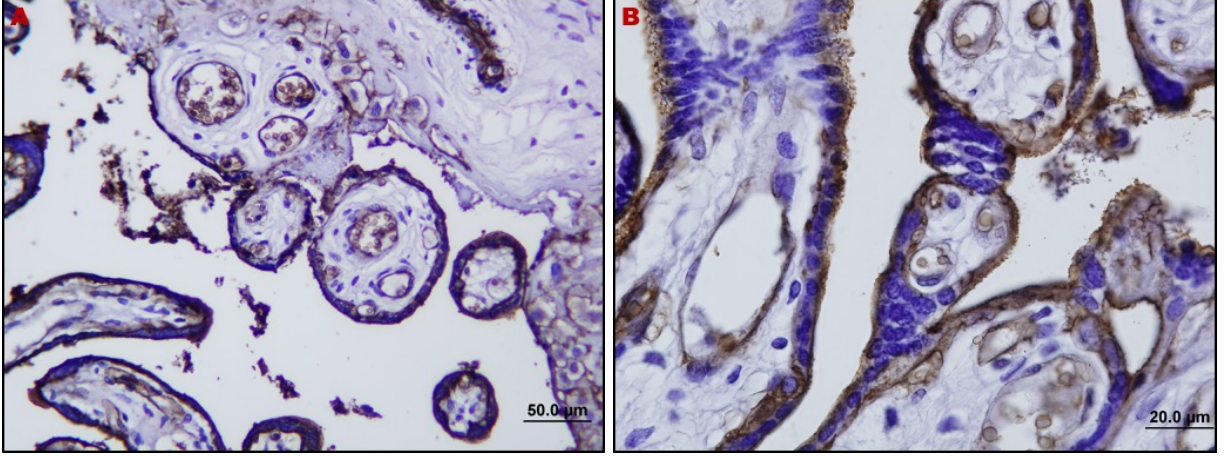
Şekil 54: GDM grubu olgularına ait plasenta Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM ile sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde GLUT 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 3 ortalamaları; kontrol grubunda $1,24 \pm 0,44$, GDM grubunda ise $2,15 \pm 0,49$ olarak bulundu.

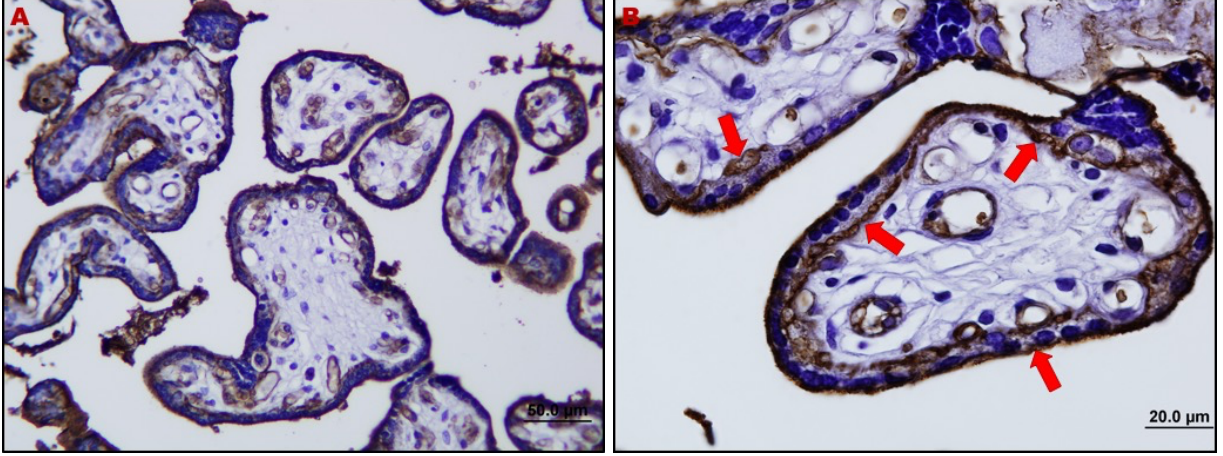
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda GLUT 3 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda protein ekspresyonun GLUT 3 protein ekspresyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 48).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlar, endotel ve eritrosit ve sinsityotrofoblast MVM ve BM kısmında hafif GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 55).



Şekil 55: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde hafif GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranları MVM ve BM, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlar, endotel ve eritrosit ve sinsityotrofoblast MVM ve BM alan ve sitozolünde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 56).



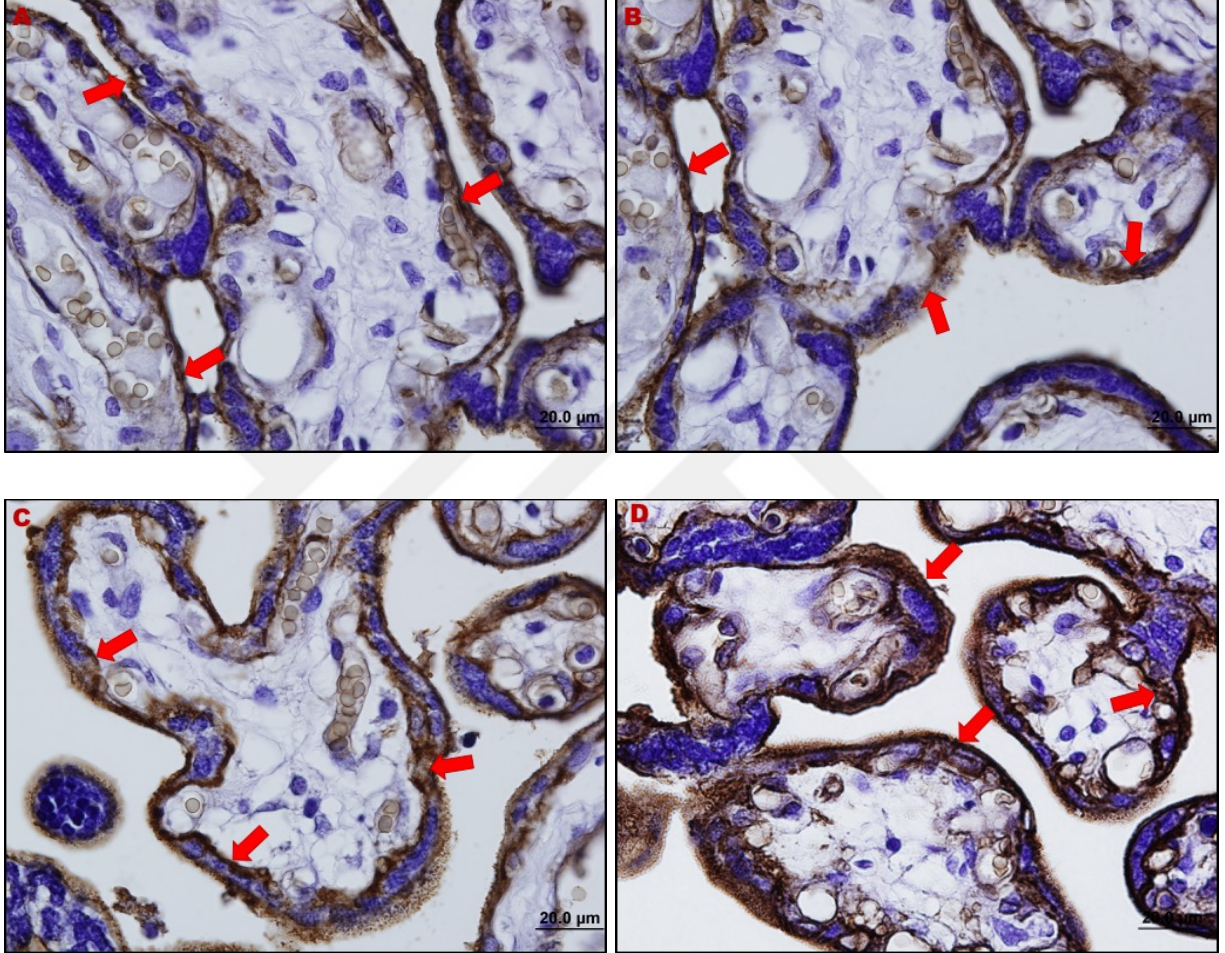
Şekil 56: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının MVM ve BM ile sitozolünde, sinsityal düğümler, eritrosit hücreleri ve endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

4.3.4. GLUT 4 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

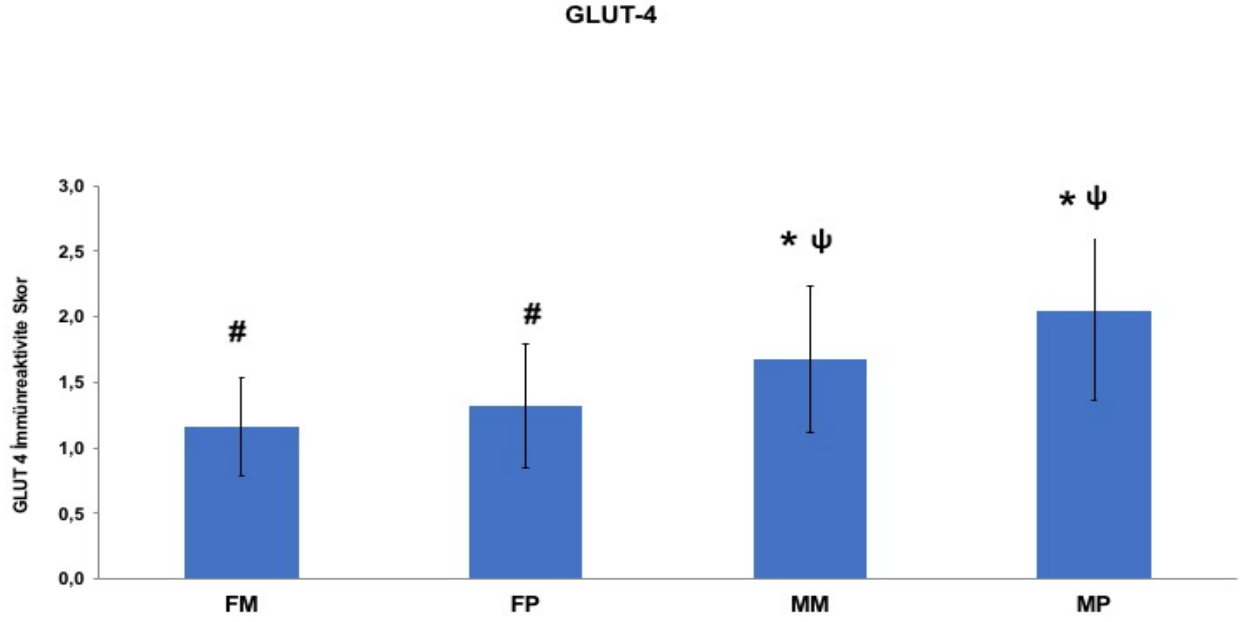
Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar içerisinde ve gruplar arasında GLUT 4 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi.

Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde GLUT 4 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,2 \pm 0,37$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,3 \pm 0,48$, Maternal Merkezi (MM) alanda $1,7 \pm 0,56$, Maternal Periferik (MP) alanda $2,0 \pm 0,68$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 4 protein ekspresyonunun Fetal Periferik (FP) alan, Maternal Merkezi (MM) alan ve Maternal Periferik alanlara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FM-FP}=0,43$, $p_{FM-MM}=0,001$, $p_{FM-MP}=0,001$). Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 4 protein ekspresyonunun Maternal Merkezi (MM) alan ve Maternal Periferik alanlara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FP-MM}=0,001$, $p_{FP-MP}=0,001$). Maternal Periferik alanda GLUT 4 protein

ekspresyonun Maternal Merkezi (MM) alana göre anlamlı olarak artığı gözlemlendi ($p_{MP-MM}=0,004$) (Şekil 57, 58).

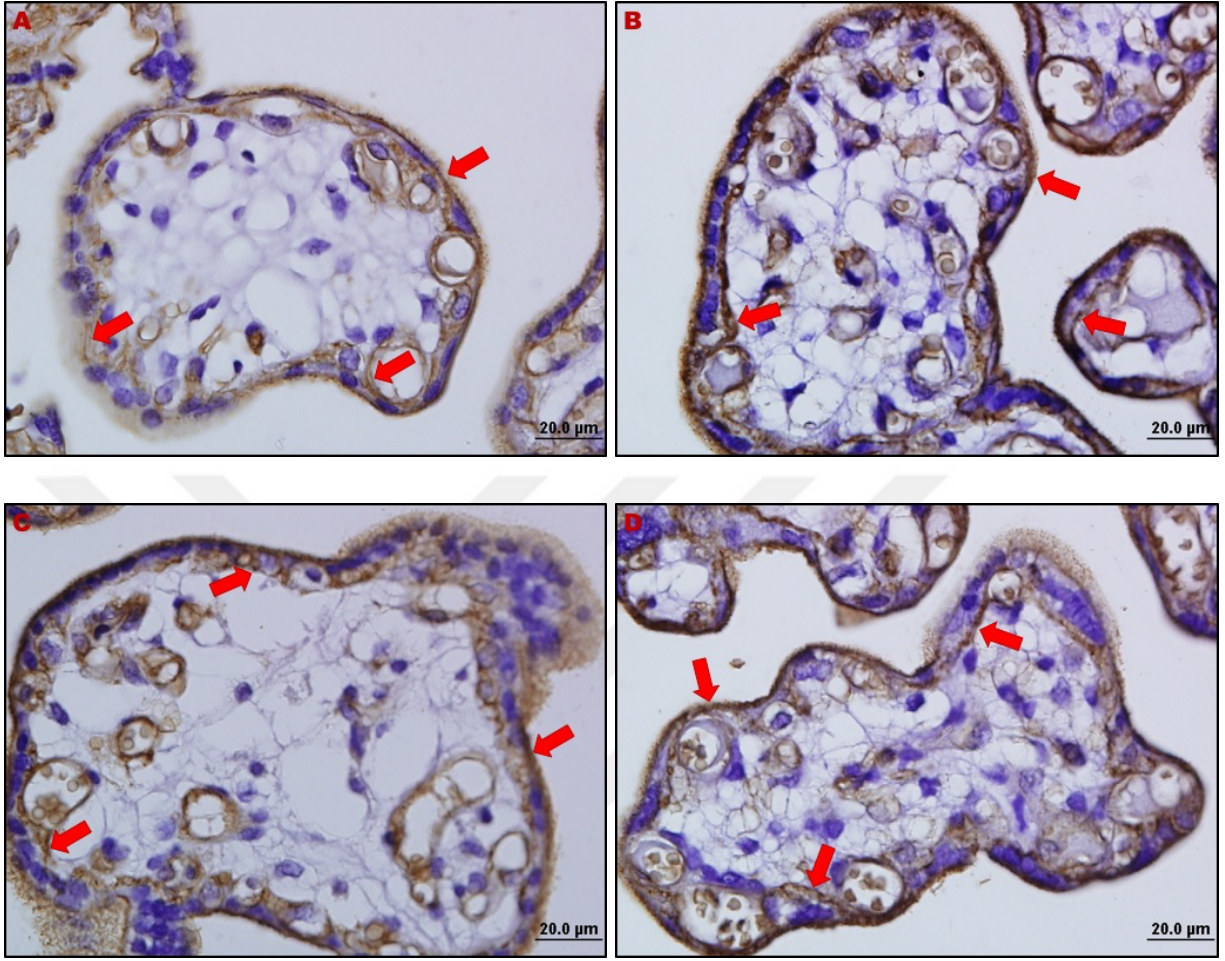


Şekil 57: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde şiddetli GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının sitozolünde ve vasküler endotelyal hücreler (Kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

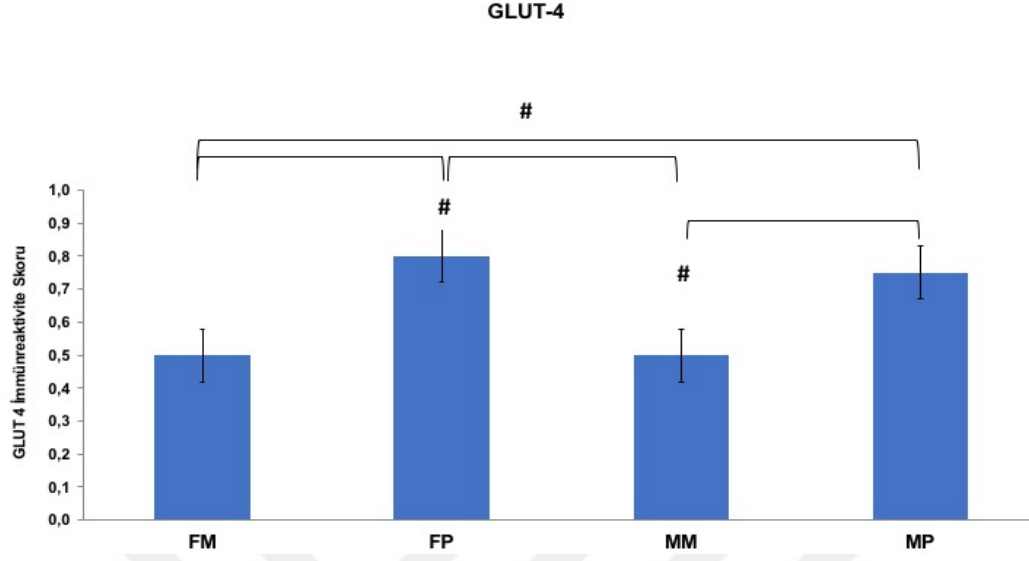


Şekil 58: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 4 immünreaktivite skorlaması: * sahip alan diğer alanlara göre $p<0.001$, #: FM ile FP arasında, ψ : MM ile MP arasında $p<0,05$ göstermektedir.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde GLUT 4 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $0,5\pm0,51$, Fetal Periferik (FP) alanda $0,8\pm0,41$, Maternal Merkez (MM) alanda $0,5\pm0,51$, Maternal Periferik (MP) alanda $0,8\pm0,44$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 4 protein ekspresyonun Fetal Periferik (FP) alan ve Maternal Periferik alanlara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FM-FP}=0,3$, $p_{FM-MP}=0,021$). Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 4 protein ekspresyonun Maternal Merkez (MM) alana göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p_{FP-MM}=0,01$). Maternal Periferik (MP) alanda GLUT 4 protein ekspresyonun Maternal Merkez (MM) alan arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p_{MM-MP}=0,67$). Plasentanın merkezi alanında fetal ve maternal yüzlerinde GLUT 4 ekspresyonunda da istatiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p_{FM-MM}=0,10$) (Şekil 59, 60).

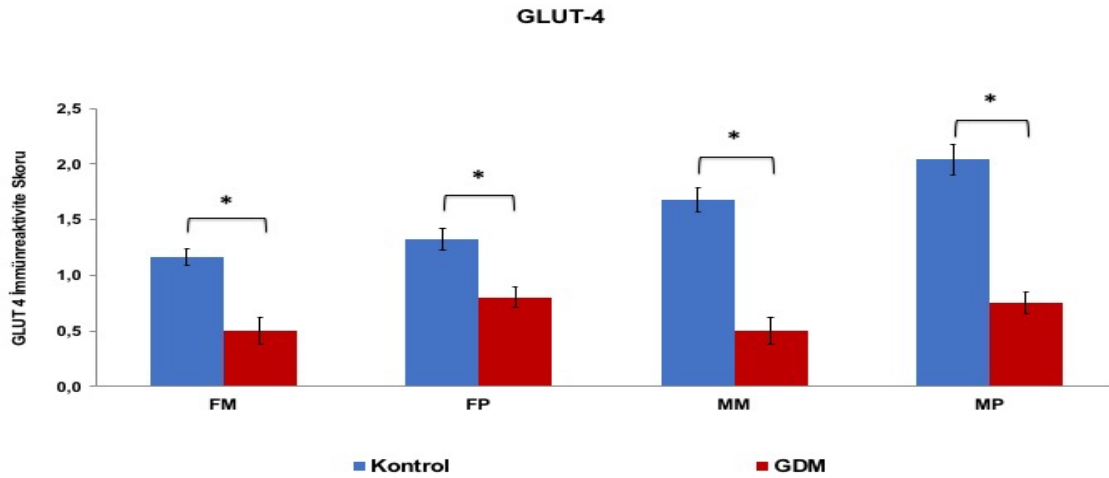


Şekil 59: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde orta GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde ve endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)



Şekil 60: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 4 immünreaktivite skorlaması, #: $p < 0,05$ göstermektedir.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında GLUT 4 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 61).



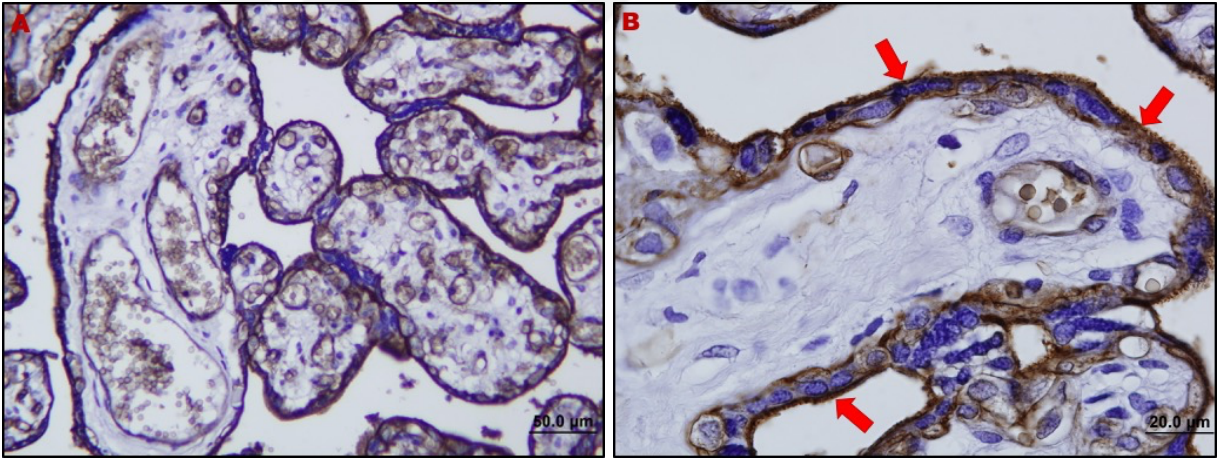
Şekil 61: Kontrol ve GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 4 immünreaktivite skorlaması: *: $p < 0.001$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan ait kesitlerde GLUT 4 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 4 ortalamaları; kontrol grubunda $1,2 \pm 0,37$, GDM grubunda ise $0,5 \pm 0,51$ olarak bulundu.

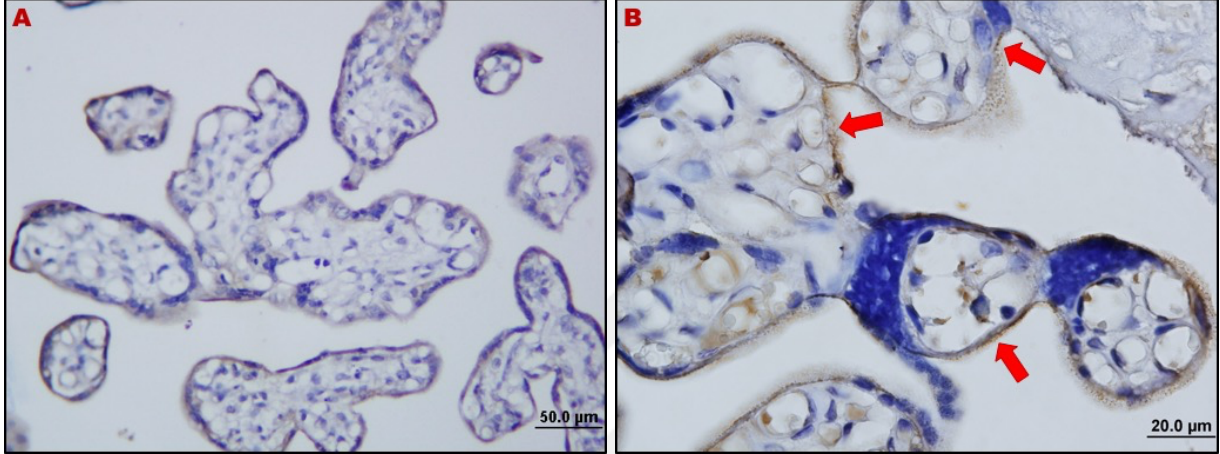
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda GLUT 4 protein ekspresyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 4 protein ekspresyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 61).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta GLUT 4 izlendi (Şekil 62).



Şekil 62: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkezi (FM)** alan doku kesitlerinde orta GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast plazma membranı ve sitozolünde, eritrosit hücreleri, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40**, **B:x100**)

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda yer yer hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu izlendi. (Şekil 63).



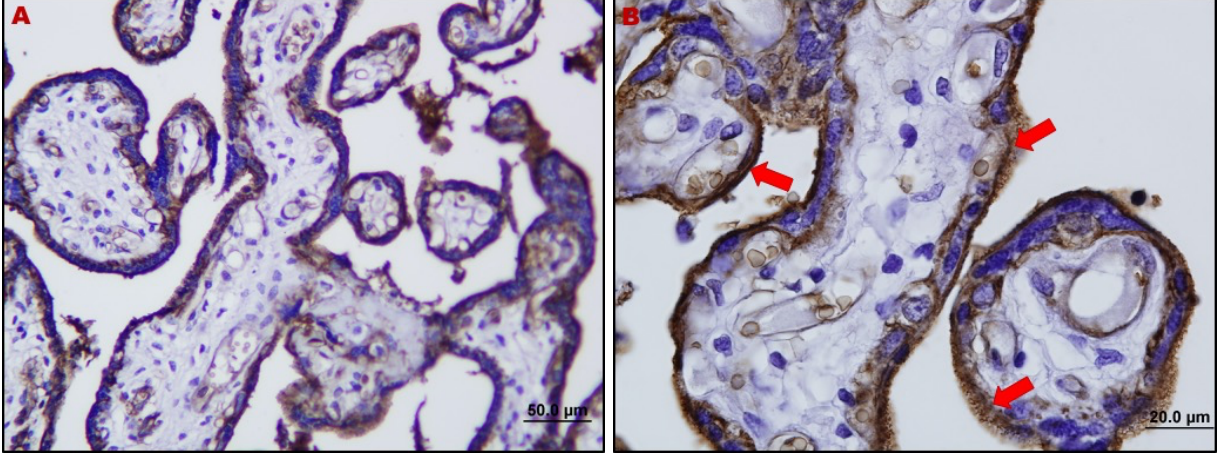
Şekil 63: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde GLUT 4 immunreaktivitesi değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT4 ortalamaları; kontrol grubunda $1,3 \pm 0,48$, GDM grubunda ise $0,8 \pm 0,41$ olarak bulundu.

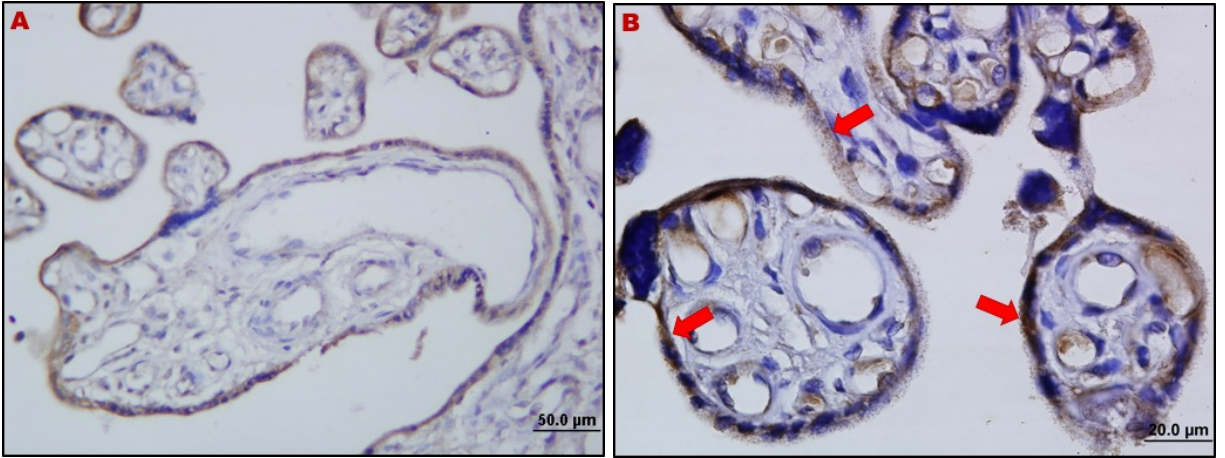
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda GLUT 4 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 4 protein ekspresyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 61).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 64).



Şekil 64: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde orta GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotelyal hücreler, sinsityal düğümler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 65).



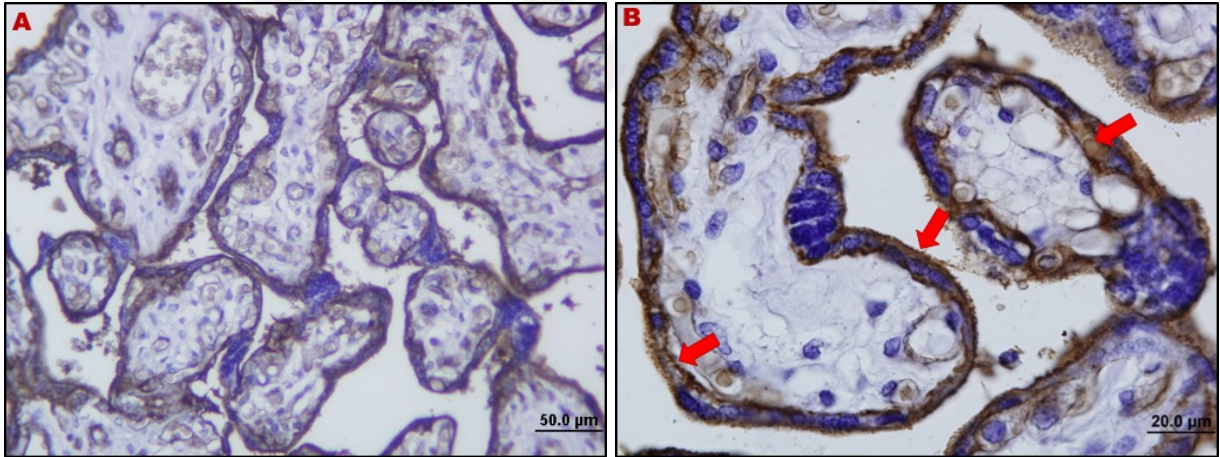
Şekil 65: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve vasküler endotelyal hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde GLUT 4 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 4 ortalamaları; kontrol grubunda $1,7 \pm 0,56$, GDM grubunda ise $0,5 \pm 0,51$ olarak bulundu.

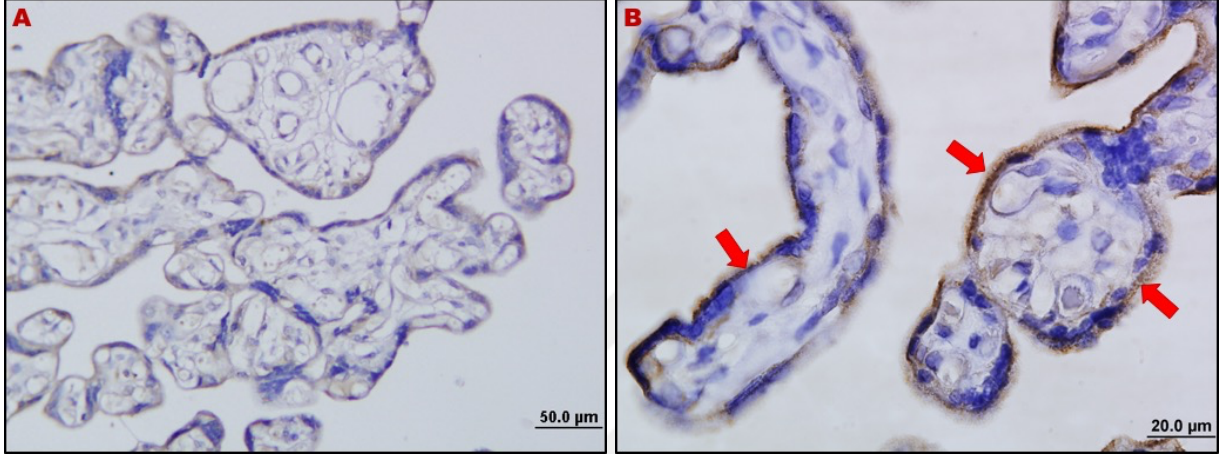
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda GLUT 4 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 4 protein ekspresyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 61).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 66).



Şekil 66: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve vasküler endotelyal hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40**, **B:x100**)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda çok hafif GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 67).



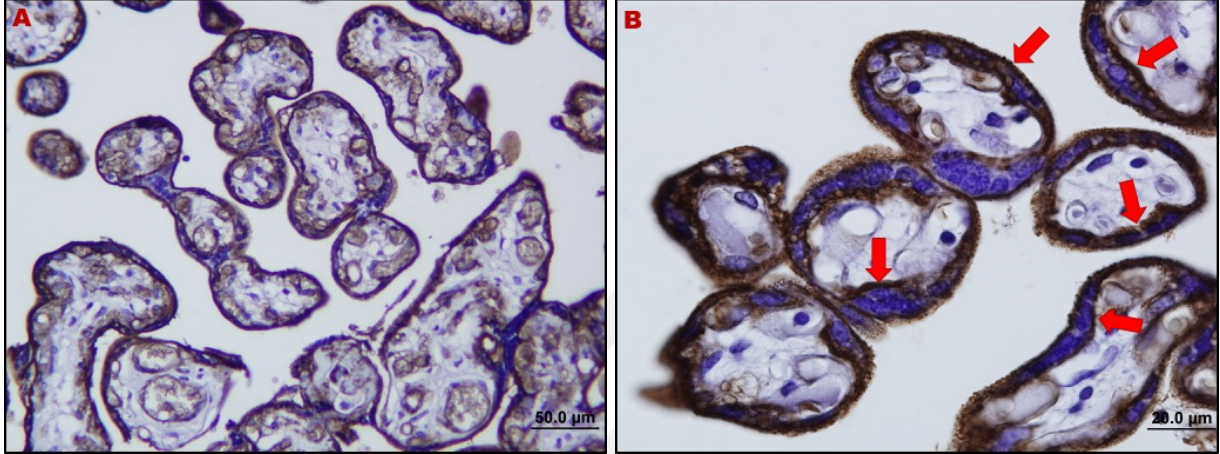
Şekil 67: GDM grubu olgularına ait plasenta Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde zayıf GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde GLUT 4 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 4 ortalamaları; kontrol grubunda $2,0 \pm 0,68$, GDM grubunda ise $0,8 \pm 0,44$ olarak bulundu.

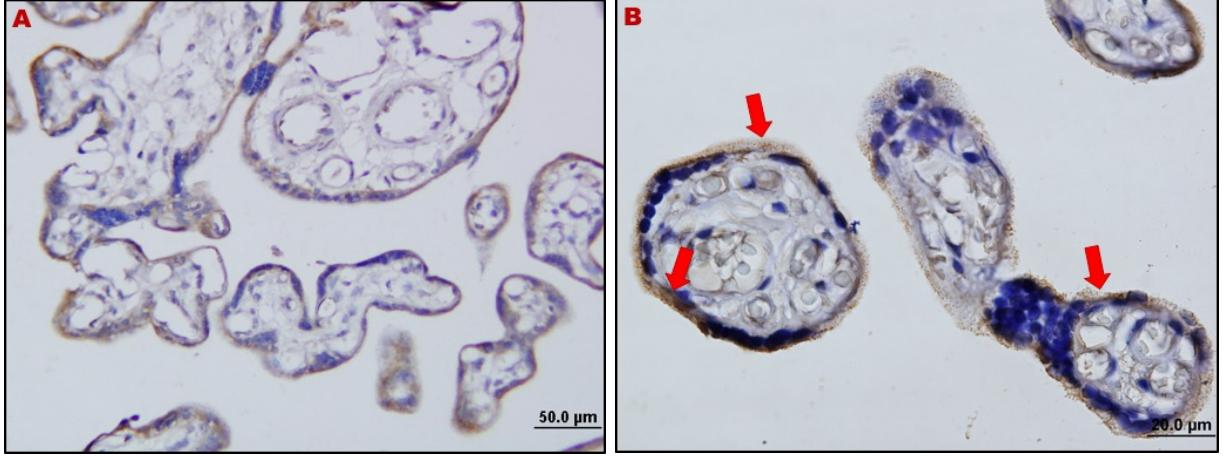
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda GLUT 4 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 4 protein ekspresyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 61).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 68).



Şekil 68: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde şiddetli GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreler, endotelial hücreler, sinsityal düğümler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100).

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlar, sinsityotrofoblast tabakasının sitozolünde, eritrosit hücreleri ve endotelde çok zayıf GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 69).



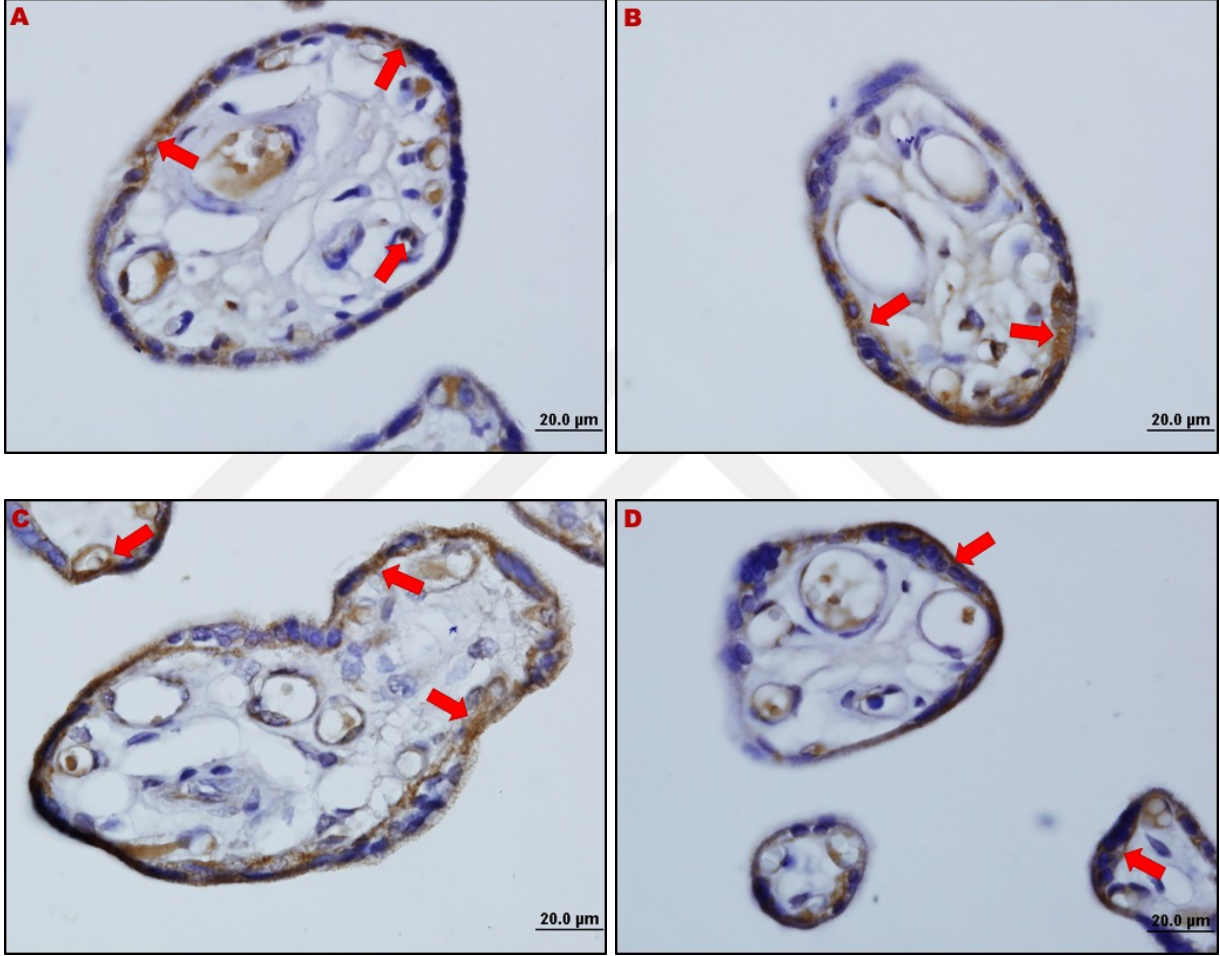
Şekil 69: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde çok zayıf GLUT 4 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının sitozolünde, eritrosit hücreler, sinsityal düğümler, endotelyal hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**).

4.3.5. GLUT 12 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar içerisinde ve gruplar arasında GLUT 12 immünreaktivite skorumla yapılarak istatistiksel olarak semikantitatif değerlendirildi.

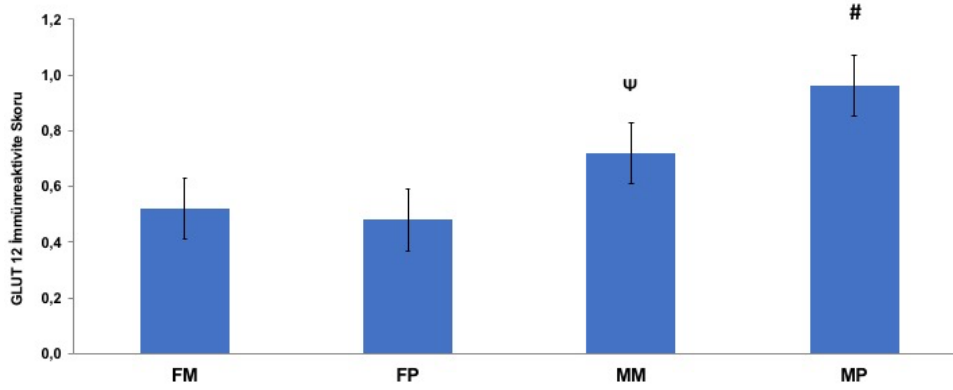
Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $0,5 \pm 0,51$, Fetal Periferik (FP) alanda $0,5 \pm 0,51$, Maternal Merkez (MM) alanda $0,7 \pm 0,46$, Maternal Periferik (MP) alanda $1,0 \pm 0,45$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 12 protein ekspresyonunun Fetal Periferik (FP) ve Maternal Merkez (MM) alanlara göre anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{FM-FP}=0,33$, $p_{FM-MM}=0,057$). Ancak Maternal Periferik alana göre GLUT 12 protein ekspresyonunda anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p_{FM-MP}=0,005$). Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 12 protein ekspresyonunun plasentanın Maternal Periferik ve Maternal Merkez alanları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak

azalma gözlemlendi ($p_{FP-MM}=0,011$, $p_{FP-MP}=0,001$). Maternal Periferik alanda GLUT 12 protein ekspresyonunun Maternal Merkez alana göre anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p_{MM-MP}=0,011$) (Şekil 70, 71).



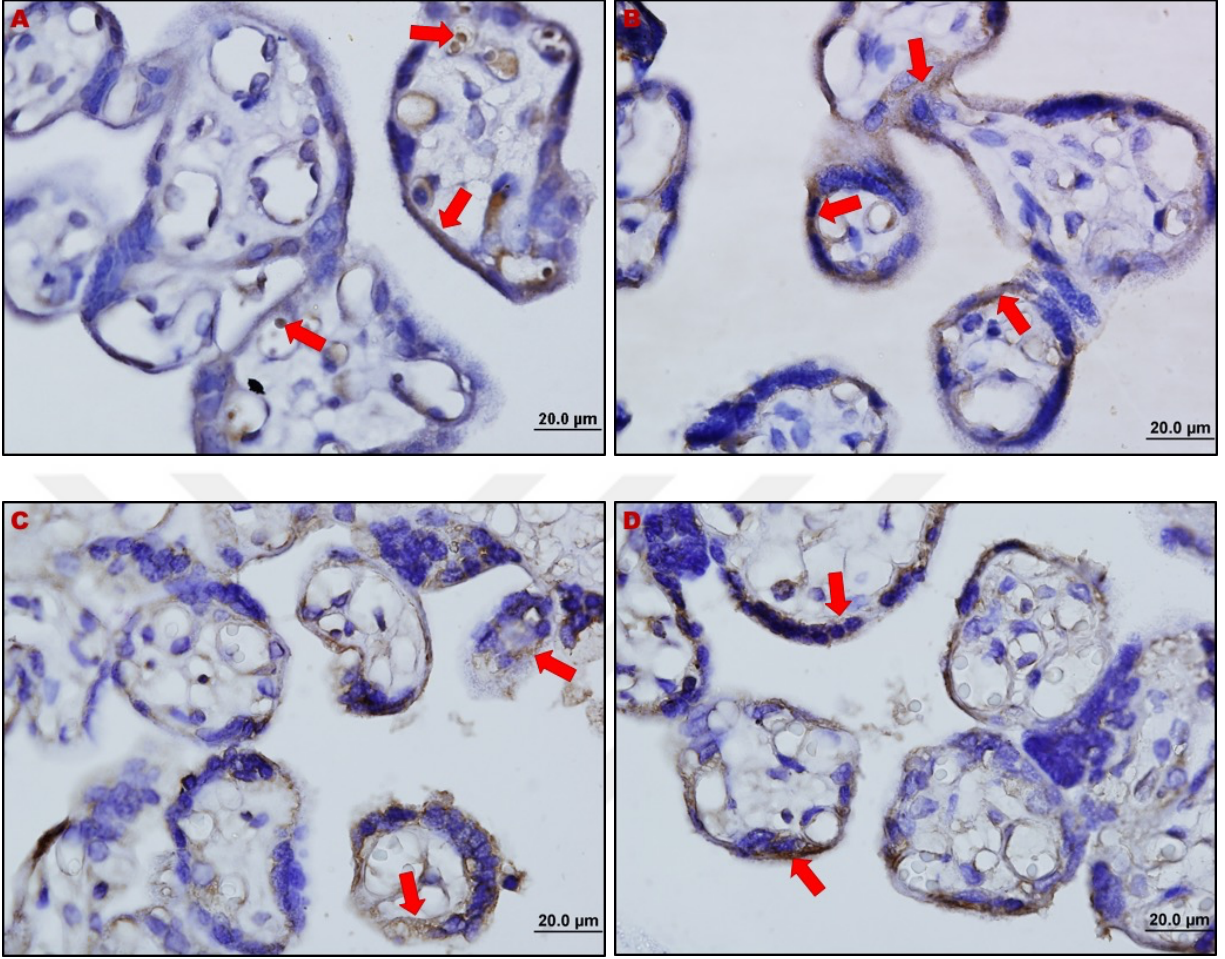
Şekil 70: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde orta GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, vasküler endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

GLUT-12

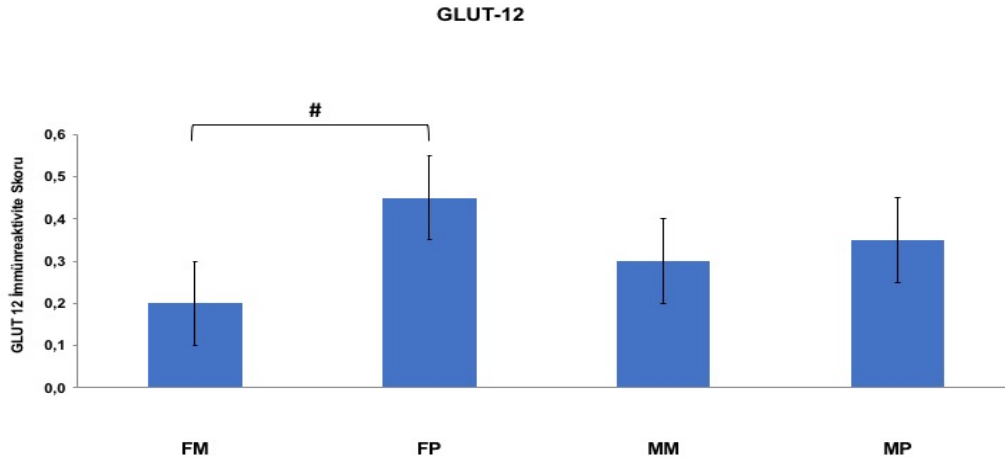


Şekil 71: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (**FM, FP, MM, MP**) GLUT 4 immünreaktivite skorlaması: **#:** FM, FP, MM göre, **ψ:** FM, FP, MM göre $p < 0,05$ göstermektedir.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $0,2 \pm 0,41$, Fetal Periferik (FP) alanda $0,5 \pm 0,51$, Maternal Merkez (MM) alanda $0,3 \pm 0,47$, Maternal Periferik (MP) alanda $0,4 \pm 0,74$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 12 protein ekspresyonunun Fetal Periferik (FP) alana göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p_{FM-FP}=0,21$). Ancak Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanları ile karşılaştırıldığında GLUT 12 ekspresyonunda anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p_{FM-MM}=0,163$, $p_{FM-MP}=0,186$). Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 12 protein ekspresyonunun plasantanın Maternal Periferik ve Maternal Merkez alanları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{FP-MP}=0,083$, $p_{FP-MM}=0,494$). Plasantanın maternal periferik ve maternal merkezi alanlarında GLUT 12 protein ekspresyonunun alanlarda arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi ($p_{MM-MP}=0,67$) (Şekil 72, 73).

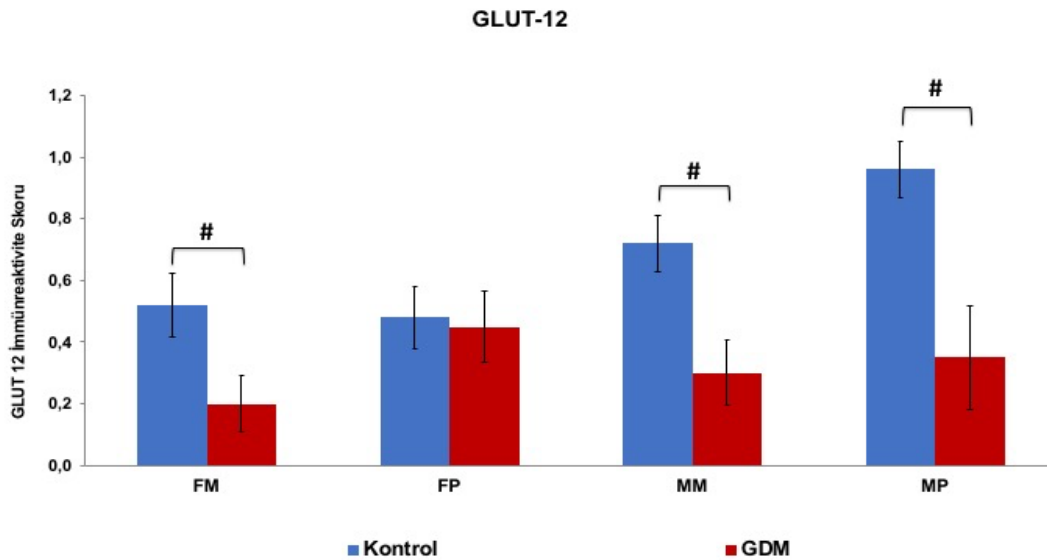


Şekil 72: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde çok zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde ve endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)



Şekil 73: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 12 immünreaktivite skorlaması; #: $p < 0,05$.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında GLUT 12 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 74).



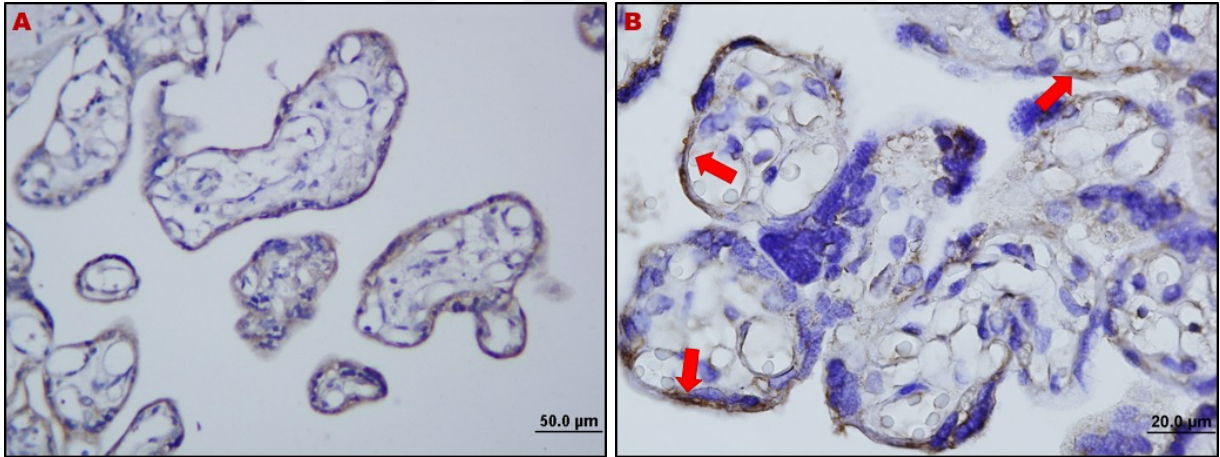
Şekil 74: Kontrol ve GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) GLUT 12 immünreaktivite skorlaması; #: $p < 0,05$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan ait kesitlerde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 12 ortalamaları; kontrol grubunda $0,5 \pm 0,51$, GDM grubunda ise $0,2 \pm 0,41$ olarak bulundu.

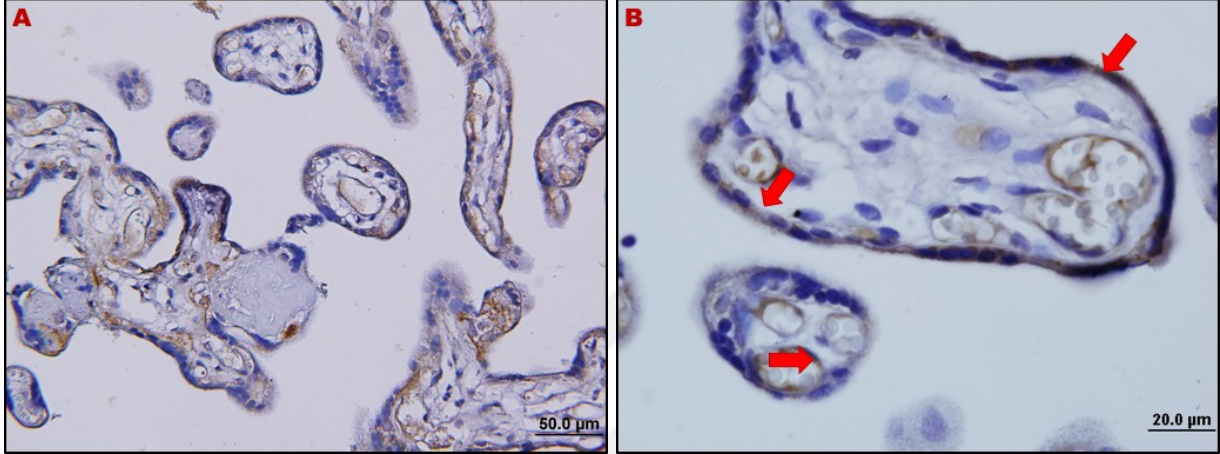
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda GLUT 12 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 12 protein ekspresyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,024$) (Şekil 74).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 75).



Şekil 75: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan doku kesitlerinde GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve endotel hücreleri (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 76).



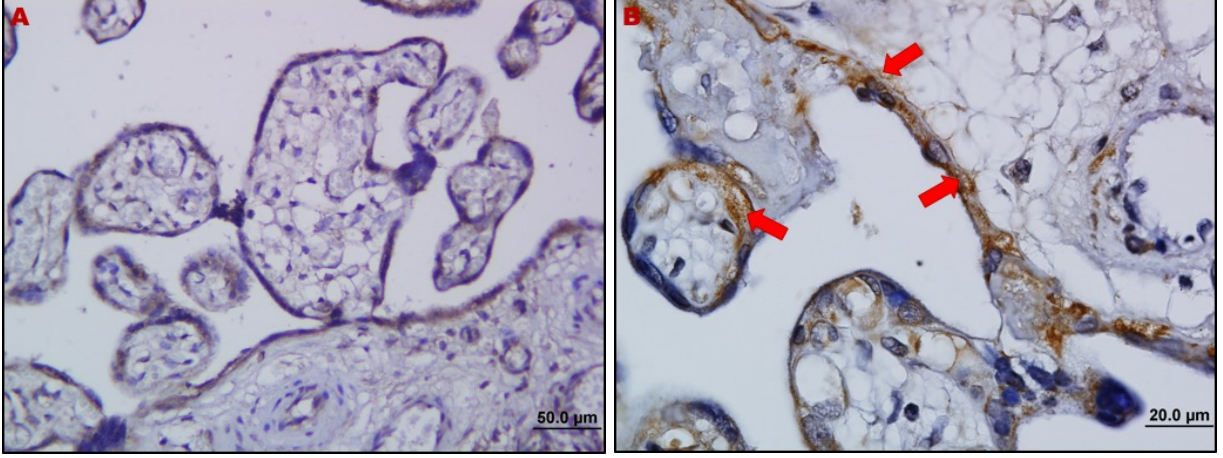
Şekil 76: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde çok zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve endotelial hücreler (Kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 12 ortalamaları; kontrol grubunda $0,5 \pm 0,51$, GDM grubunda ise $0,5 \pm 0,51$ olarak bulundu.

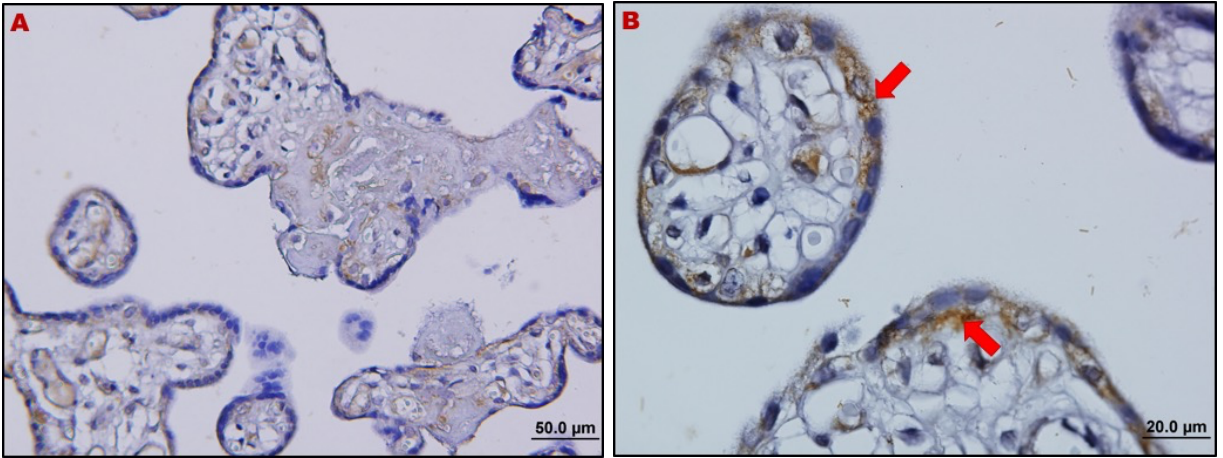
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda GLUT 12 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM ve Kontrol grubu GLUT 12 protein ekspresyonun anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,84$) (Şekil 74).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve sinsityal düğümlerde hafif GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 77).



Şekil 77: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 78).



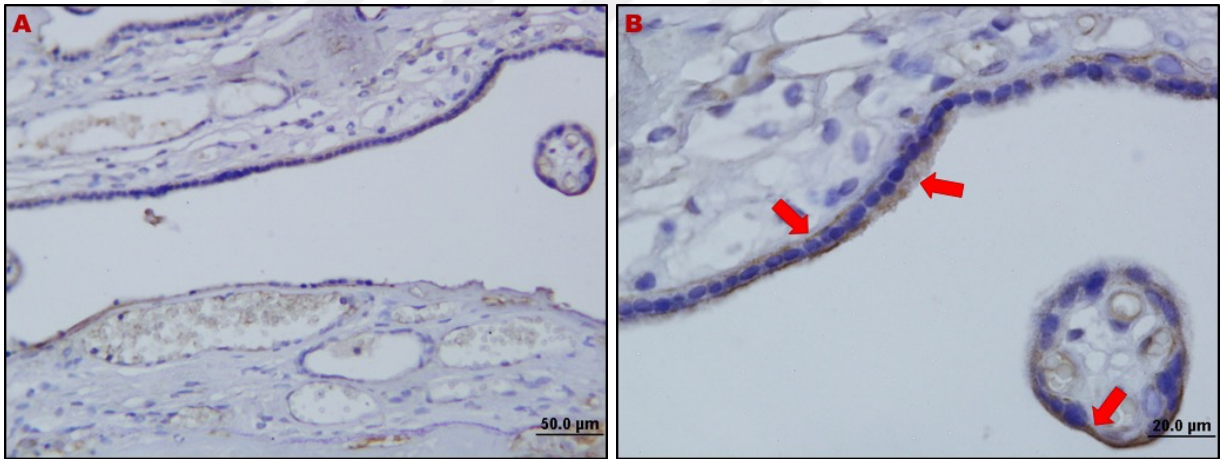
Şekil 78: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde çok hafif GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreleri ve vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 12 ortalamaları; kontrol grubunda $0,7 \pm 0,46$, GDM grubunda ise $0,3 \pm 0,47$ olarak bulundu.

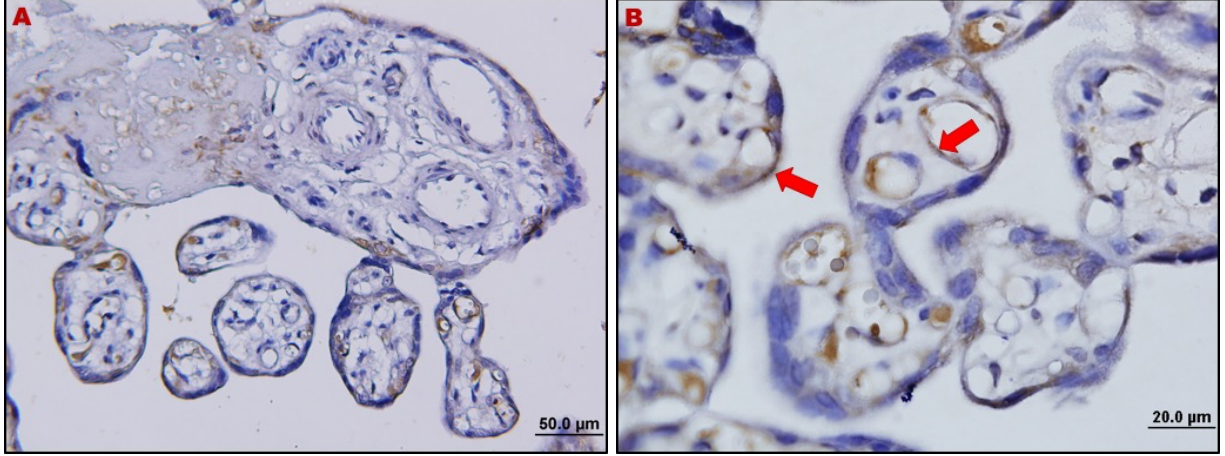
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda GLUT 12 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 12 protein ekspresyonu Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,004$) (Şekil 74).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve sinsityal alanlarda oldukça zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 79).



Şekil 79: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde çok zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblastepitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40**, **B:x100**)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve sinsityotrofoblast apikal ve bazal membran ile sinsityal alanlarda zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 80).



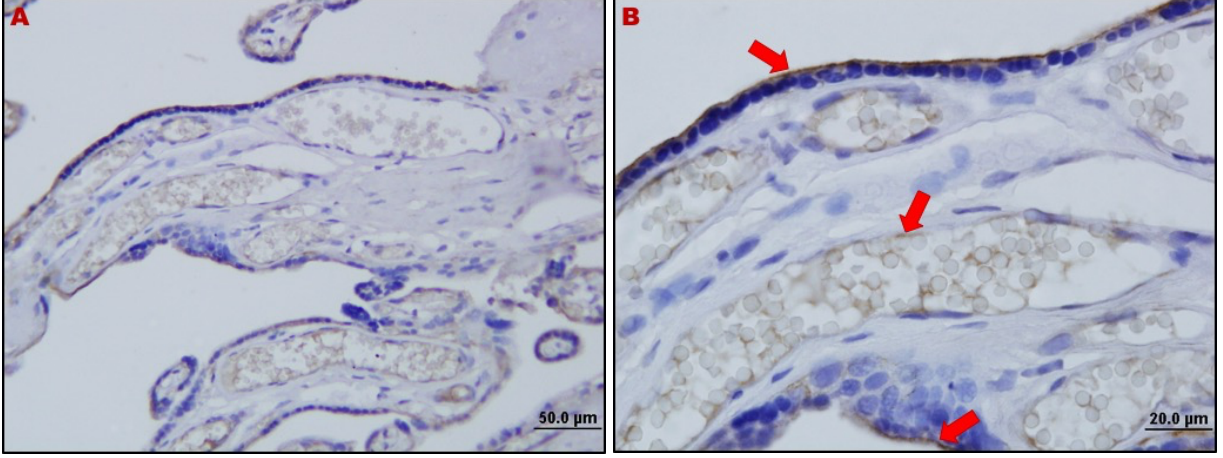
Şekil 80: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde çok zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotel hücreler (**Kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde GLUT 12 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında GLUT 12 ortalamaları; kontrol grubunda $1,0 \pm 0,45$, GDM grubunda ise $0,4 \pm 0,74$ olarak bulundu.

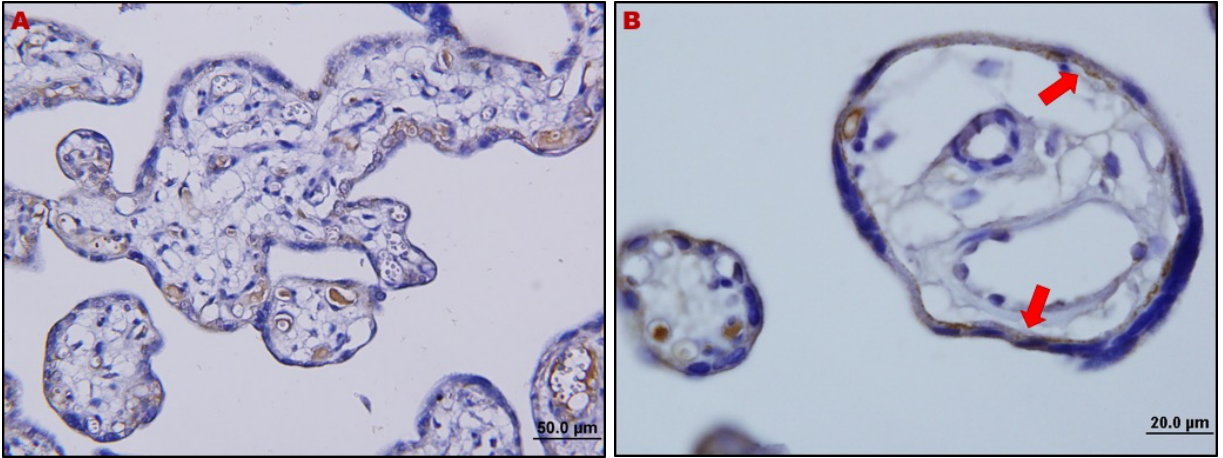
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda GLUT 12 protein ekspresyonu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda GLUT 12 protein ekspresyonu Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p=0,003$) (Şekil 74).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 81).



Şekil 81: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde hafif GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel MVM sitozolünde, eritrosit hücreleri ve endotelde (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100).

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda oldukça zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 82).

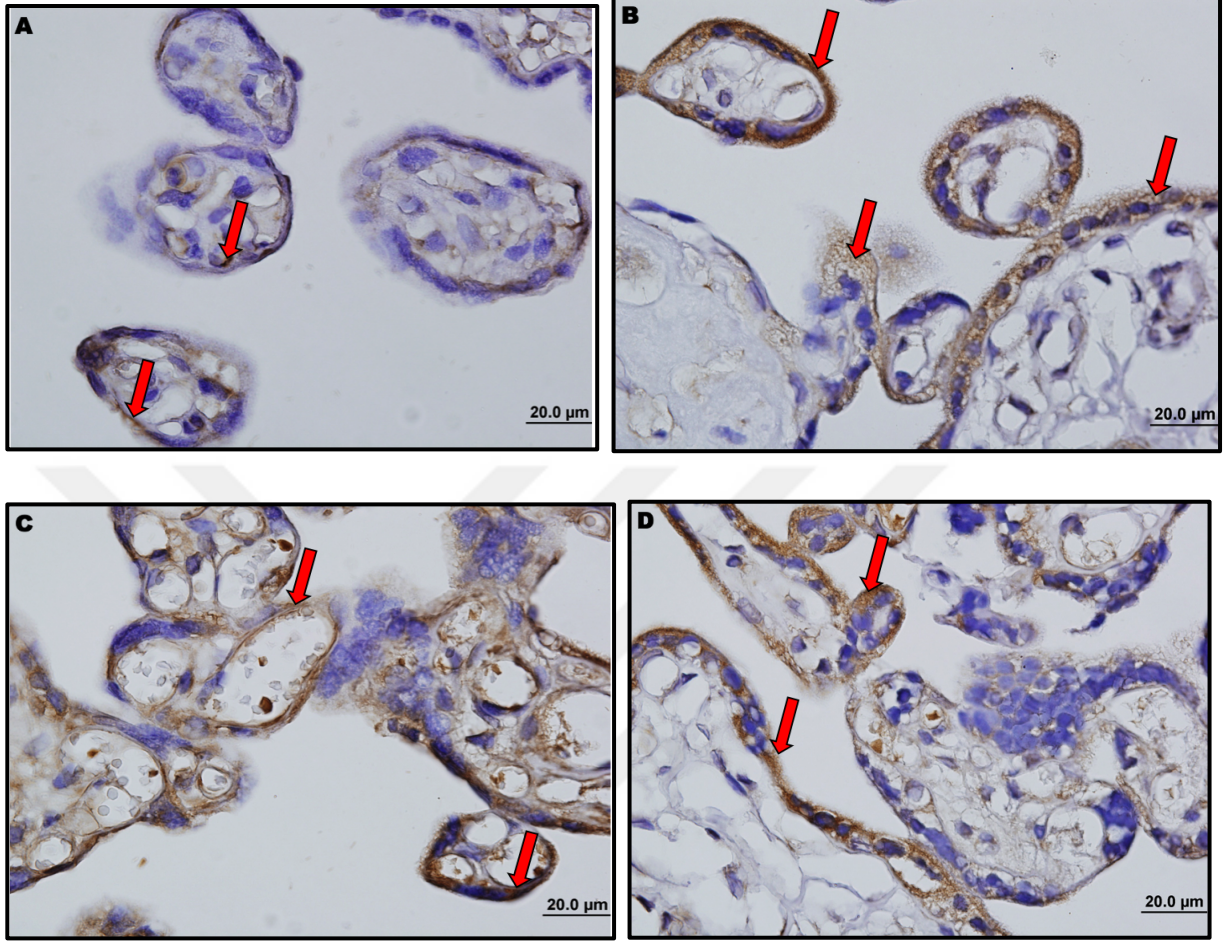


Şekil 82: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde zayıf GLUT 12 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast MVM sitozolünde, eritrosit hücreler, vasküler endotelial hücreler (**Kırmızı ok**) (A:x40, B:x100).

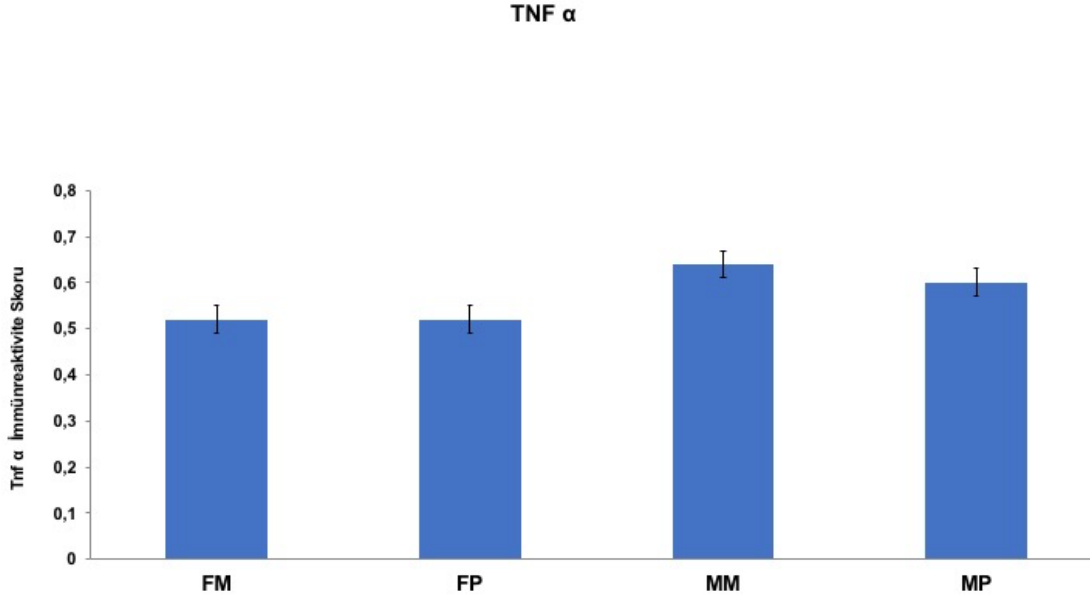
4.3.6. TNF α İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde ve gruplar arasında TNF α immünreaktivite skorum yapılarak istatistiksel olarak sem kantitatif değeriendirildi.

Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde TNF α protein ekspresyonu değeriendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $0,52 \pm 0,51$, Fetal Periferik (FP) alanda $0,52 \pm 0,51$, Maternal Merkez (MM) alanda $0,64 \pm 0,50$, Maternal Periferik alanda (MP) $0,6 \pm 0,50$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 83, 84).

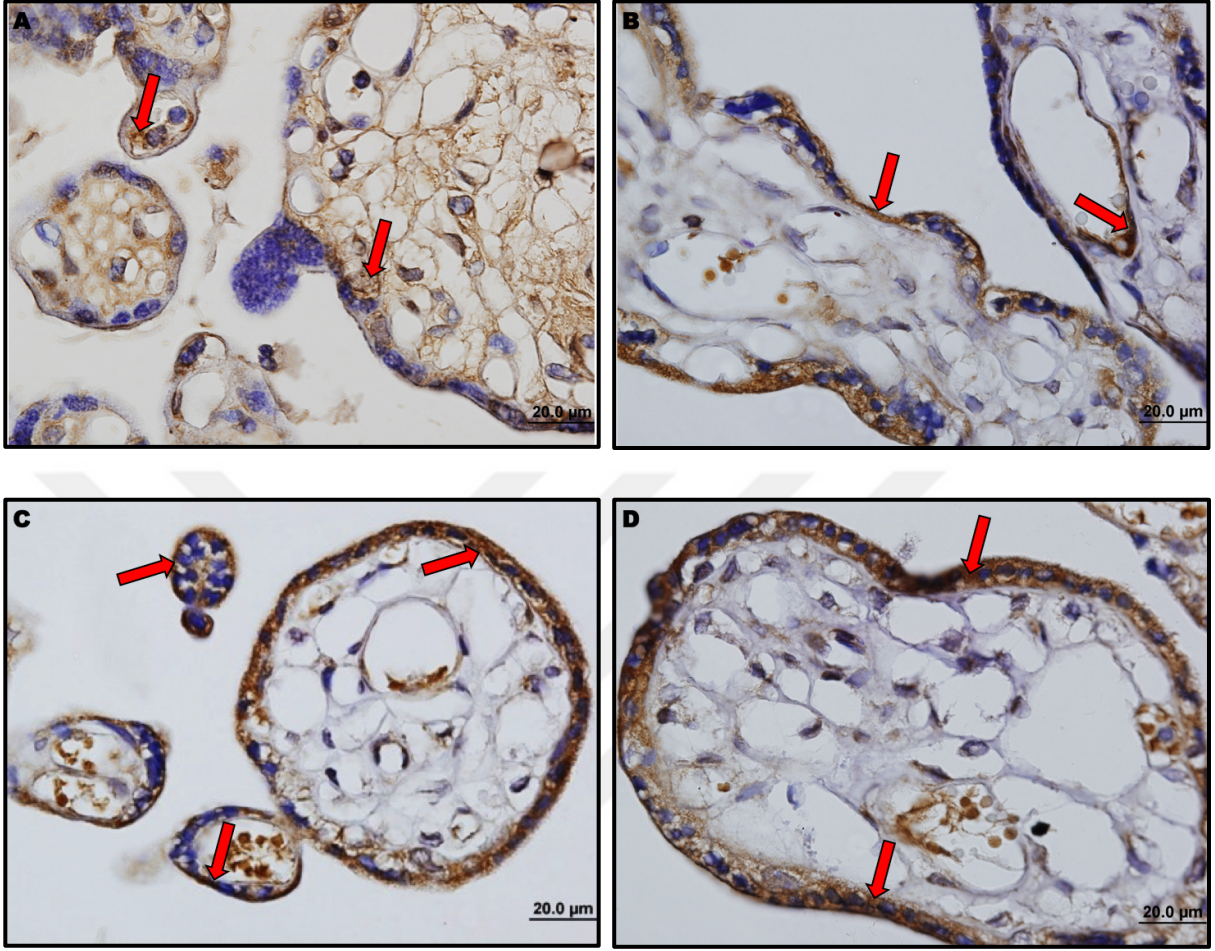


Şekil 83: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde yer yer hafif ve orta şiddette TNF α aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolünde, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

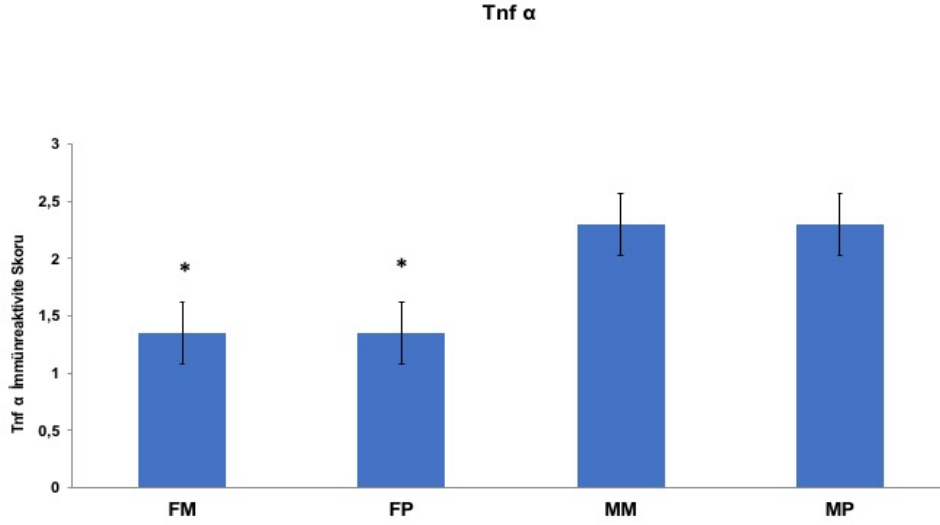


Şekil 84: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) TNF α immünreaktivite skorlamasını göstermektedir.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde TNF α protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,4 \pm 0,5$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,4 \pm 0,5$, Maternal Merkez (MM) alanda $2,3 \pm 0,7$, Maternal periferik alanda $2,3 \pm 0,7$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez alan ile Fetal Periferik alan arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p_{FM-FP} = 0,33$). Maternal Merkez ve Maternal periferik alanların plasentanın fetal Merkez ve fetal periferik alanlara göre TNF α protein ekspresyonunda anlamlı artış izlendi ($p_{FM-MM} = 0,001$, $p_{FM-MP} = 0,001$, $p_{FP-MM} = 0,001$, $p_{FP-MP} = 0,001$). Maternal Merkez alanda TNF α protein ekspresyonun Maternal Periferik alana göre artışı gözlendi ($p_{MM-MP} = 0,002$) (Şekil 85, 86).

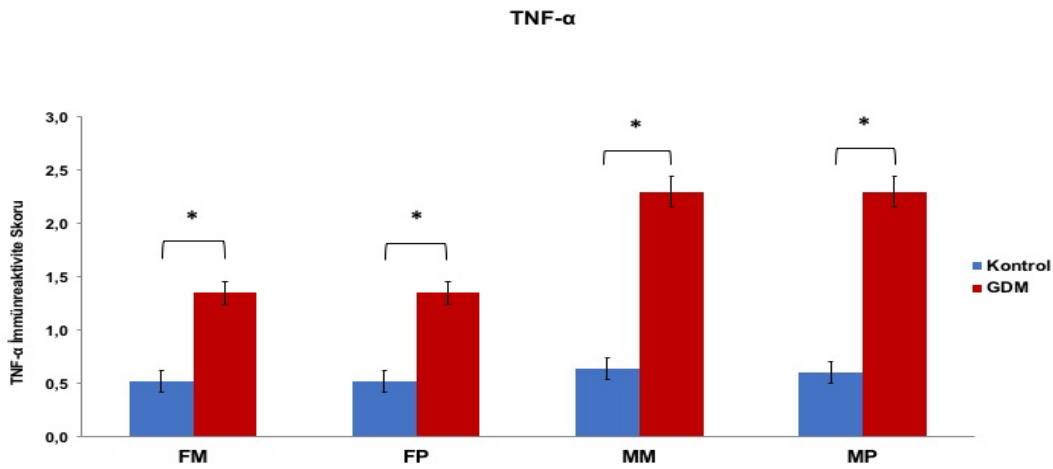


Şekil 85: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde şiddetli TNF α aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitelyal hücre sitozolünde, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100).



Şekil 86: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) TNF α immünreaktivite skorlaması: * sahip alan MM ve MP göre $p < 0.001$ göstermektedir.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında TNF α immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 88).



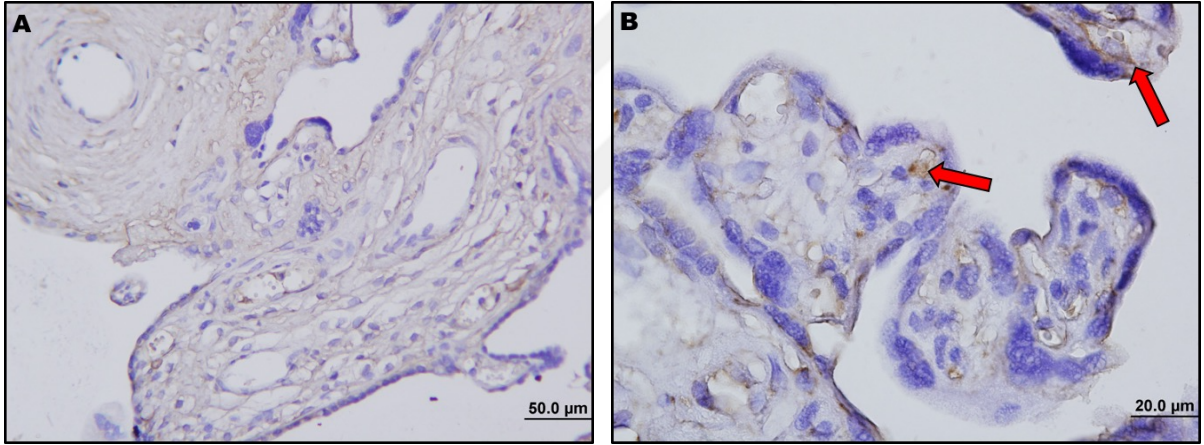
Şekil 87: Kontrol ve GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) TNF α immünreaktivite skorlaması: * $p < 0.001$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta **Fetal Merkez (FM)** ait kesitlerde TNF α aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında TNF α ortalamaları; kontrol grubunda $0,5 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $1,4 \pm 0,5$ olarak bulundu.

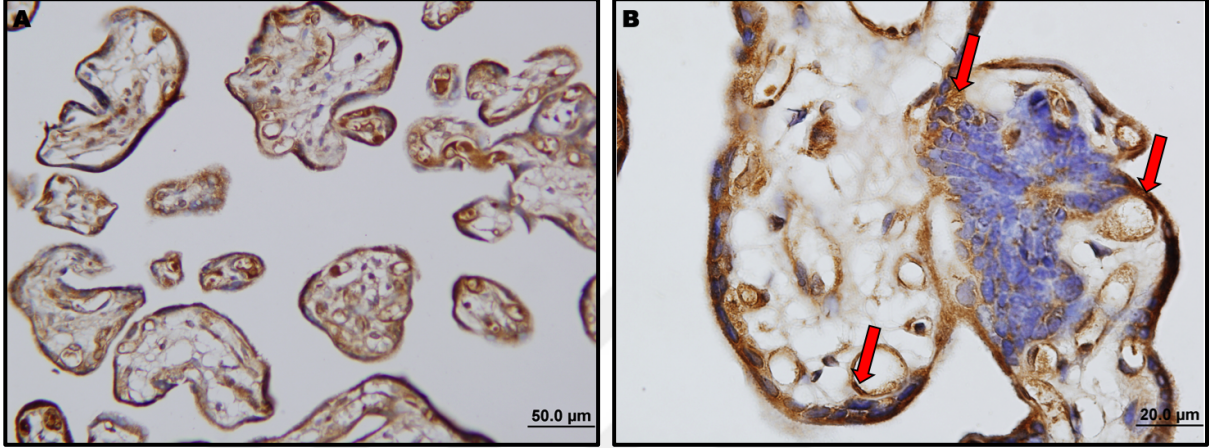
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda TNF α aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak arttığı izlendi ($p=0,0001$) (Şekil 87).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde villus yapısında ve damarlarında zayıf TNF α aktivasyonu izlendi (Şekil 88).



Şekil 88: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan doku kesitlerinde zayıf TNF α aktivasyonu, sinsityotrofoblast hücre sitozolü, villöz stromal hücreler, vasküler endotelyal hücreler, sinsityal düğümler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde koryonik villus vasküler endotelial hücreler, sinsityotrofoblast hücre sitozolü ve villöz stromasında şiddetli TNF α aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 89).



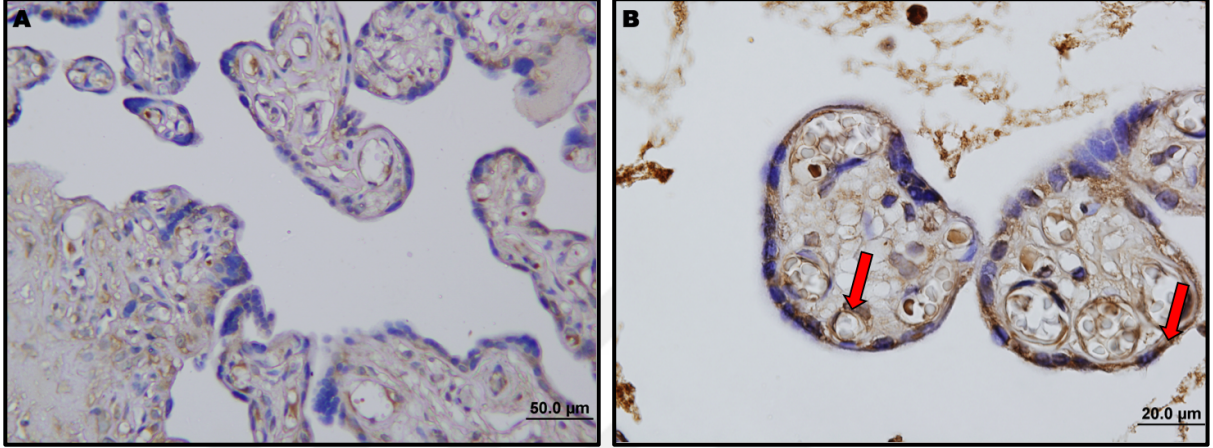
Şekil 89: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde TNF α aktivasyonu, sinsityotrofoblast hücre sitozolünde, sinsityal düğümler, fetal kapiller, villöz stromal hücreler (kırmızı ok) (A: x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde TNF α aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında TNF α ortalamaları; kontrol grubunda $0,5 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $1,4 \pm 0,5$ olarak bulundu.

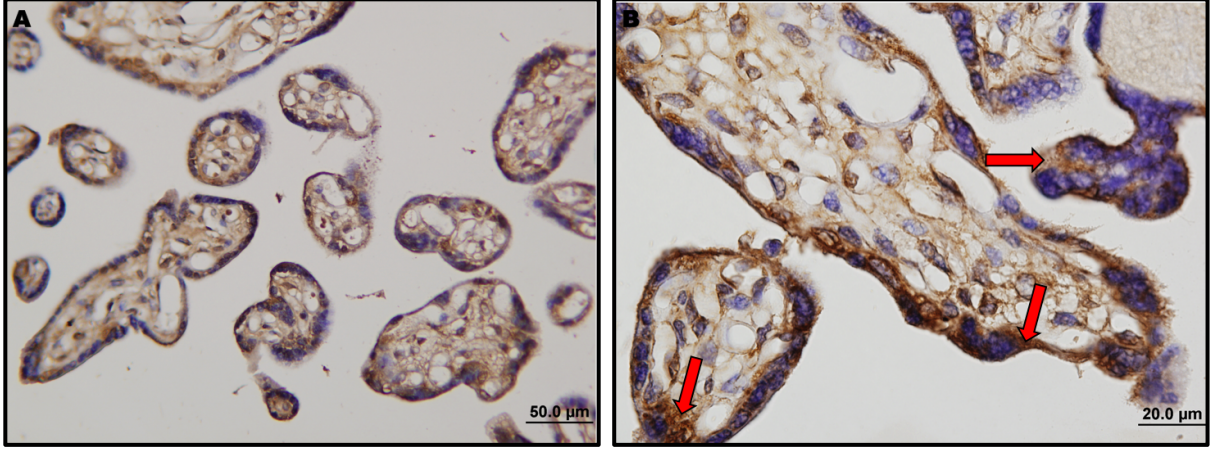
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda TNF α aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 87).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde terminal villus ve koryonik villöz stroması ile vasküler yapılarında, sinsityotrofoblast tabakasında orta şiddette TNF α aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 90).



Şekil 90: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde orta şiddette TNF α aktivasyonu, sinsityotrofoblast tabakasının sitozolü, sinsityal düğümler, endotelial hücreler ile pozitif boyanan villöz stromal hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde terminal villus ve koryonik villus stroması ile vasküler yapılarda, sinsityotrofoblast tabakası sitozolü, şiddetli TNF α aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 91).



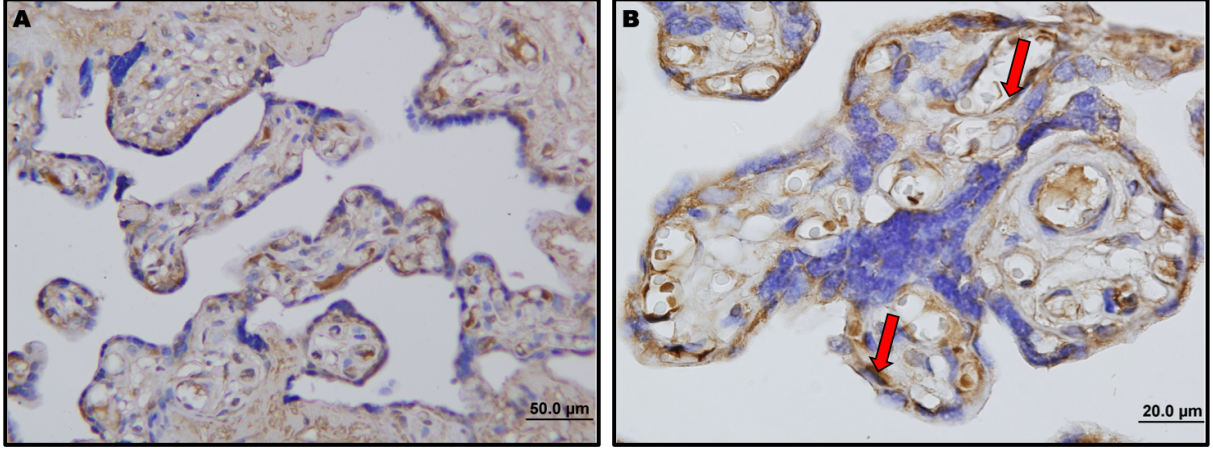
Şekil 91: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde şiddetli TNF α aktivasyonu, sinsityotrofoblast sitozolü, sinsityal düğümler, sinsityal sprout, Hofbauer hücreler, vasküler endotelial hücreler, villöz stromal hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde TNF α aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında TNF α ortalamaları; kontrol grubunda $0,6 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $2,3 \pm 0,7$ olarak bulundu.

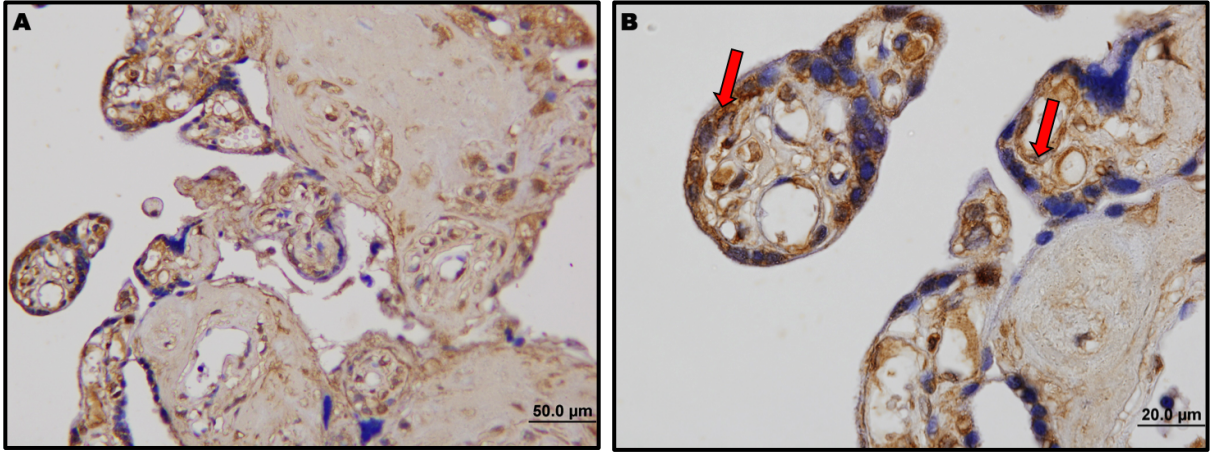
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda TNF α aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p=0,001$) (Şekil 87).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde desidual hücreler, koryonik villus stromal hücreler ve vasküler yapılar, sinsityotrofoblast sitozolünde orta şiddetli TNF α aktivasyonu gözlemlendi (şekil 92).



Şekil 92: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde orta şiddetli TNF α aktivasyonu; sinsityotrofoblast sitozolü, sinsityal düğümler, villöz stromal hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlarda şiddetli TNF α aktivasyonu izlendi (Şekil 93).



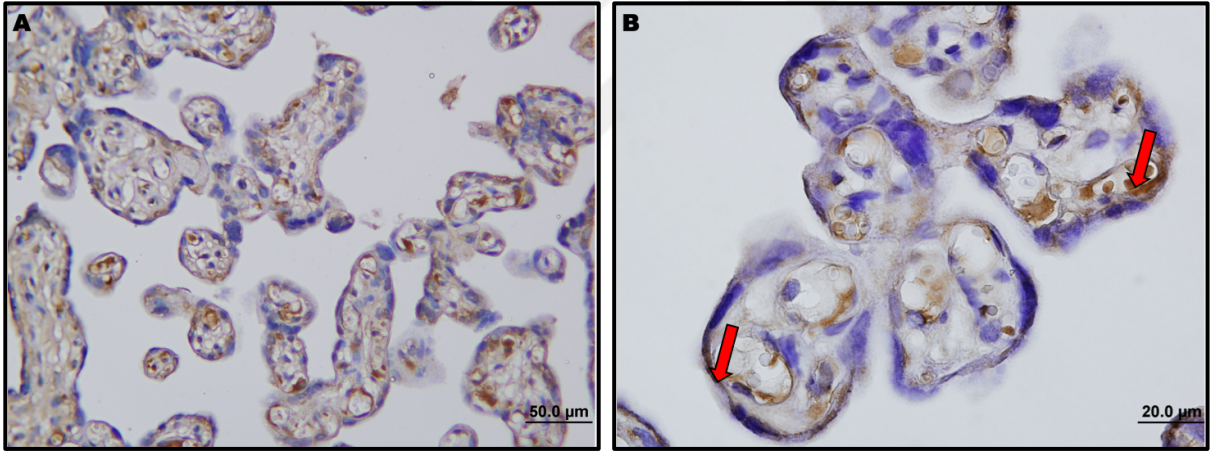
Şekil 93: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde TNF α aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının sitozolünde, sinsityal düğümler, vasküler endotelyumda (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde TNF α aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında TNF α ortalamaları; kontrol grubunda $0,6 \pm 0,5$, GDM grubunda ise $2,3 \pm 0,7$ olarak bulundu.

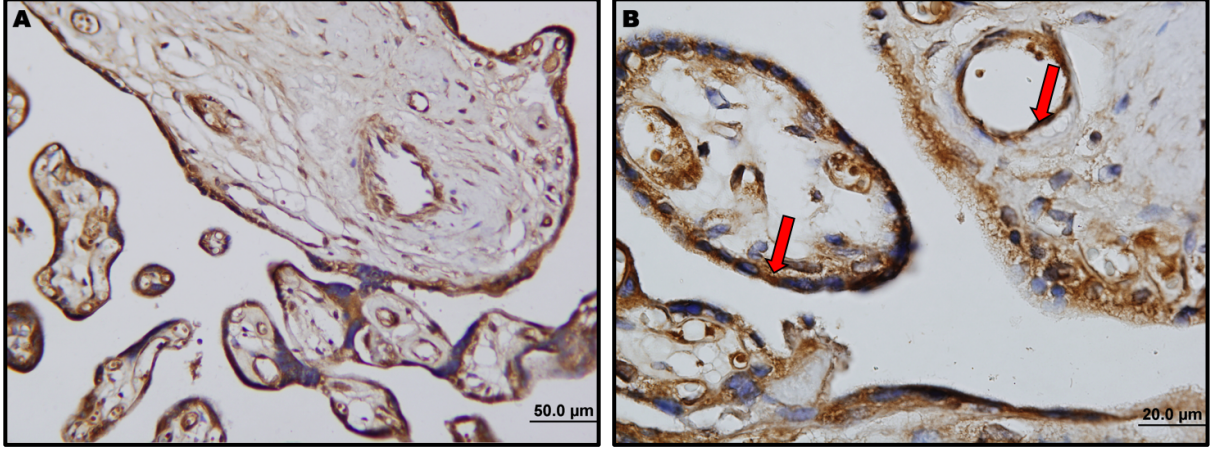
Kontrol ve GDM grubu Maternal Periferik (MP) alanda TNF α aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 87).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta şiddetli TNF α aktivasyonu izlendi (Şekil 94).



Şekil 94: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde TNF α aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakasının sitozolünde, villöz stromal hücreler, terminal villus fetal kapiller endotel, sinsityal düğümler (**kırmızı ok**) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli TNF α aktivasyonu izlendi (Şekil 95).



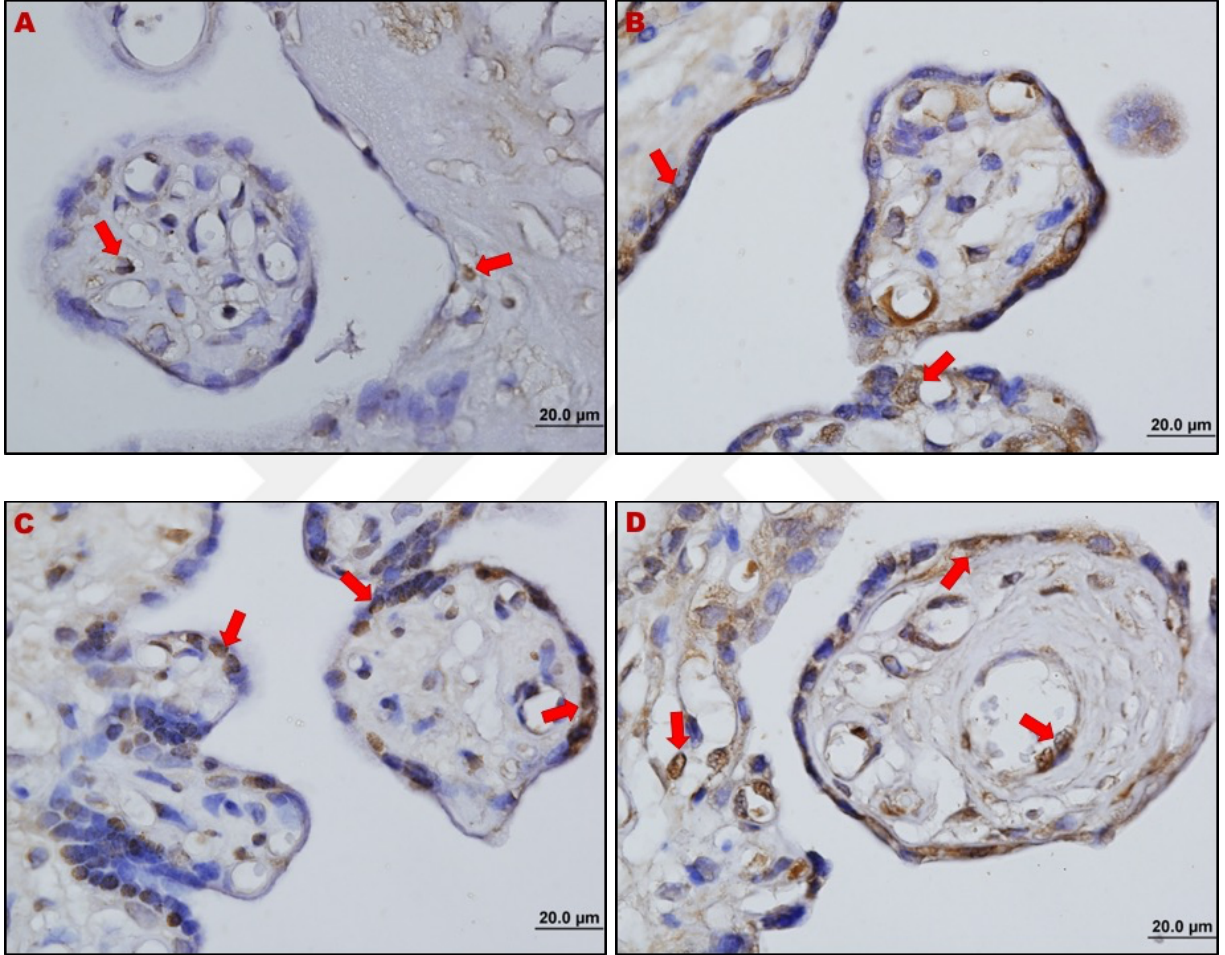
Şekil 95: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde şiddetli $TNF\ \alpha$ aktivasyonu; villus vasküler endotelial hücreler, sinsityotrofoblast sitozolü, villöz stroması ve stromal hücreleri, sinsityal düğümler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

4.3.7. Bcl-2 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

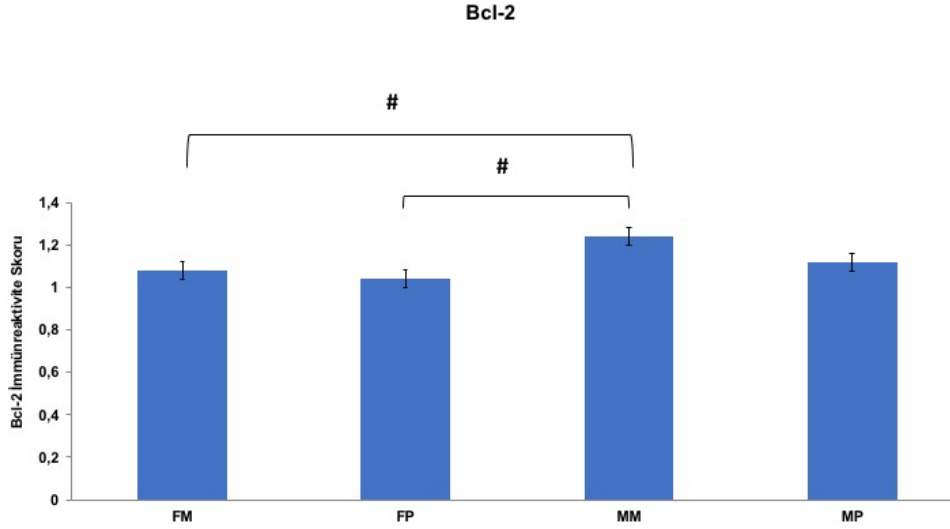
Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** gruplar içerisinde ve gruplar arasında Bcl-2 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi.

Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içerisinde Bcl-2 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,10 \pm 0,30$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,04 \pm 0,20$, Maternal Merkez (MM) alanda $1,24 \pm 0,44$, Maternal Periferik (MP) alanda $1,12 \pm 0,33$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alan ile Fetal Periferik (FP) alan arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p_{FM-FP}=0,327$). Fetal Merkez ve Fetal Periferik alanlara göre Maternal Merkez (MM) alanda Bcl-2 protein ekspresyonunun artış gözlemlendi ($p_{FM-MM}=0,43$, $p_{FP-MM}=0,22$). Maternal Periferik alanda Bcl-2 protein ekspresyonunun Fetal Merkez ve Fetal Periferik alanlara göre anlamlı bir farklılık

gözlendi ($p_{FM-MP}=0,66$, $p_{FP-MP}=0,18$). Maternal Merkez alan ile Maternal Periferik alanlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{MM-MP}=0,18$) (Şekil 96, 97).

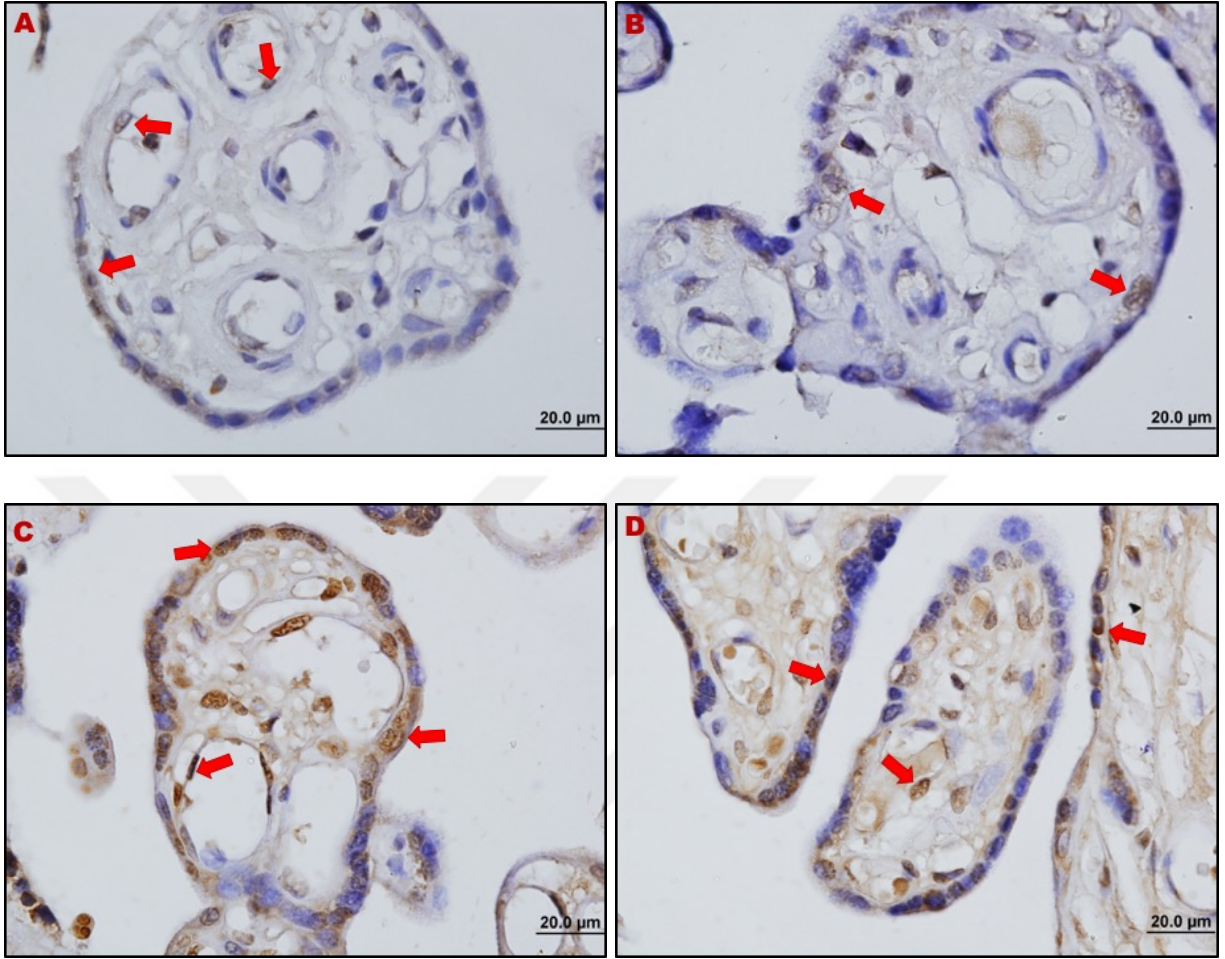


Şekil 96: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde yer yer hafif ve orta şiddette Bcl-2 pozitif hücreler; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, sinsityal düğümler, vasküler endotelial hücreler (kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

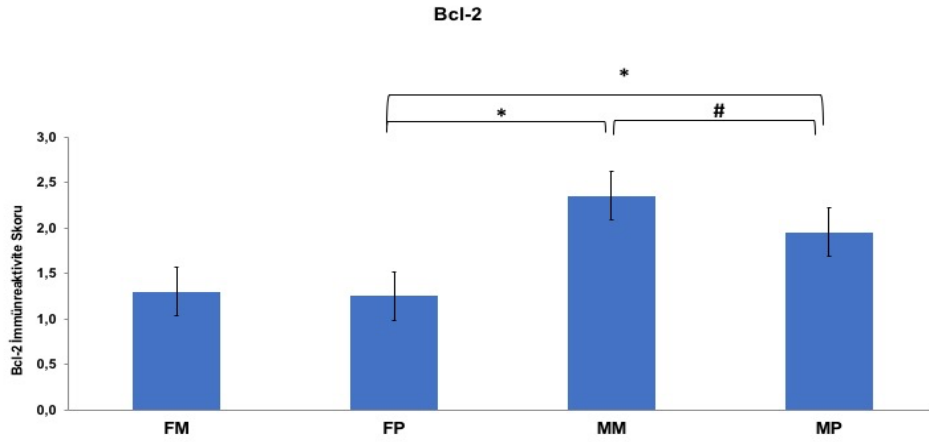


Şekil 97: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) Bcl-2 immünreaktivite skorlaması; #: $p < 0.05$ göstermektedir.

GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde Bcl-2 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,3 \pm 0,50$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,3 \pm 0,40$, Maternal Merkez (MM) alanda $2,4 \pm 0,50$, Maternal Periferik (MP) alanda $2,0 \pm 0,40$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal Merkez (FM) alan ile Fetal Periferik (FP) alan arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p_{FM-FP} = 0,33$). Plasentanın maternal alanların fetal alanlara Bcl-2 protein ekspresyonunda anlamlı artışı gözlemlendi ($p = 0,001$). Maternal Periferik (MP) alana göre Maternal Merkez (MM) Bcl-2 protein ekspresyonunda anlamlı artışı gözlemlendi ($p_{MM-MP} = 0,001$) (Şekil 98,99).

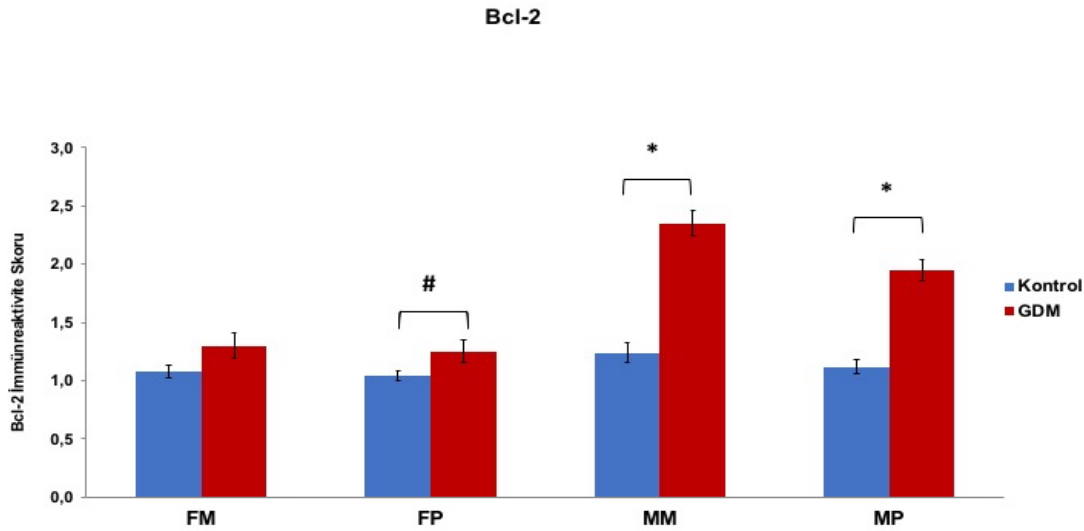


Şekil 98: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde yer yer orta şiddetli ve şiddetli Bcl-2 pozitif hücreler; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (**kırmızı ok**) (**A: FM, B: FP, C: MM, D:MP**) (x100)



Şekil 99: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) Bcl-2 immünreaktivite skorlaması; #: $p < 0,05$, *: $p < 0.001$.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında Bcl-2 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 100).



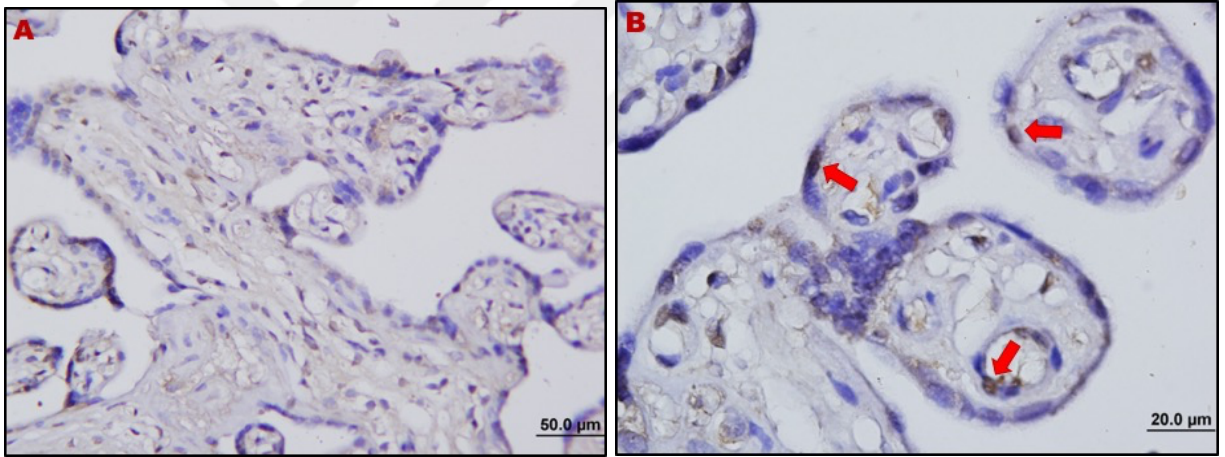
Şekil 100: Kontrol ve GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) Bcl-2 immünreaktivite skorlaması; #: $p < 0,05$, *: $p < 0.001$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan ait kesitlerde Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında Bcl-2 ortalamaları; kontrol grubunda $1,08 \pm 0,26$, GDM grubunda ise $1,3 \pm 0,50$ olarak bulundu.

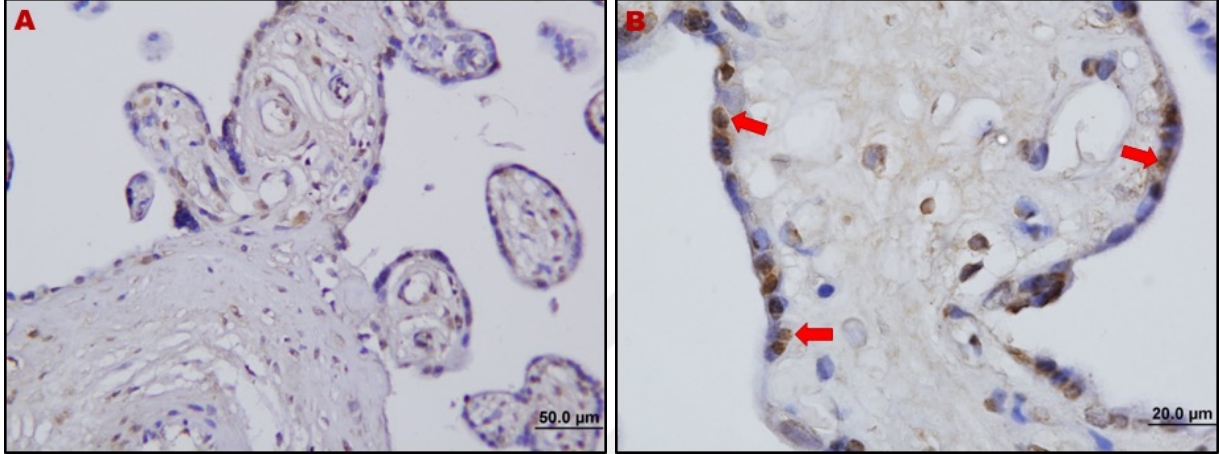
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda Bcl-2 immunreaktivitesi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Kontrol ve GDM grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,074$) (Şekil 100).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, vasküler endotel hücrelerinde endotelde yer yer orta şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 101).



Şekil 101: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan doku kesitlerinde yer yer orta şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, vasküler damar endotel hücreler, villöz stromal hücreler, sinsityal düğümler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

GDM grubu **FM** alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerinde hafif şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 102).



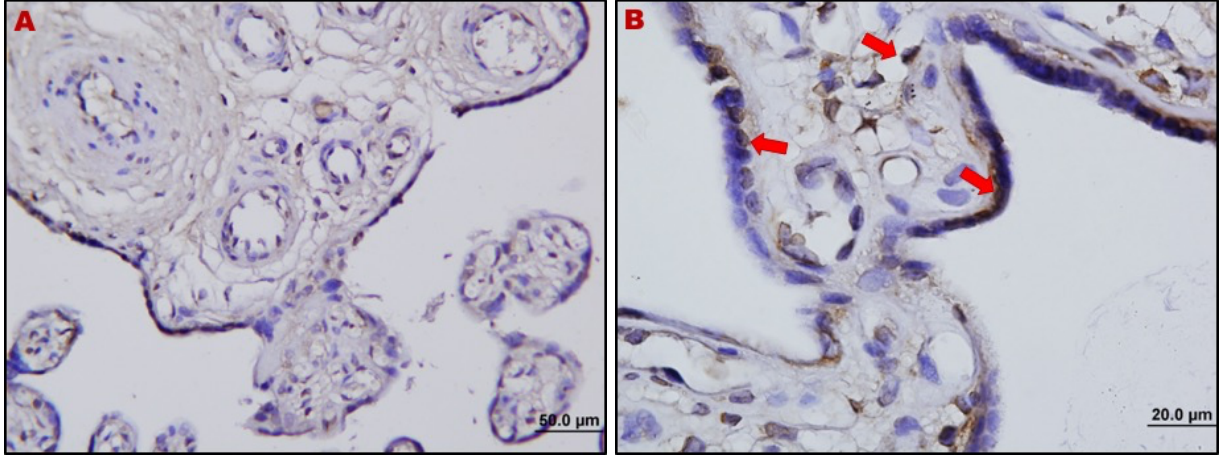
Şekil 102: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde yer yer hafif şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, vasküler endotelial ve düz kas hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında Bcl-2 ortalamaları; kontrol grubunda $1,04 \pm 0,20$, GDM grubunda ise $1,3 \pm 0,40$ olarak bulundu.

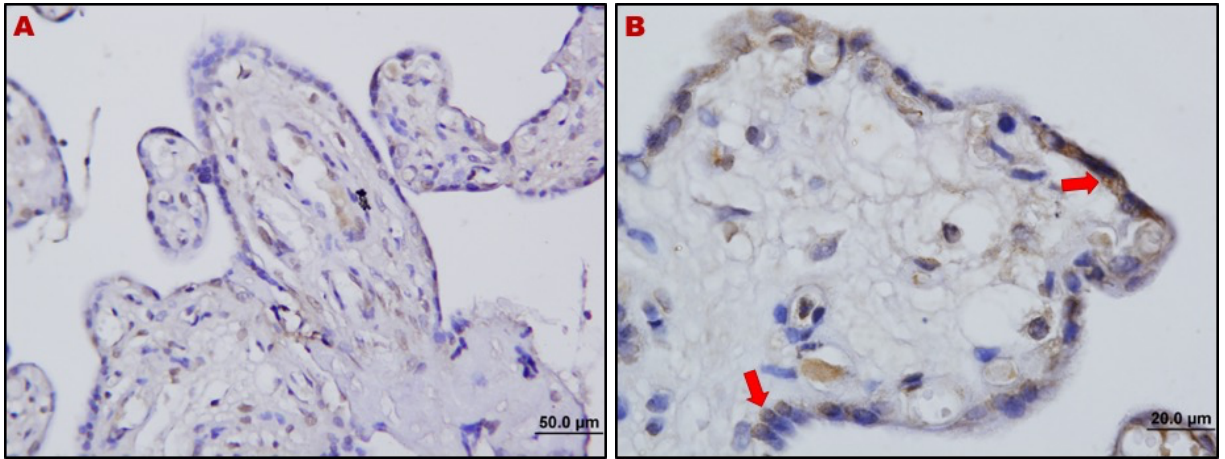
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Kontrol ve GDM grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,061$) (Şekil 100).

Kontrol grubu **FP** alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde yer yer orta şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 103).



Şekil 103: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde yer yer orta şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri ve vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu **FP** alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde yer yer hafif şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 104).



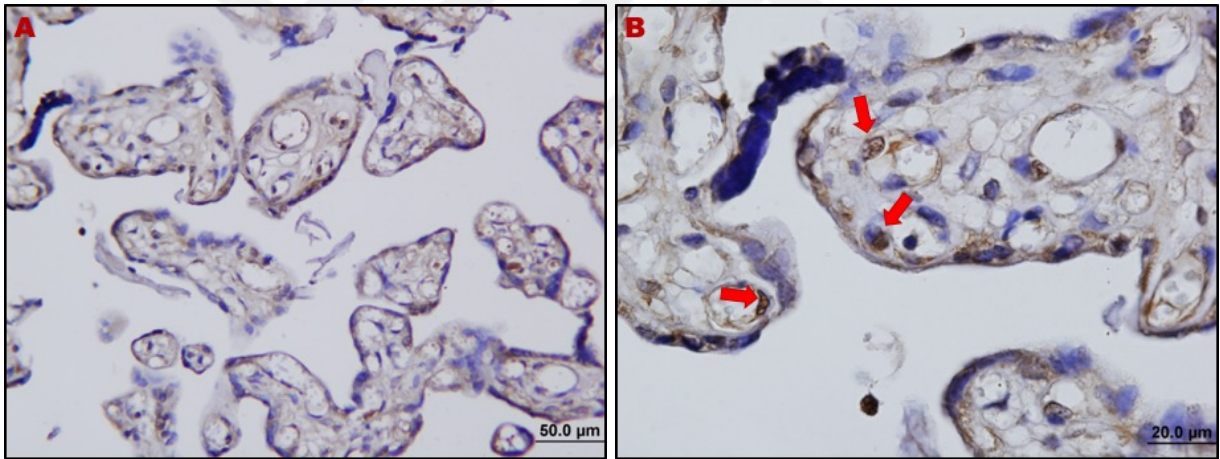
Şekil 104: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde yer yer hafif şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler endotelial hücreler (**A:x40, B:x100**)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında Bcl-2 ortalamaları; kontrol grubunda $1,24 \pm 0,44$, GDM grubunda ise $2,4 \pm 0,50$ olarak bulundu.

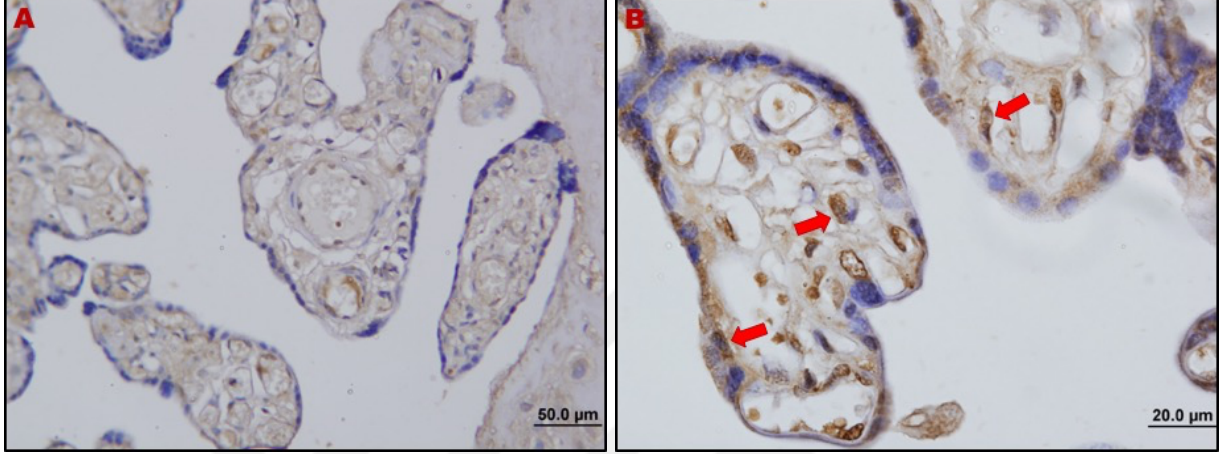
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 100).

Kontrol grubu Maternal Merkez (**MM**) alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde orta şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 105).



Şekil 105: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde orta şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası ve endotelde (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 106).



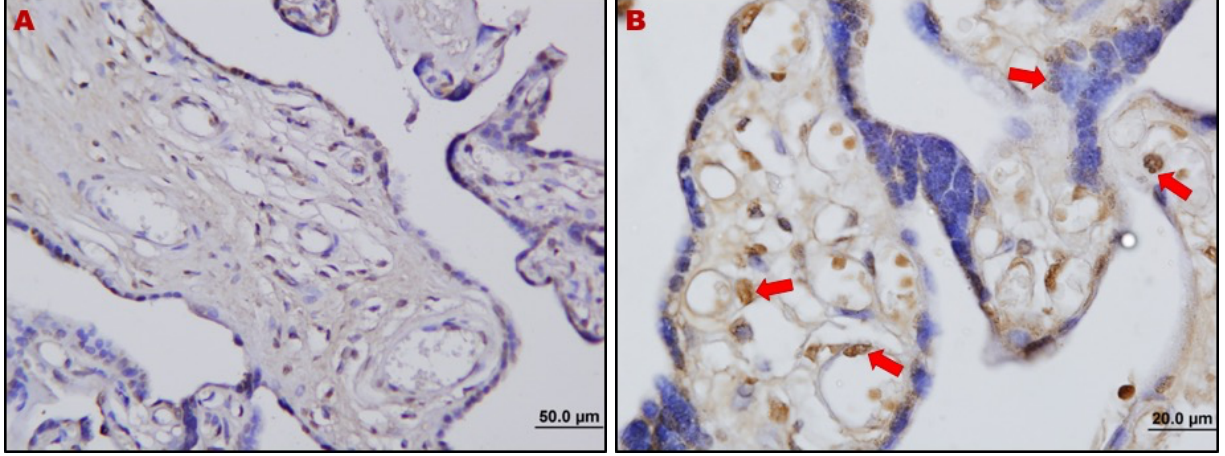
Şekil 106: GDM grubu olgularına ait plasenta Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreler ve vasküler endotelial hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında Bcl-2 ortalamaları; kontrol grubunda $1,12 \pm 0,33$, GDM grubunda ise $2,0 \pm 0,40$ olarak bulundu.

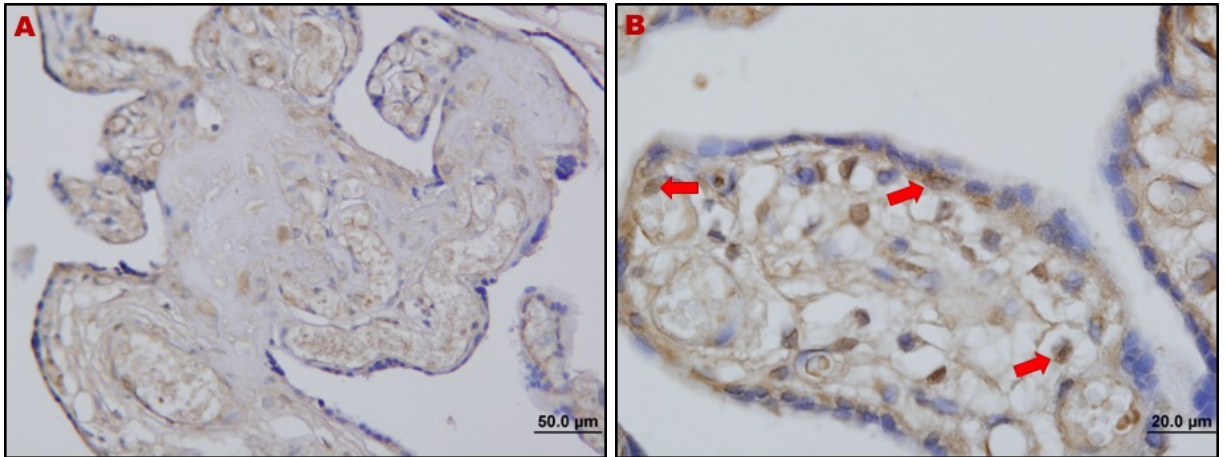
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda şiddetli pozitif hücre Bcl-2 aktivasyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 100).

Kontrol grubu **MP** alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde orta şiddette Bcl-2 pozitif hücreleri gözlemlendi (Şekil 107).



Şekil 107: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde orta şiddetli Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu **MP** alana ait doku kesitleri incelendiğinde sinsityotrofoblast ve endotel hücrelerinde endotelde yer yer hafif şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu gözlemlendi (Şekil 108).



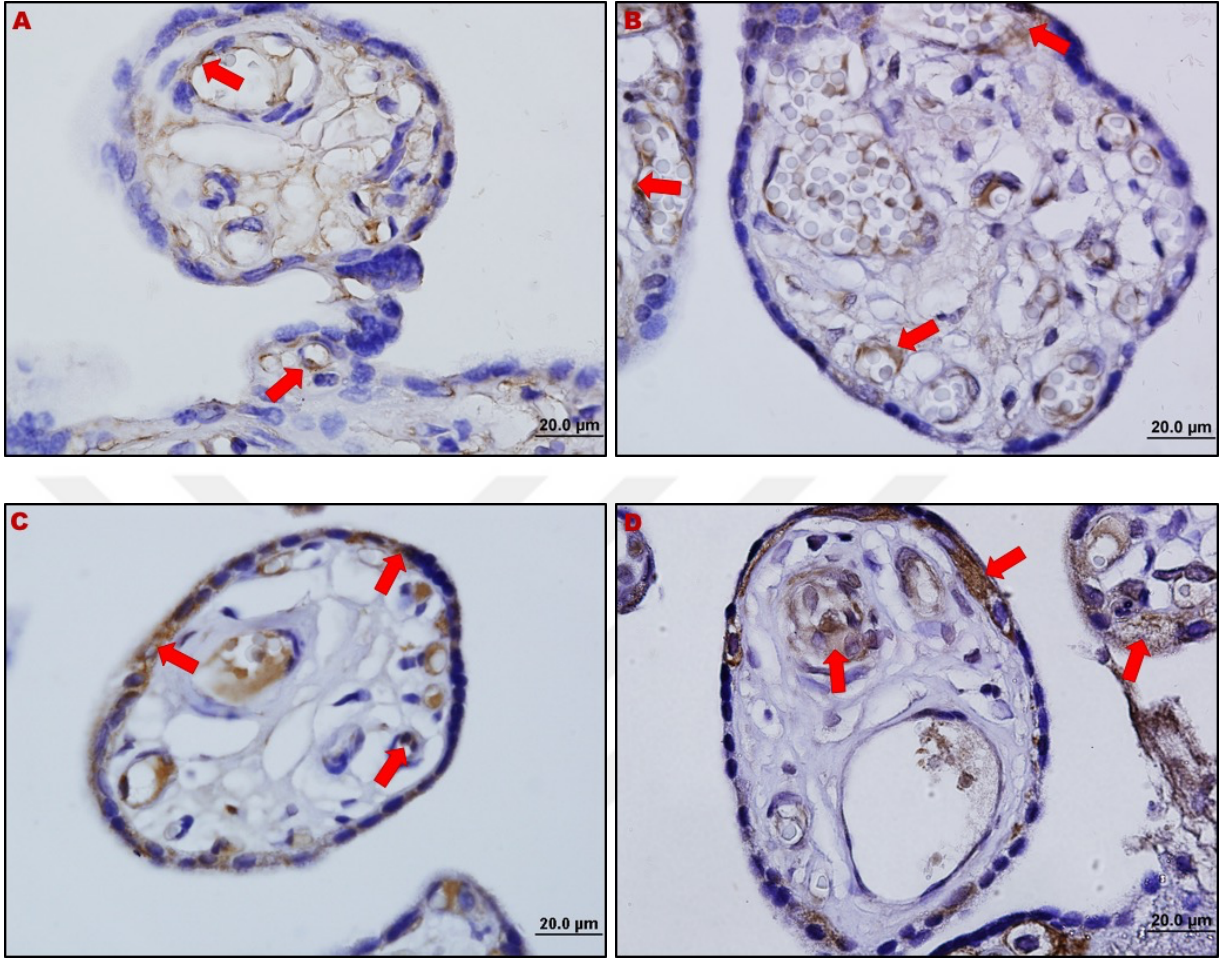
Şekil 108: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde hafif şiddette Bcl-2 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreler, desidual hücreler, vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

4.3.8. Aktif Kaspaz-3 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar içersinde ve gruplar arasında A. Kaspaz 3 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi.

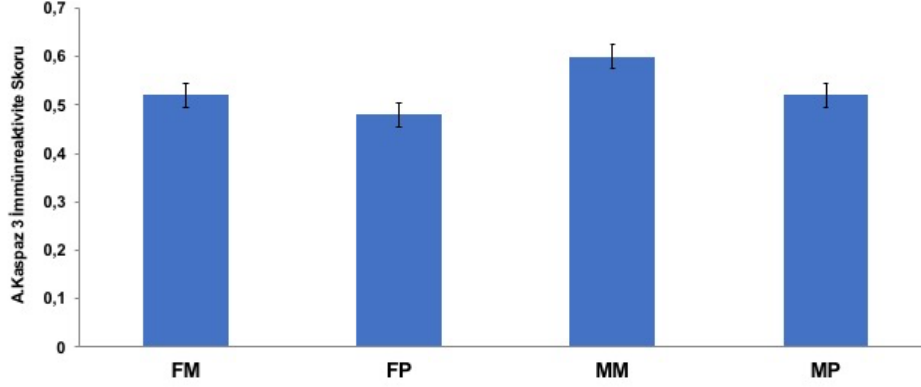
Kontrol Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde A. Kaspaz-3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez alanda (FM) $0,52 \pm 0,51$, Fetal Periferik alanda (FP) $0,48 \pm 0,51$, Maternal Merkez (MM) alanda $0,6 \pm 0,50$, Maternal periferik (MP) alanda $0,52 \pm 0,51$ olarak bulundu. Kontrol grubunun tüm alanları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 109).

Kontrol grubu tüm alanlarına (FM, FP, MM, MP) ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 110).



Şekil 109: Kontrol grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde yer yer hafif A. Kaspaz 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolü, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (kırmızı ok) (A: FM, B: FP, C: MM, D:MP) (x100)

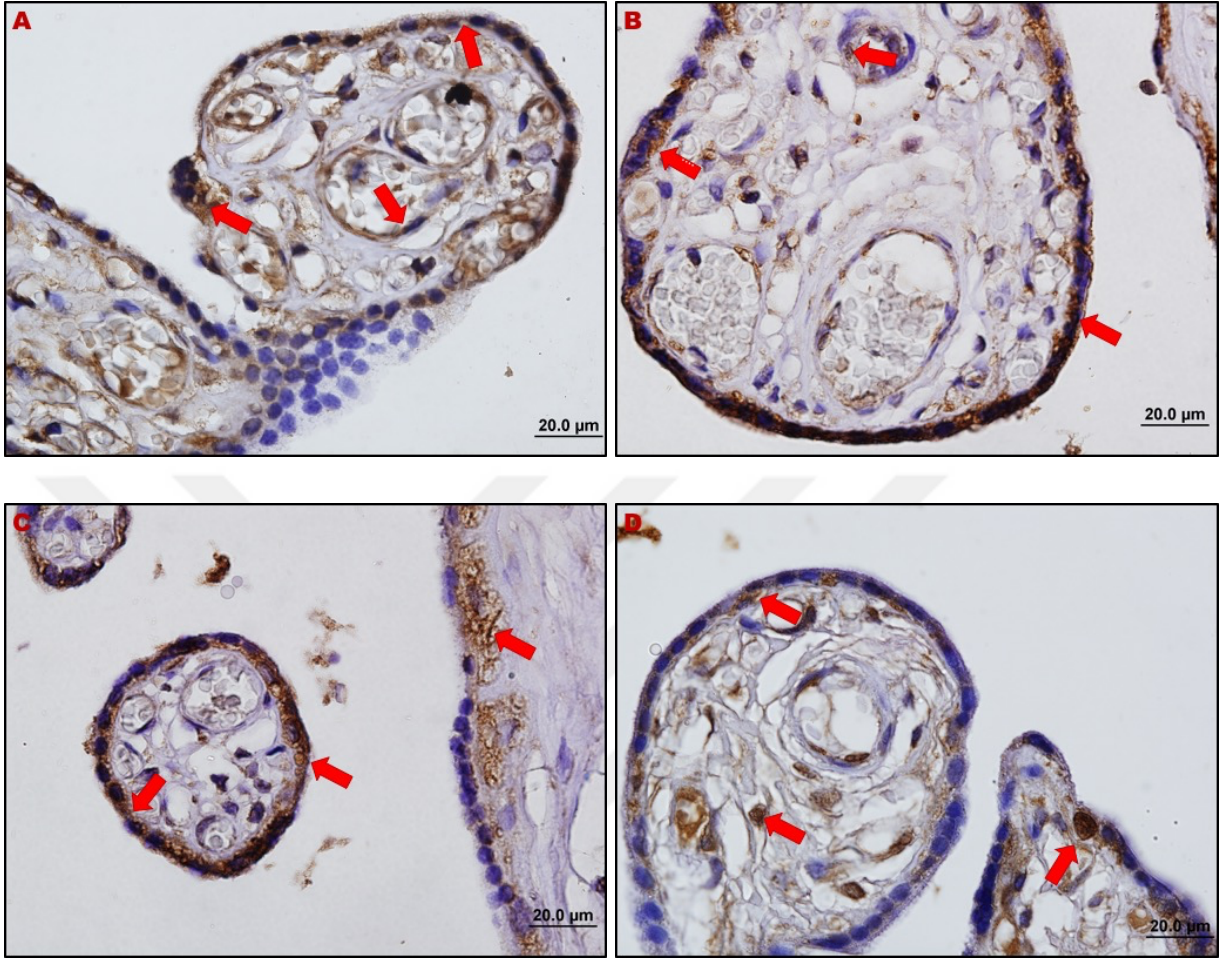
A. Kaspaz-3



Şekil 110: Kontrol grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) A. kaspaz 3 immünreaktivite skorlaması.

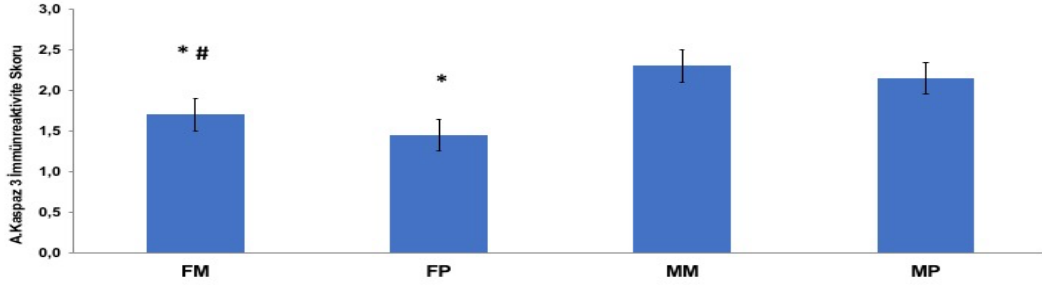
GDM Grubu; plasenta doku kesitlerine ait **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar grup içersinde A. Kaspaz-3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde alanlar arası ortalamaları; Fetal Merkez (FM) alanda $1,7 \pm 0,50$, Fetal Periferik (FP) alanda $1,5 \pm 0,50$, Maternal Merkez (MM) alanda $2,3 \pm 0,50$, Maternal Periferik (MP) alanda $2,2 \pm 0,40$ olarak bulundu. GDM grubunun tüm alanları istatiksel olarak karşılaştırıldığında Fetal periferik (FP) alana göre Fetal Merkez (FM) alanda A. kaspaz 3 protein ekspresyonunda artış izlendi ($p_{FM-FP}=0,021$). Plasentanın fetal yüzeyine göre maternal yüzeyin her iki alanında A. kaspaz 3 protein artış izlendi ($p=0,001$). Maternal Merkez (MM) ile Maternal Periferik (MP) alanlar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p_{MM-MP}=0,083$) (Şekil 111,112).

GDM grubu tüm alanlarına (FM, FP, MM, MP) ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 111).



Şekil 111: GDM grubu olgularına ait plasenta doku kesitlerinde şiddetli A. Kaspaz 3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolün, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler (**kırmızı ok**) (**A: FM, B: FP, C: MM, D:MP**) (x100)

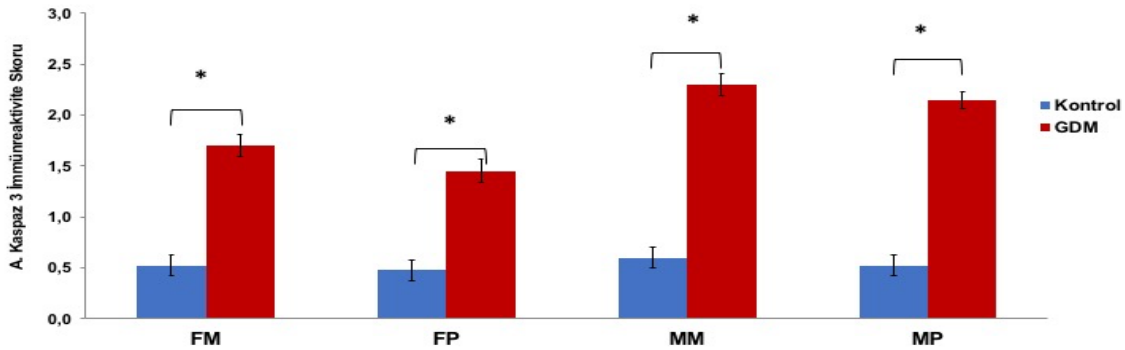
A. Kaspaz-3



Şekil 112: GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) A. kaspaz 3 immünreaktivite skorlaması; #: FP alanına göre $p < 0,05$, *: MM ve MP alanlarına göre $p < 0.001$.

Kontrol ve GDM grubu plasenta dokularında **Fetal Merkez (FM)**, **Fetal Periferik (FP)**, **Maternal Merkez (MM)** ve **Maternal Periferik (MP)** alanlar gruplar arasında A. Kaspaz-3 immünreaktivite skorlama yapılarak istatistiksel olarak semi kantitatif değerlendirildi (Şekil 113).

A. Kaspaz-3



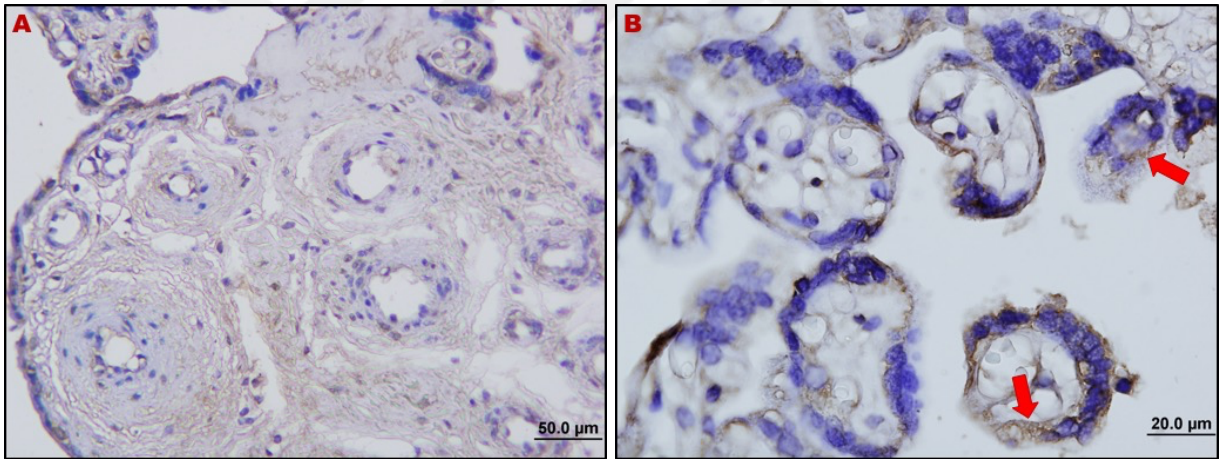
Şekil 113: Kontrol ve GDM grubu plasenta dokusunun tüm alanları arasında (FM, FP, MM, MP) A. kaspaz 3 immünreaktivite skorlaması; *: $p < 0.001$.

Fetal Merkez Alan

Plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan ait kesitlerde A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında A. Kaspaz-3 ortalamaları; kontrol grubunda $0,52 \pm 0,51$, GDM grubunda ise $1,7 \pm 0,50$ olarak bulundu.

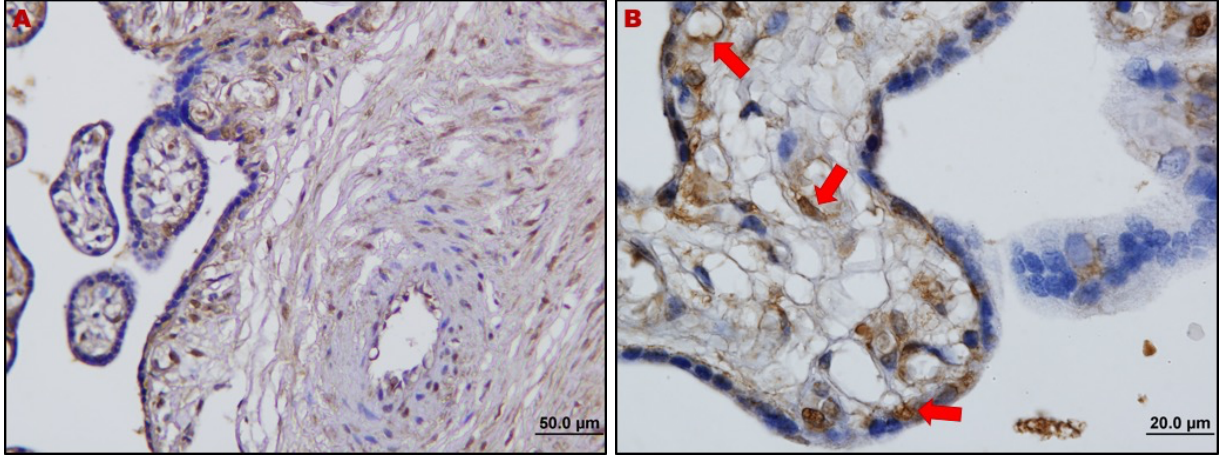
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Merkez (FM)** alanda A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda şiddetli pozitif hücre A. Kaspaz-3 aktivasyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 113).

Kontrol grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda orta şiddette A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 114).



Şekil 114: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Merkez (FM)** alan doku kesitlerinde orta A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler endotelial hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Fetal Merkez (FM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 115).



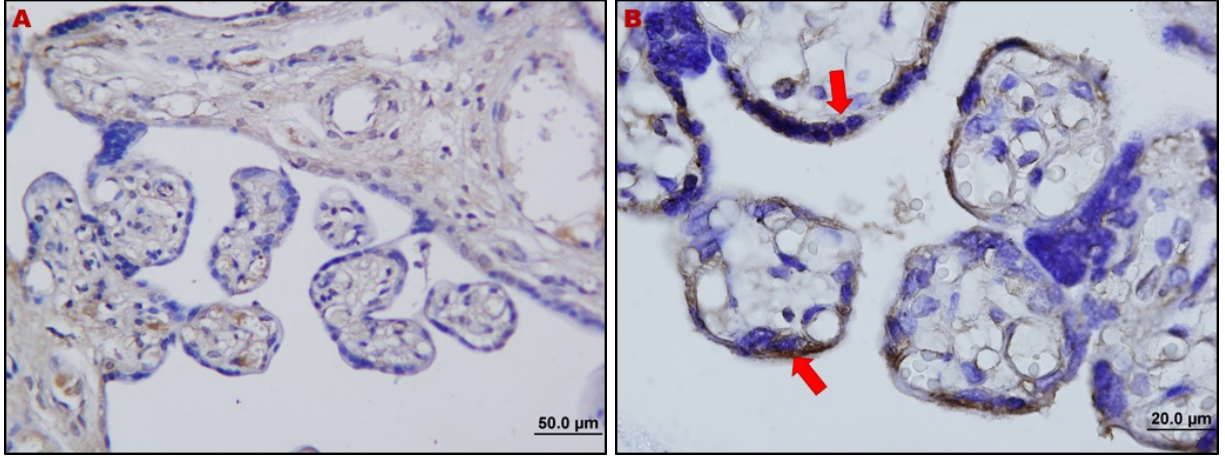
Şekil 115: GDM grubu olgularına ait plasenta Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villus stromal hücreler ve vasküler endotelyal hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Fetal Periferik Alan

Plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan ait kesitlerde A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında A. Kaspaz-3 ortalamaları; kontrol grubunda $0,48 \pm 0,51$, GDM grubunda ise $1,5 \pm 0,50$ olarak bulundu.

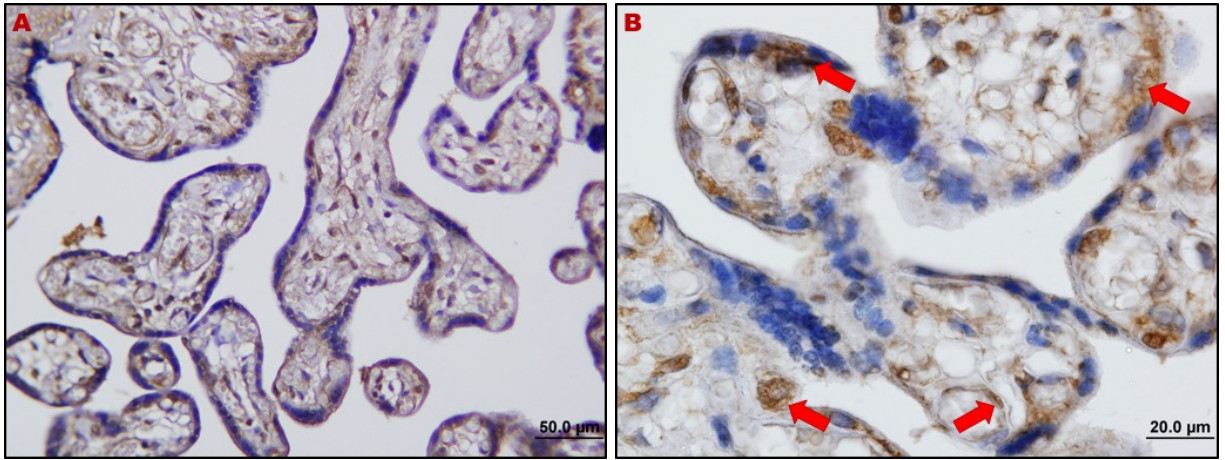
Kontrol ve GDM grubu **Fetal Periferik (FP)** alanda A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda şiddetli pozitif hücre A. Kaspaz-3 aktivasyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 113).

Kontrol grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 116).



Şekil 116: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde yer yer hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası, villöz stromal hücreler, vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Fetal Periferik (FP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 117).



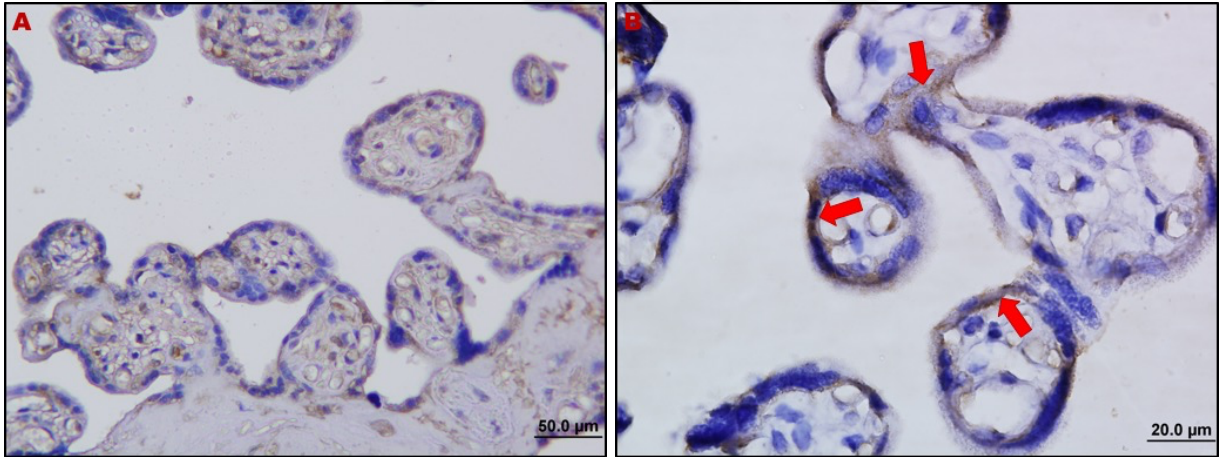
Şekil 117: GDM grubu olgularına ait plasenta **Fetal Periferik (FP)** alan doku kesitlerinde şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası, villöz stromal hücreler, sinsityal düğümler, vasüler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

Maternal Merkez Alan

Plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan ait kesitlerde A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında A. Kaspaz-3 ortalamaları; kontrol grubunda $0,6 \pm 0,50$, GDM grubunda ise $2,3 \pm 0,50$ olarak bulundu.

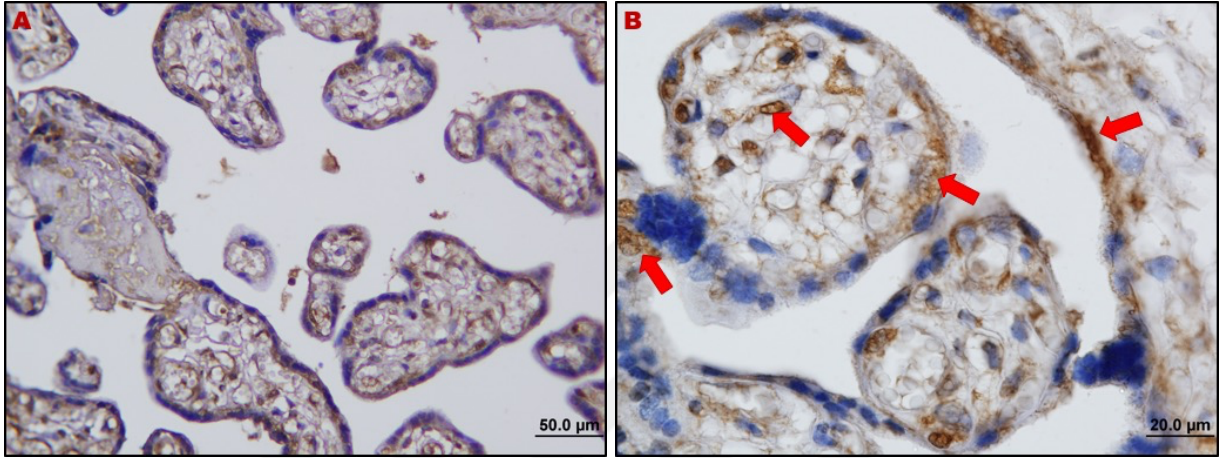
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Merkez (MM)** alanda A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda şiddetli pozitif hücre A. Kaspaz-3 aktivasyonun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 113).

Kontrol grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 118).



Şekil 118: Kontrol grubu olgularına ait plasenta **Maternal Merkez (MM)** alan doku kesitlerinde yer yer hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

GDM grubu Maternal Merkez (MM) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlar, sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, sinsityal düğümler, vasküler endotelyal hücreler şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi. (Şekil 119).



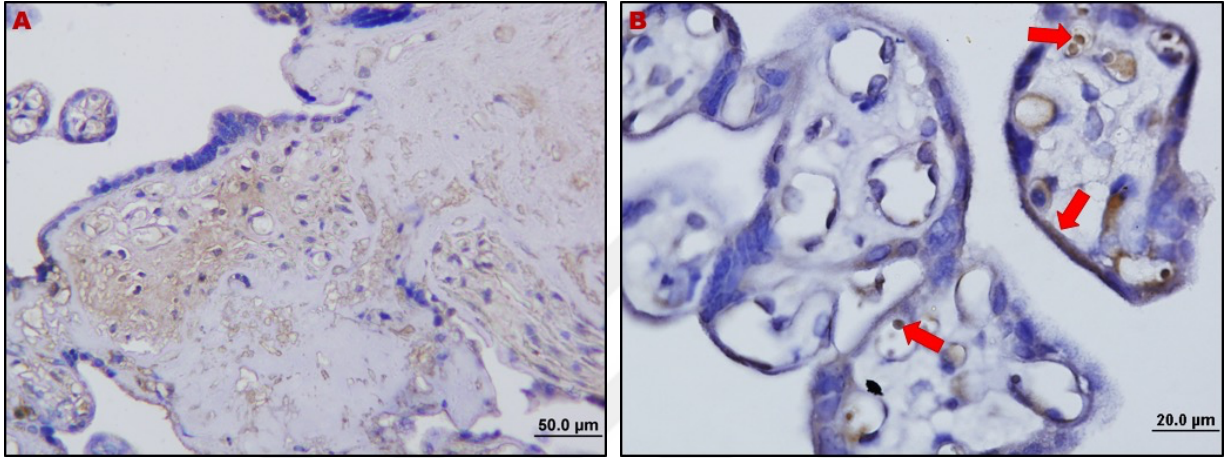
Şekil 119: GDM grubu olgularına ait plasenta Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücre sitozolü, villöz stromal hücreler, vasküler endotelyal hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

Maternal Periferik Alan

Plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan ait kesitlerde A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında A. Kaspaz-3 ortalamaları; kontrol grubunda $0,52 \pm 0,51$, GDM grubunda ise $2,2 \pm 0,40$ olarak bulundu.

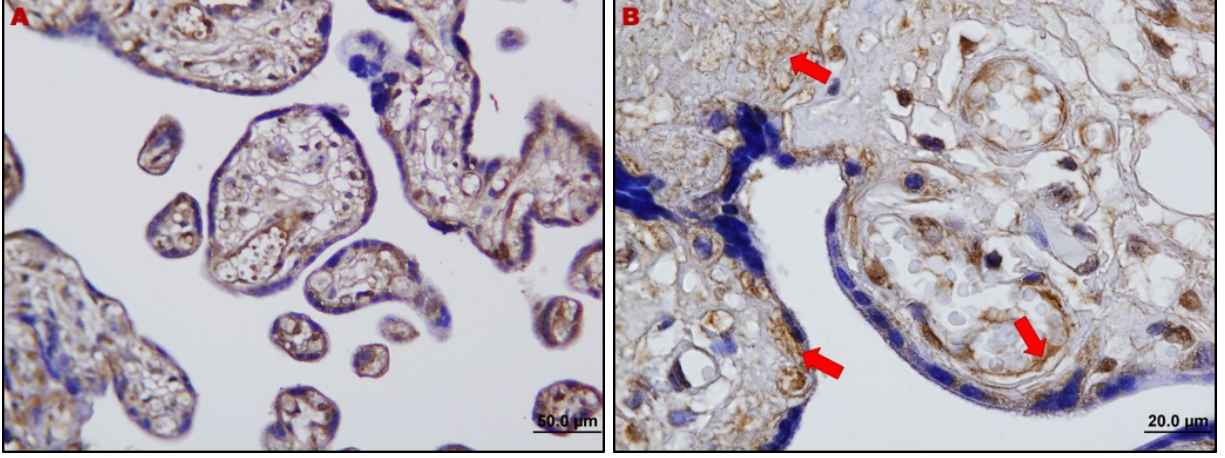
Kontrol ve GDM grubu **Maternal Periferik (MP)** alanda A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; GDM grubunda şiddetli pozitif hücre A. Kaspaz-3 aktivasyonunun Kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,001$) (Şekil 113).

Kontrol grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlar, villöz stromal hücreler ve vasküler endotelyal hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 120).



Şekil 120: Kontrol grubu olgularına ait plasenta Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde yer yer hafif A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast tabakası, villöz stromal hücreler, desidual hücreler (kırmızı ok) (A:x40, B:x100)

GDM grubu Maternal Periferik (MP) alana ait doku kesitleri incelendiğinde kök ve terminal villuslar, fetal kapiller ve maternal damarlar ile sinsityal alanlarda şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu izlendi (Şekil 121).



Şekil 121: GDM grubu olgularına ait plasenta **Maternal Periferik (MP)** alan doku kesitlerinde şiddetli A. Kaspaz-3 pozitif hücre aktivasyonu; sinsityotrofoblast epitel hücreleri, villöz stromal hücreler, vasküler endotelial hücreler (**kırmızı ok**) (**A:x40, B:x100**)

4.4. İmmün- Floresan Bulgular

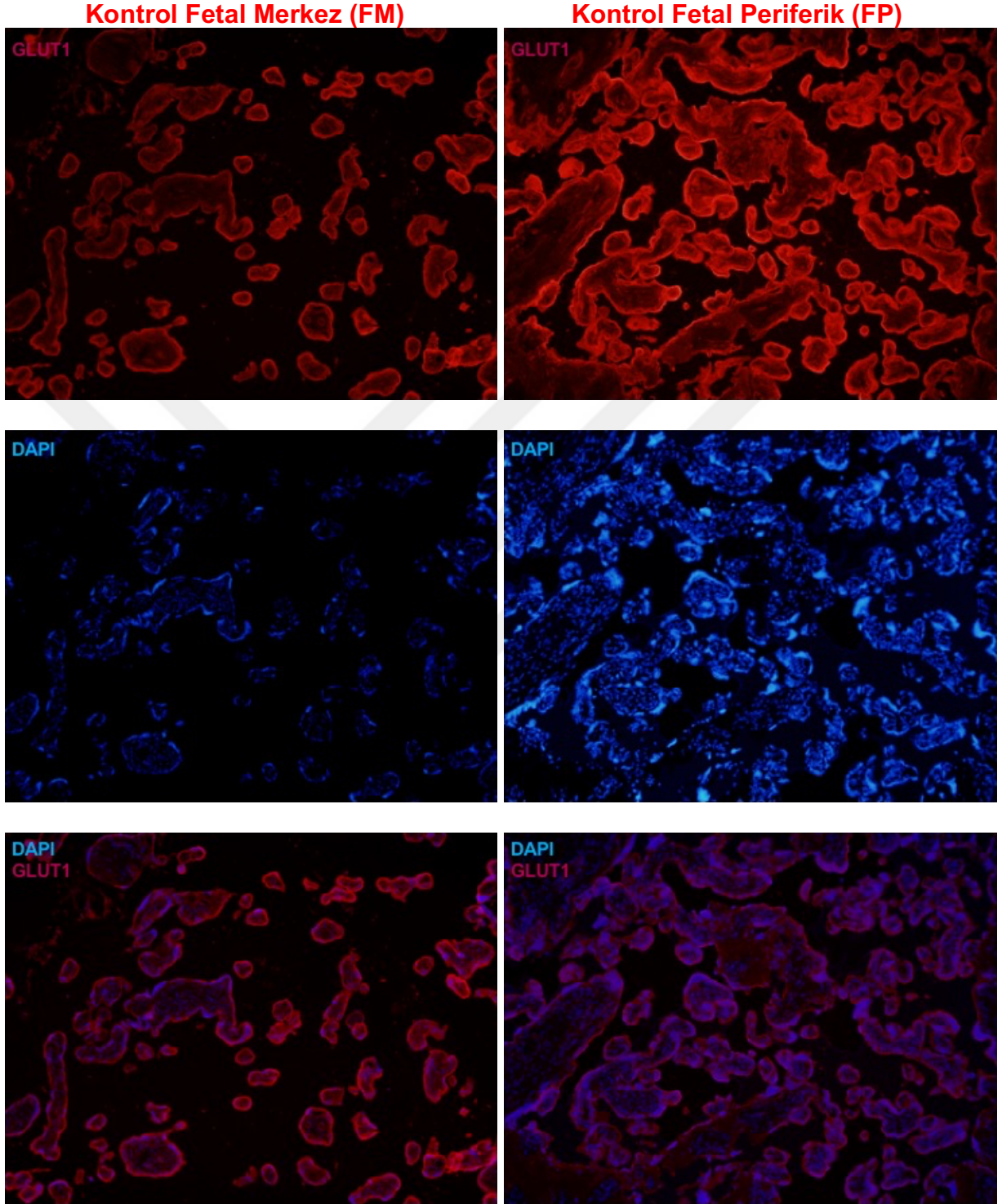
4.4.1. GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

4.4.1.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

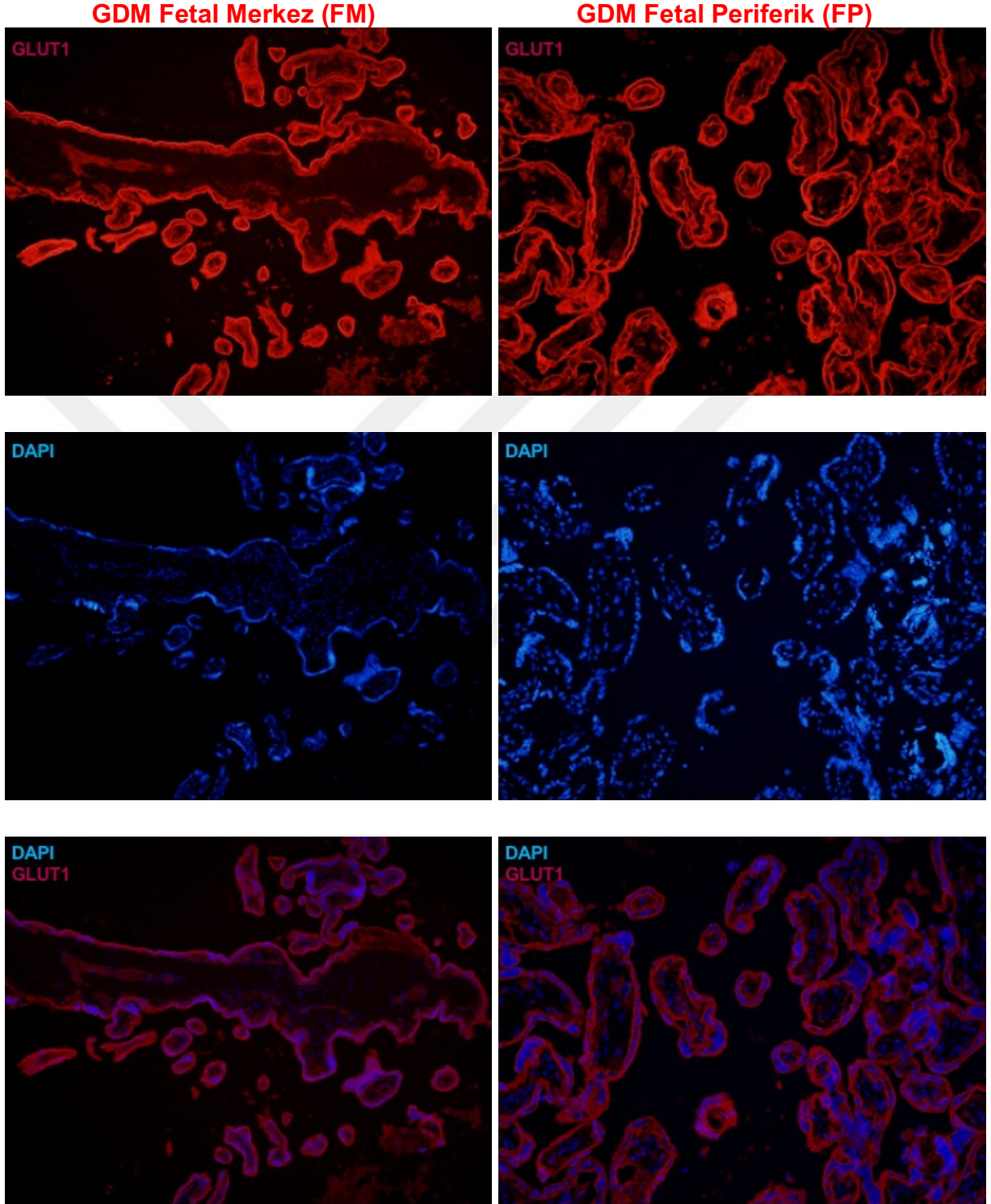
Kontrol grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 immunfloresan değerlendirmesinde her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları ile vasküler villus endotelinde GLUT 1 ekspresyonu gözlemlendi. Kontrol grubu olguların Fetal Periferik alan GLUT 1 ekspresyon şiddeti Fetal Merkez alana göre daha fazla olduğu tespit edildi (Şekil 122).

GDM grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 immunfloresan değerlendirmesinde de her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları ile vasküler villus endotelinde GLUT 1 ekspresyonu gözlemlendi. GDM grubu olguların Fetal Periferik alan GLUT 1 ekspresyon şiddeti Fetal Merkezi alana göre daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 123).

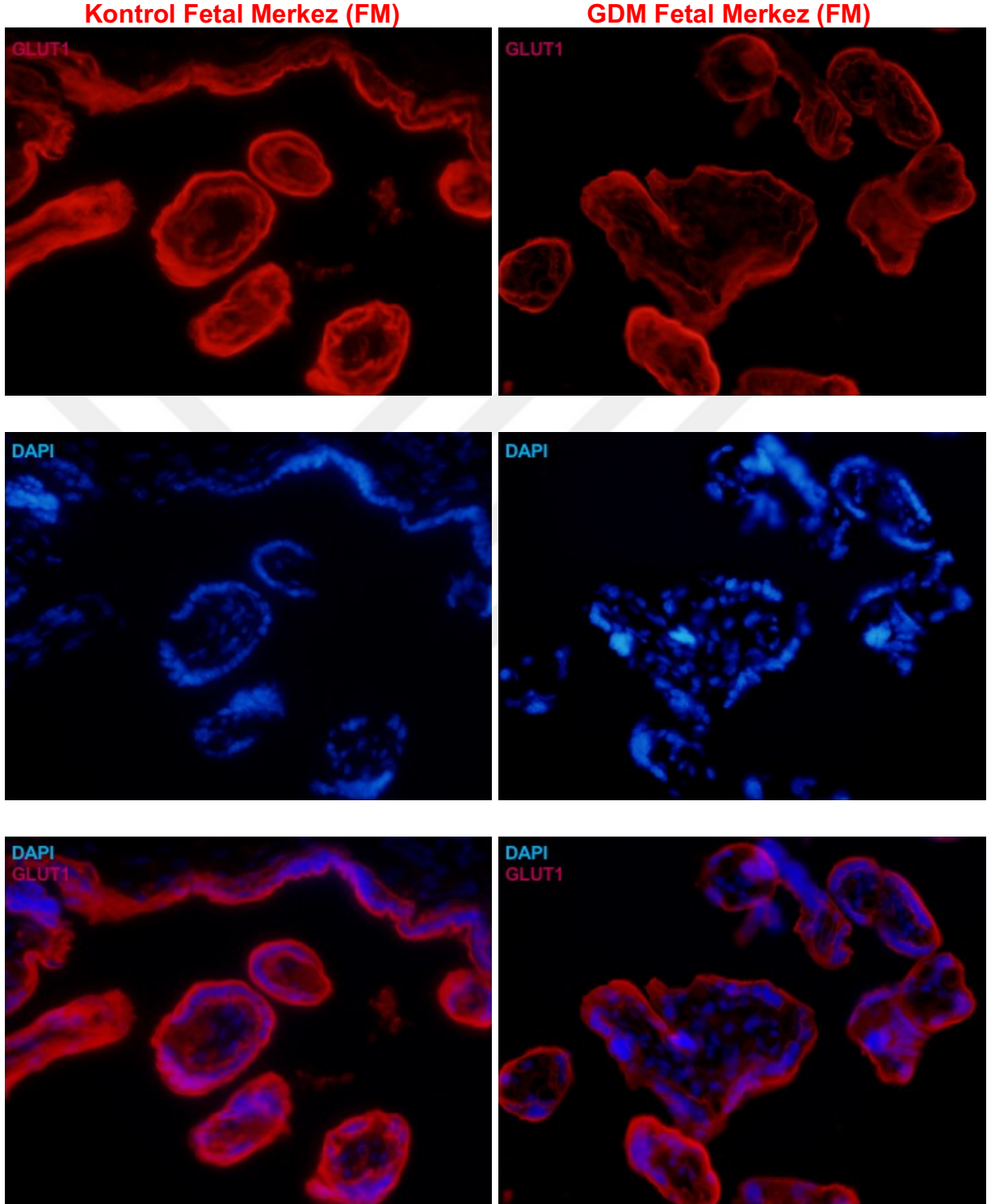
Kontrol ve **GDM** grubu olgularında **Fetal Merkez (FM)** ve **Fetal Periferik (FP)** alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında Kontrol grubuna göre GDM grubu olgularında GLUT 1 ekspresyonunun kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler villusların endotel orta şiddete olduğu sinsityotrofoblast tabakası mikrovillus membrana göre bazal membranda GLUT 1 ekspresyonun oldukça az olduğu gözlemlendi (Şekil 124,125).



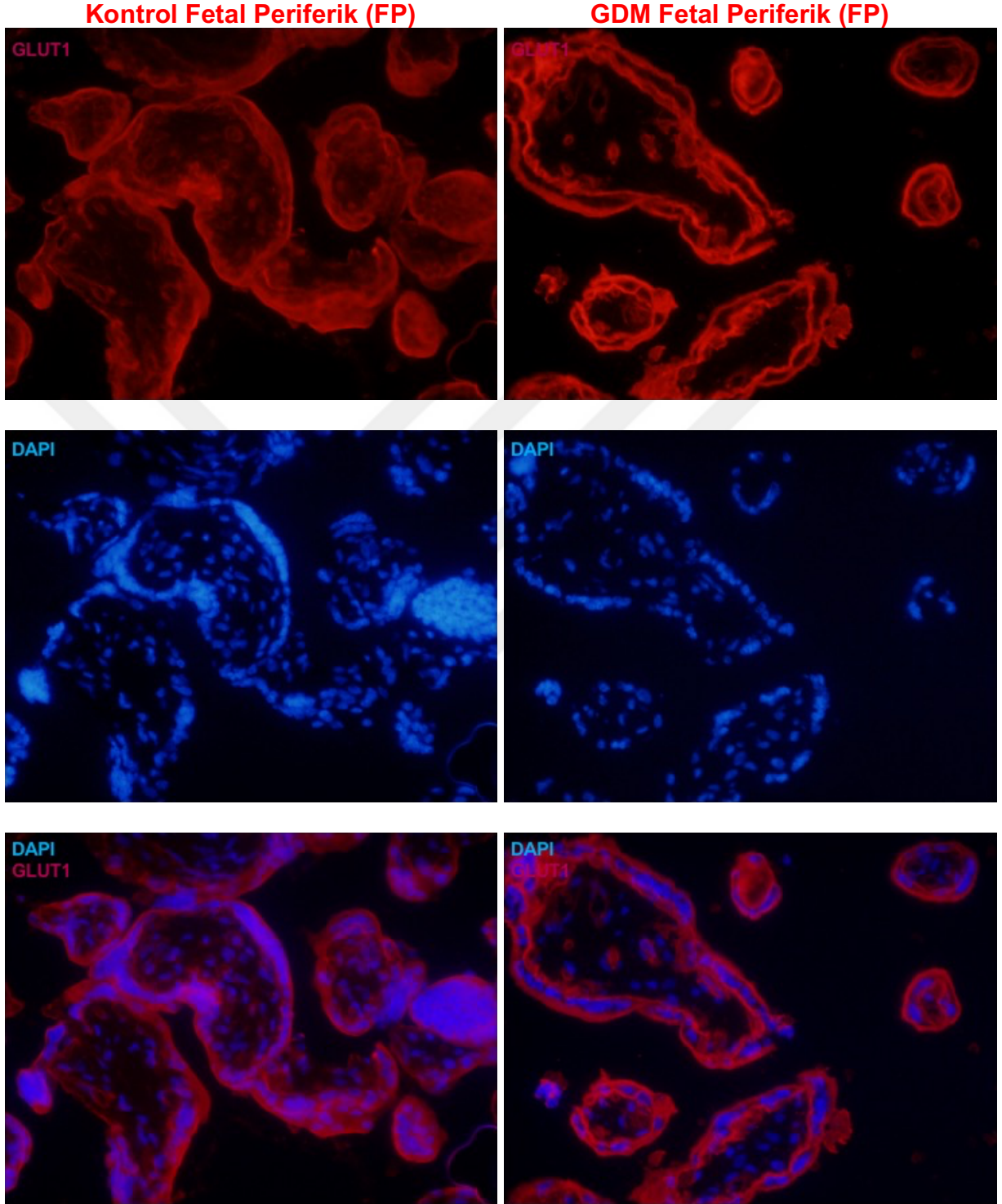
Şekil 122: Kontrol grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)



Şekil 123: GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)



Şekil 124: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)



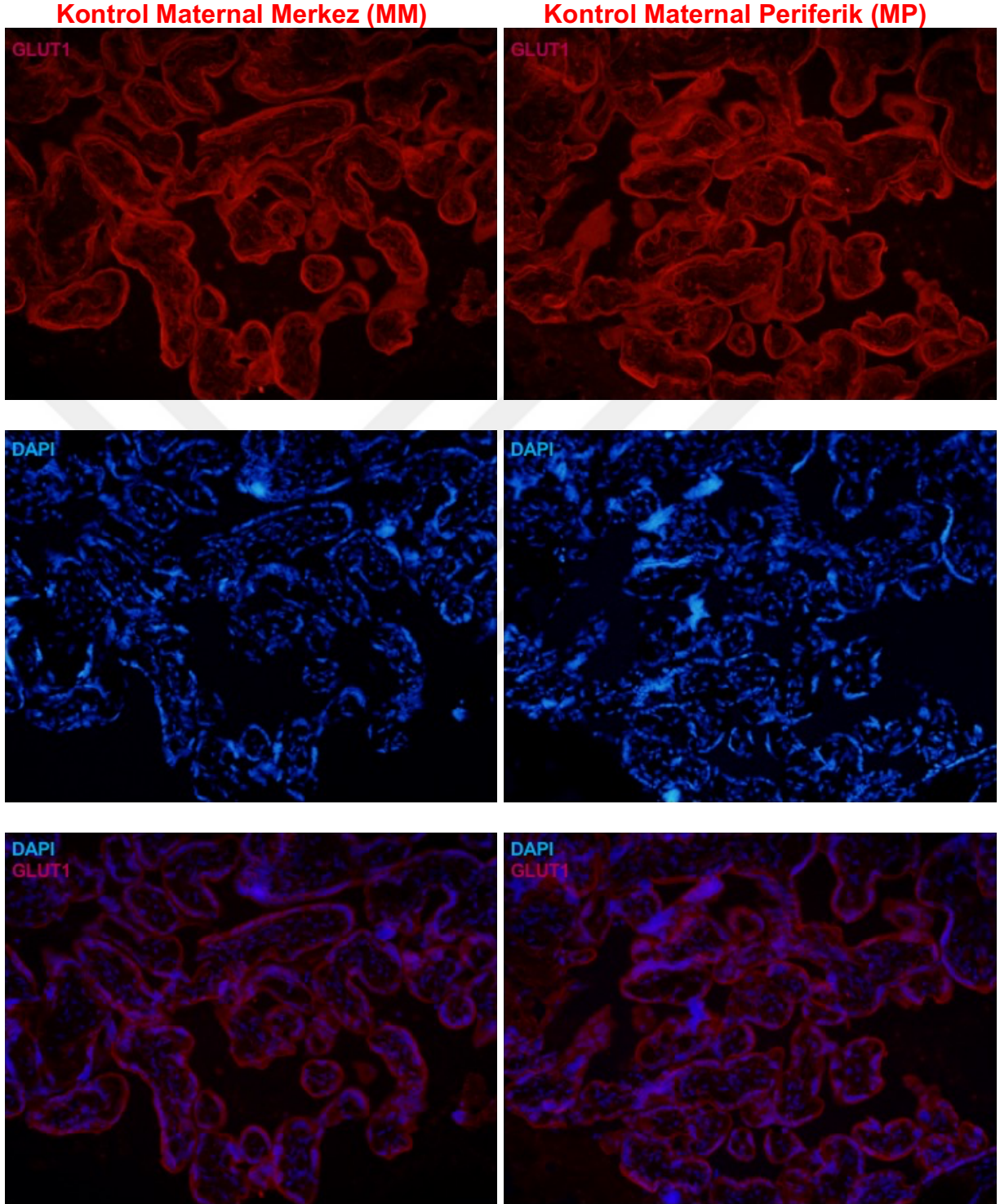
Şekil 125: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

4.4.1.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 1 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

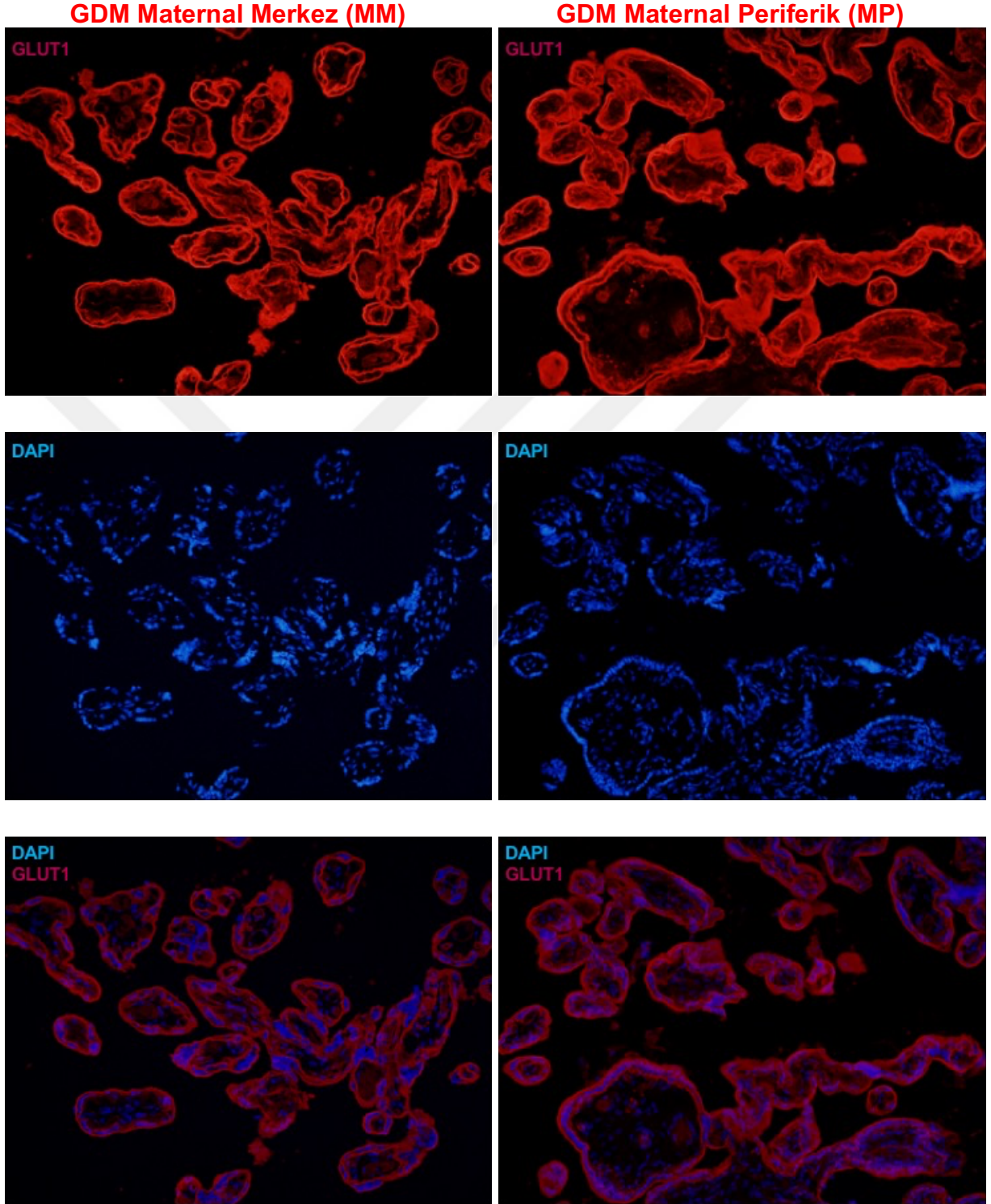
Kontrol grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 immunfloresan değerlendirmesinde her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları, sinsityal düğümler, vasküler villus endoteli ve fetal kapillerde GLUT 1 ekspresyonu gözlemlendi. Kontrol grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 1 ekspresyon oldukça şiddetli olup her iki alanda benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 126).

GDM grubu olgularında maternal yüz merkez ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 immunfloresan değerlendirmesinde de her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları, artan sinsityal düğümler, vasküler villus endotelinde ve artan fetal kapillerde GLUT 1 ekspresyonu yer yer orta şiddette gözlemlendi. GDM grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 1 ekspresyonun her iki alanda benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 127).

Kontrol ve GDM grubu olgularında Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 1 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında Kontrol grubuna göre GDM grubu olgularında GLUT 1 ekspresyonunun serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler villusların endotelinde hafif immünreaktivite gösterdiği sinsityotrofoblast tabakası mikrovillus membrana göre bazal membranda GLUT 1 ekspresyonun oldukça az olduğu gözlemlendi (Şekil 128, 129).

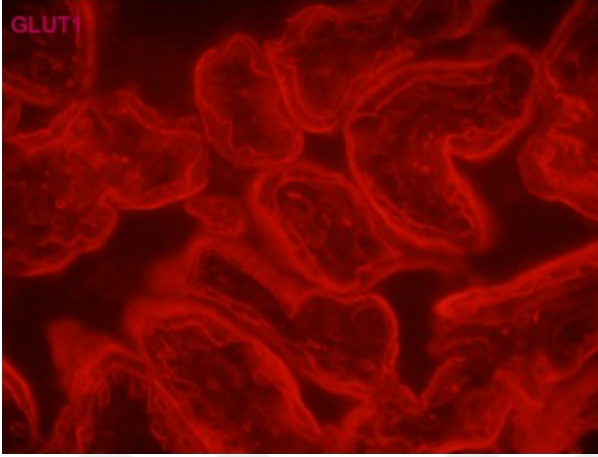


Şekil 126: Kontrol grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

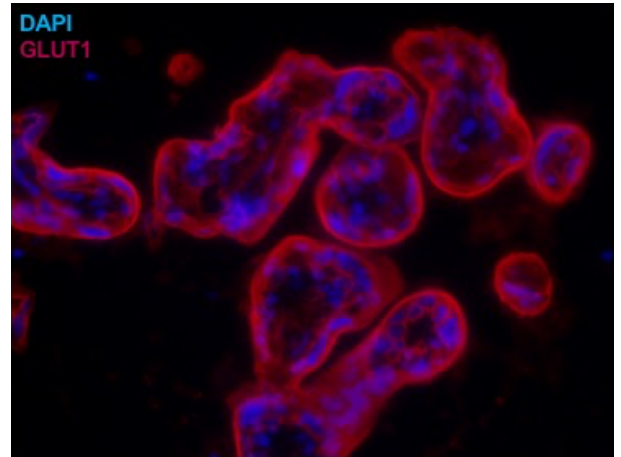
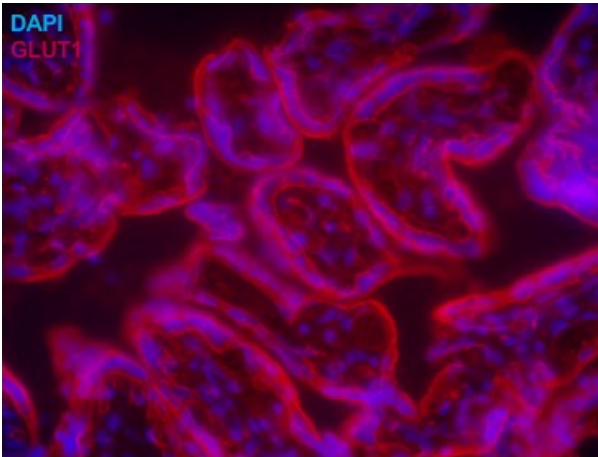
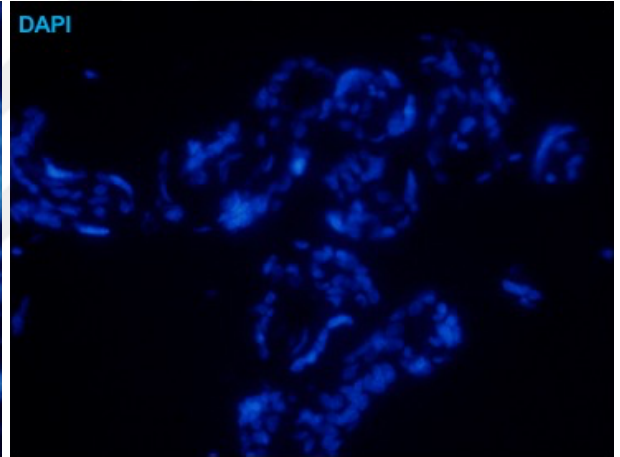
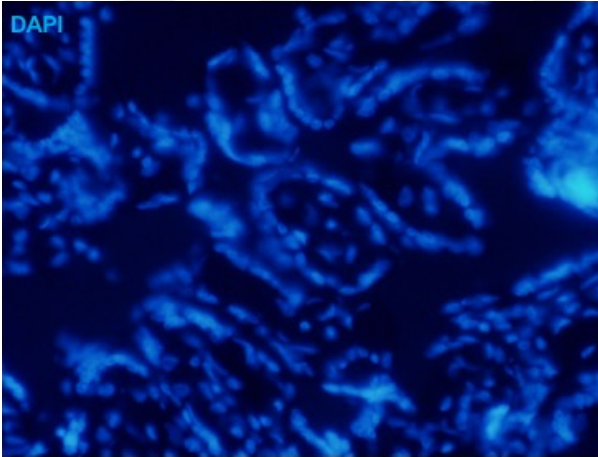
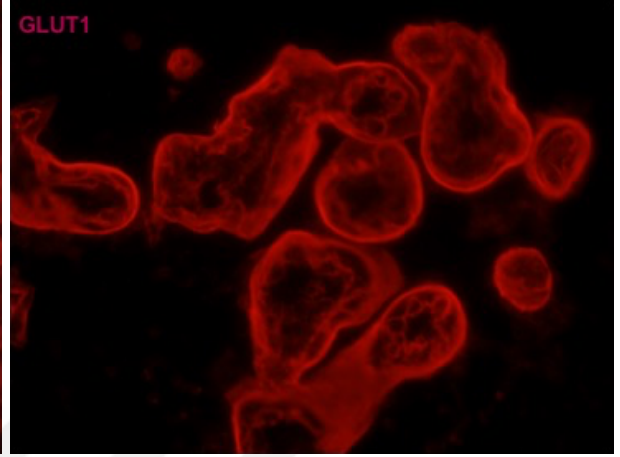


Şekil 127: GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) alan doku kesitlerinde GLUT 1. Yeşil Renk: **GLUT 1**, Mavi Renk: **DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Merkez (MM)

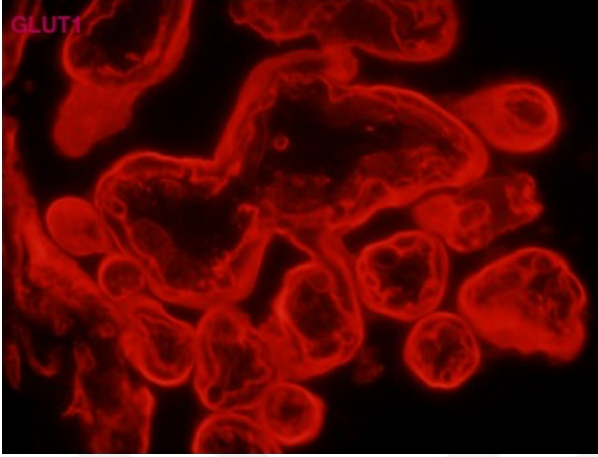


GDM Maternal Merkez (MM)

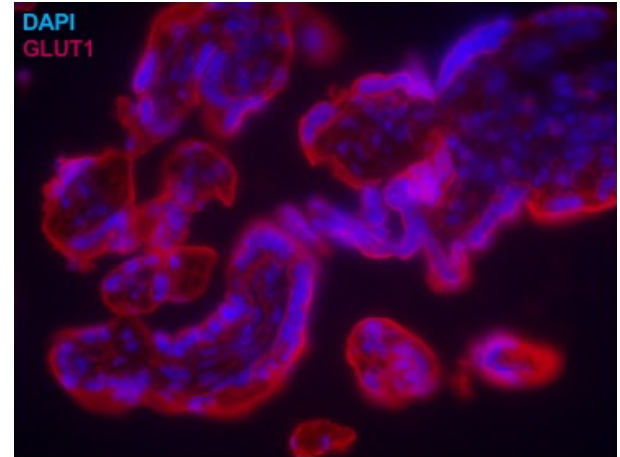
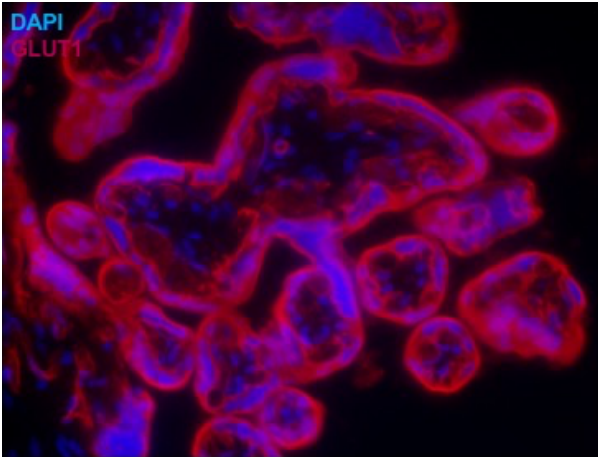
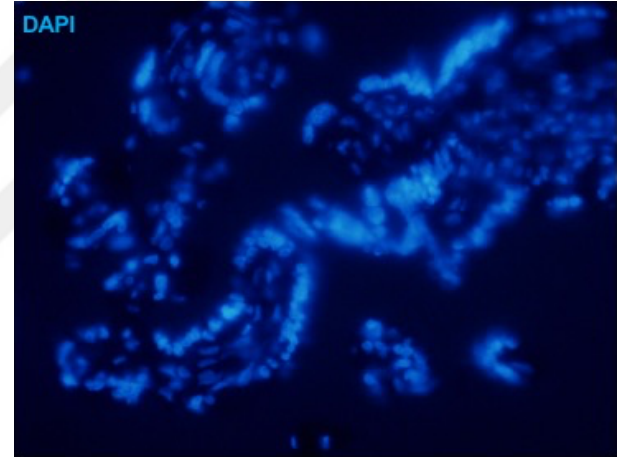
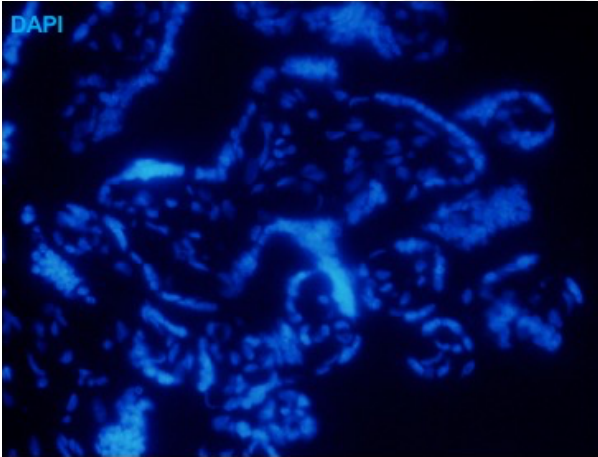
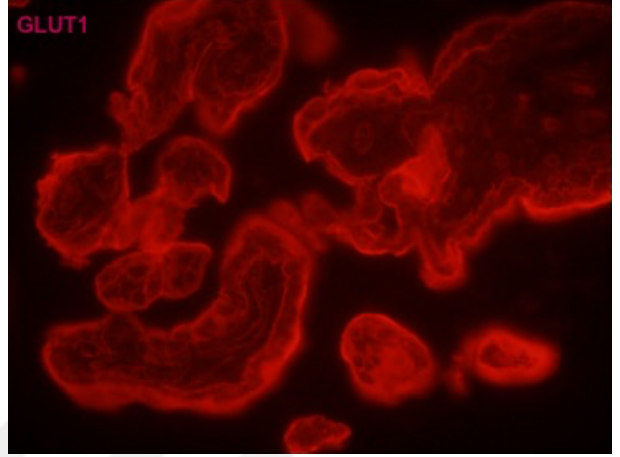


Şekil 128: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (MM) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Periferik (MP)



GDM Maternal Periferik (MP)



Şekil 129: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 1. **Yeşil Renk: GLUT 1, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

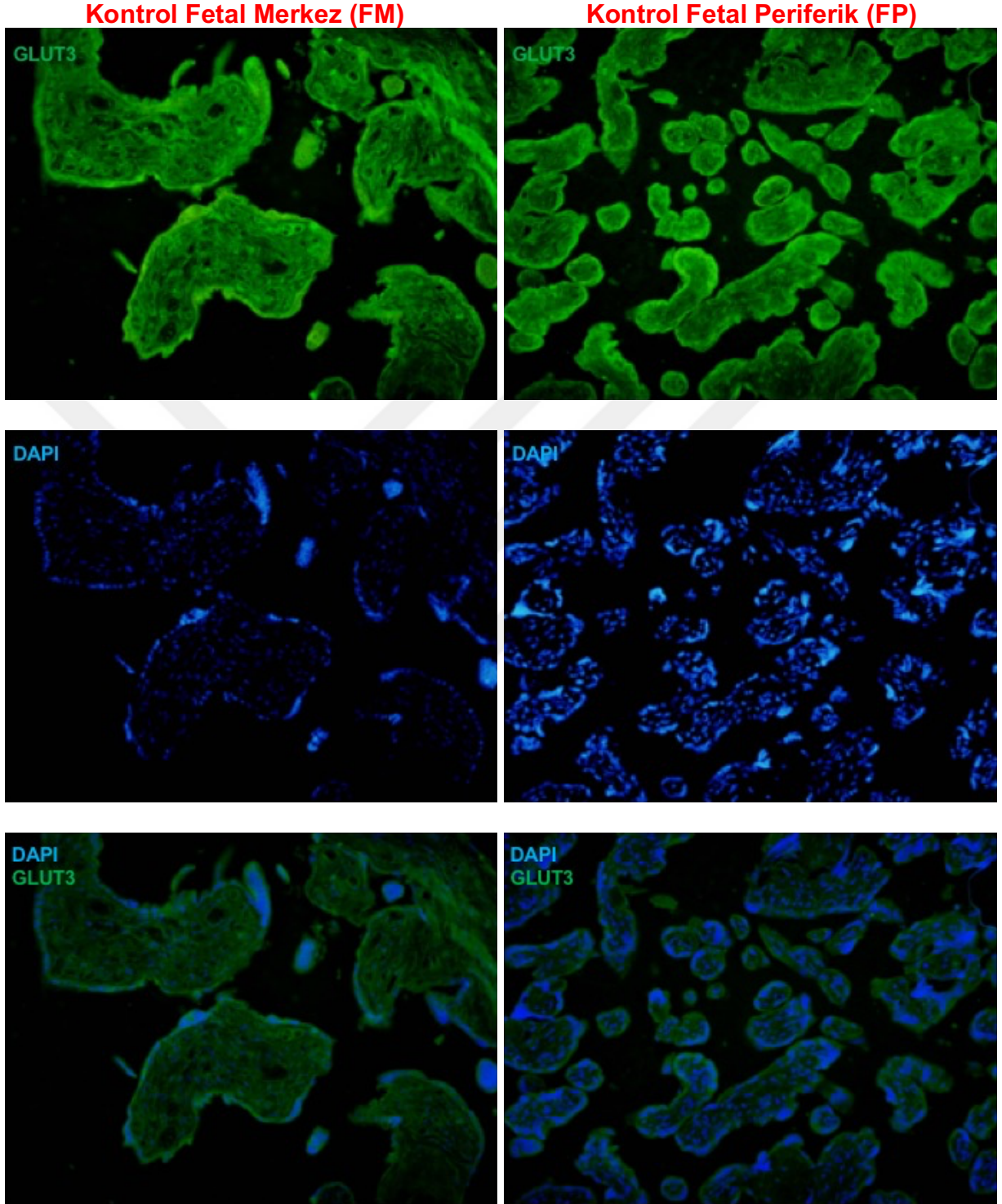
4.4.2. GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

4.4.2.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

Kontrol grubu olgularında fetal yüz merkez ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 immunfloresan değerlendirmesinde her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranlar, villus stroması, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 3 ekspresyonu orta şiddette gözlemlendi. Kontrol grubu olguların Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alanlarda GLUT 3 ekspresyon şiddetinin benzer olduğu tespit edildi. Sinsityotrofoblast tabakası bazal membranda GLUT 3 varlığı yer yer olup MVM'ye göre immünreaktive şiddetinin oldukça düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 130).

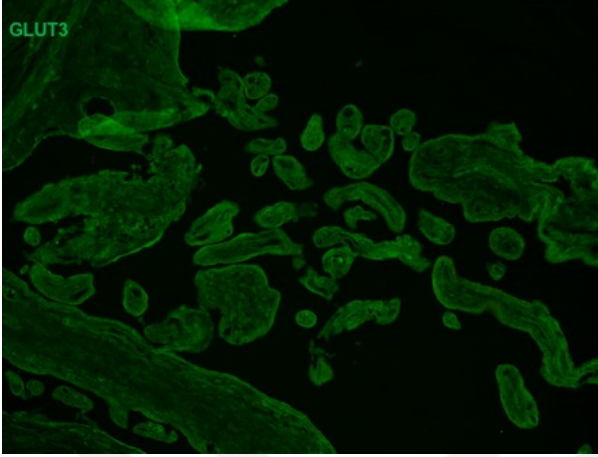
GDM grubu olgularında fetal yüz merkez ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 immunfloresan değerlendirmesinde de her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 3 ekspresyonun oldukça şiddetli gözlemlendi. GDM grubu olguların Fetal Periferik alan GLUT 3 ekspresyon şiddeti Fetal Merkezi alana göre daha az olduğu gözlemlendi (Şekil 131).

Kontrol ve GDM grubu olgularında Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında GDM grubuna göre Kontrol grubu olgularında GLUT 3 ekspresyonunun kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal kapiller ve vasküler villusların endotellinde protein ekspresyonu oldukça şiddetli olduğu sinsityotrofoblast tabakası mikrovillus membrana göre bazal membranda GLUT 3 ekspresyonun düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 132, 133).

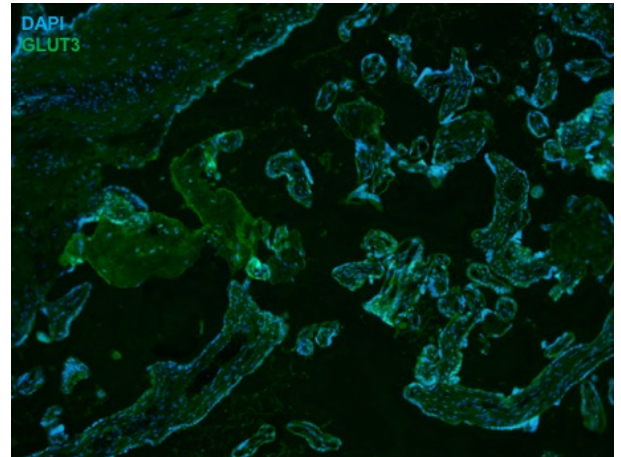
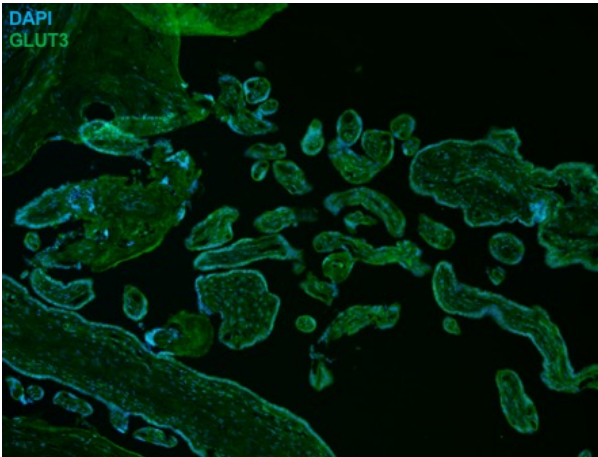
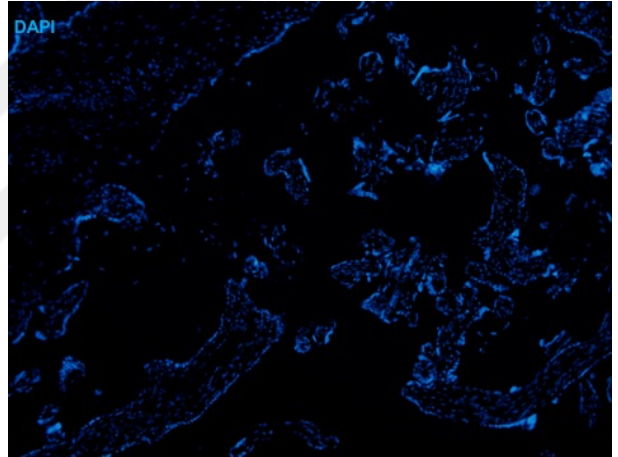
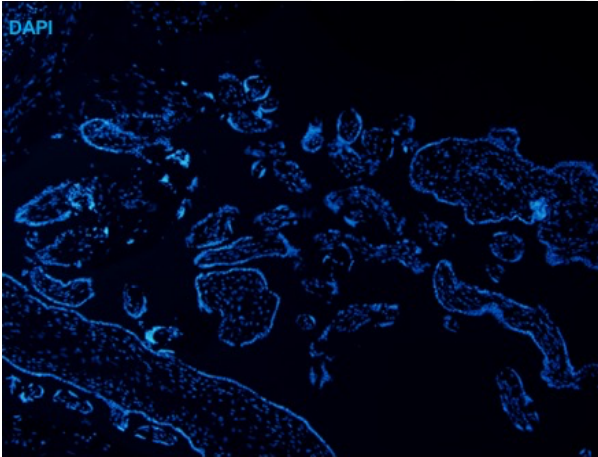
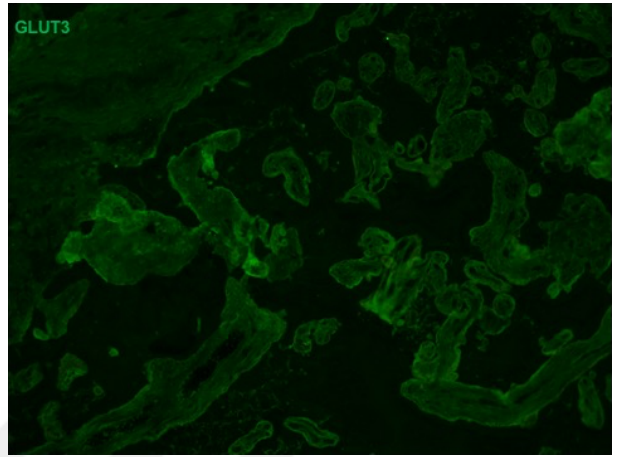


Şekil 130: Kontrol grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (**FM**) ve Fetal Periferik (**FP**) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

GDM Fetal Merkez (FM)

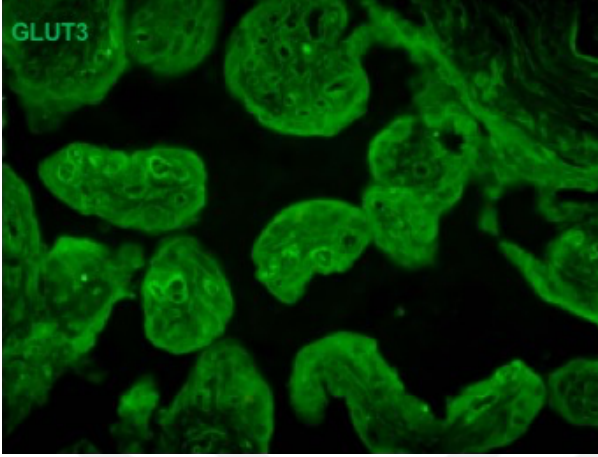


GDM Fetal Periferik (FP)

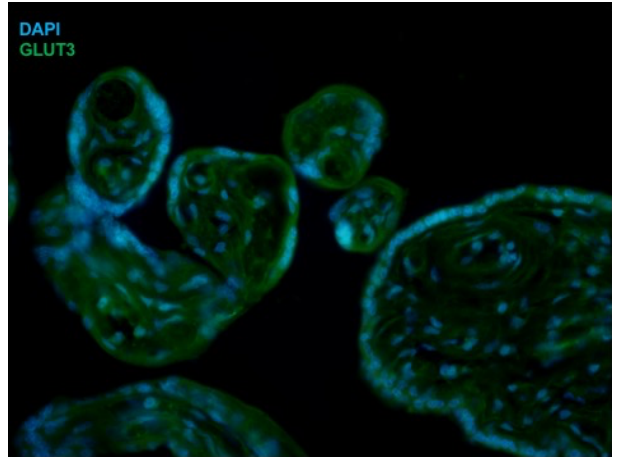
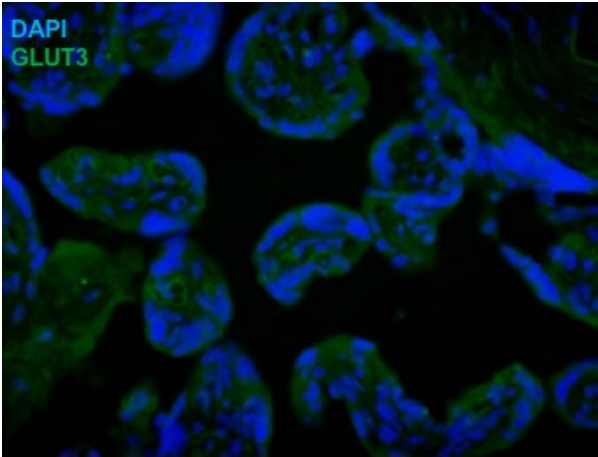
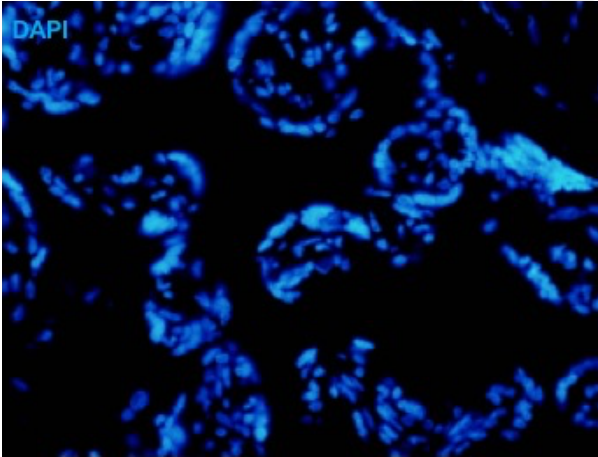
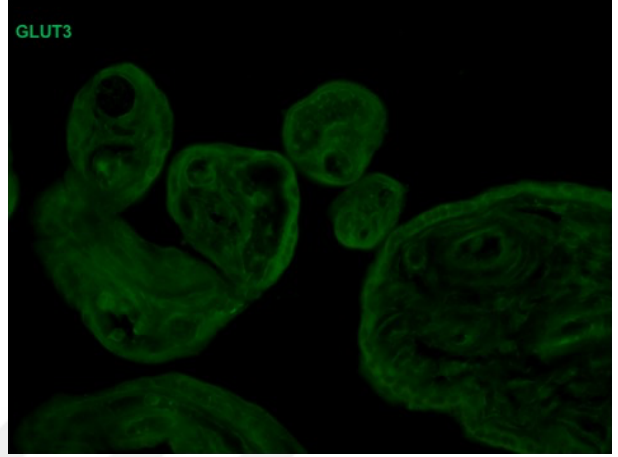


Şekil 131: GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Fetal Merkez (FM)

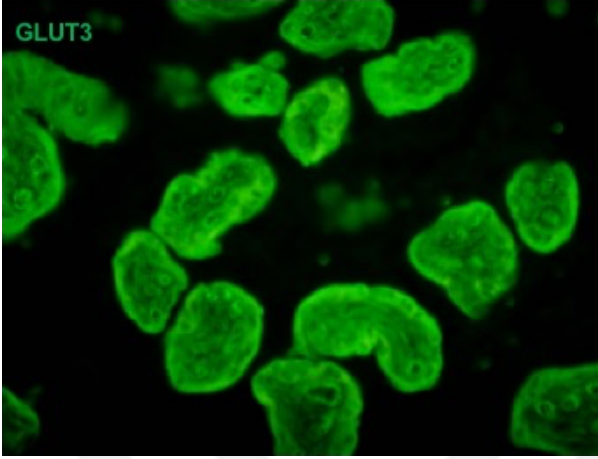


GDM Fetal Merkez (FM)

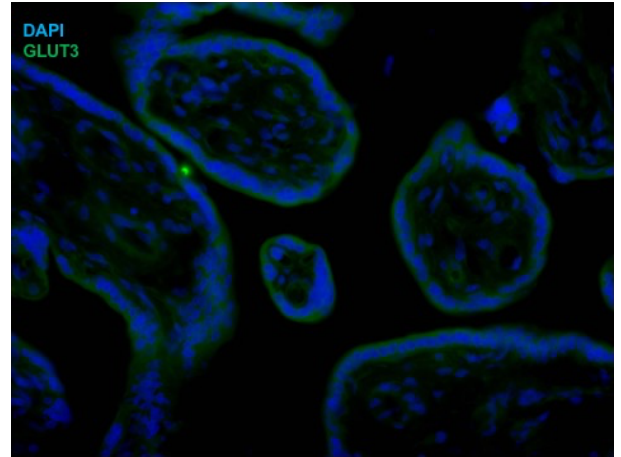
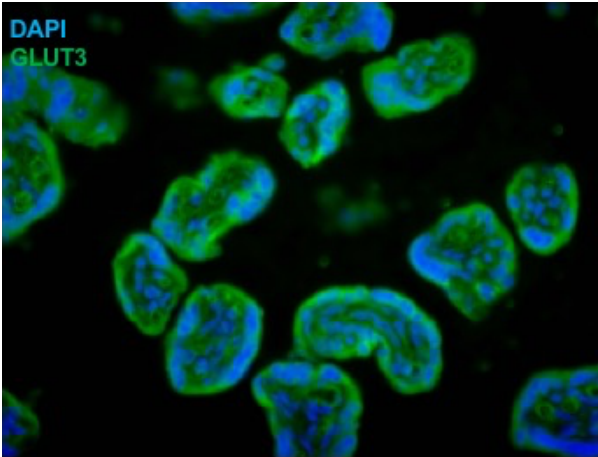
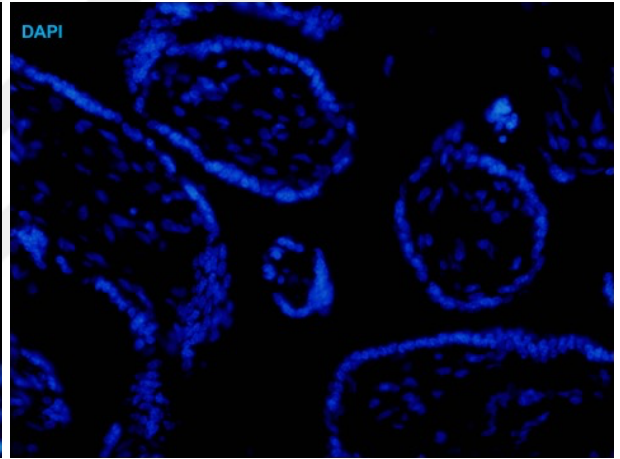
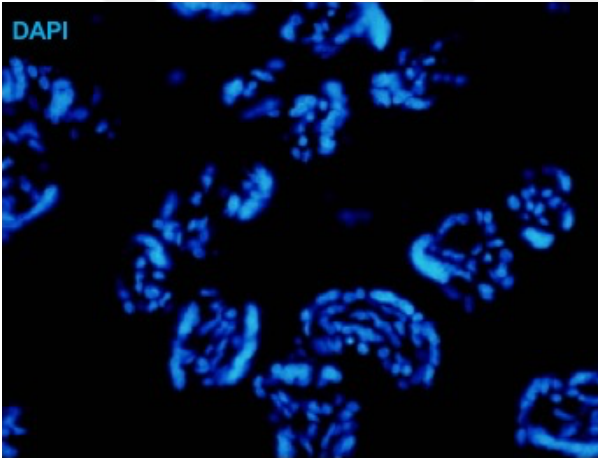
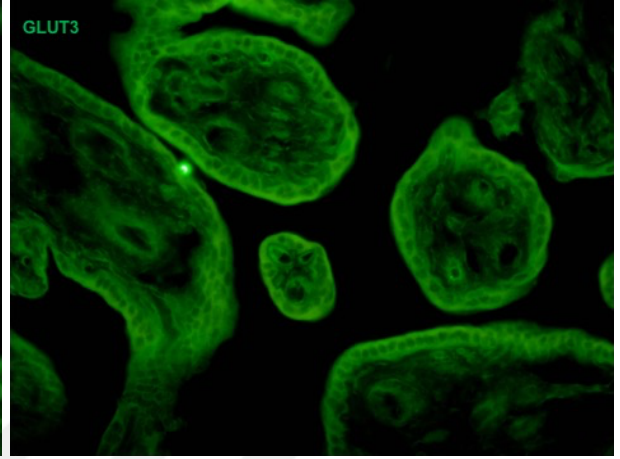


Şekil 132: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Fetal Periferik (FP)



GDM Fetal Periferik (FP)



Şekil 133: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

4.4.2.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 3 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

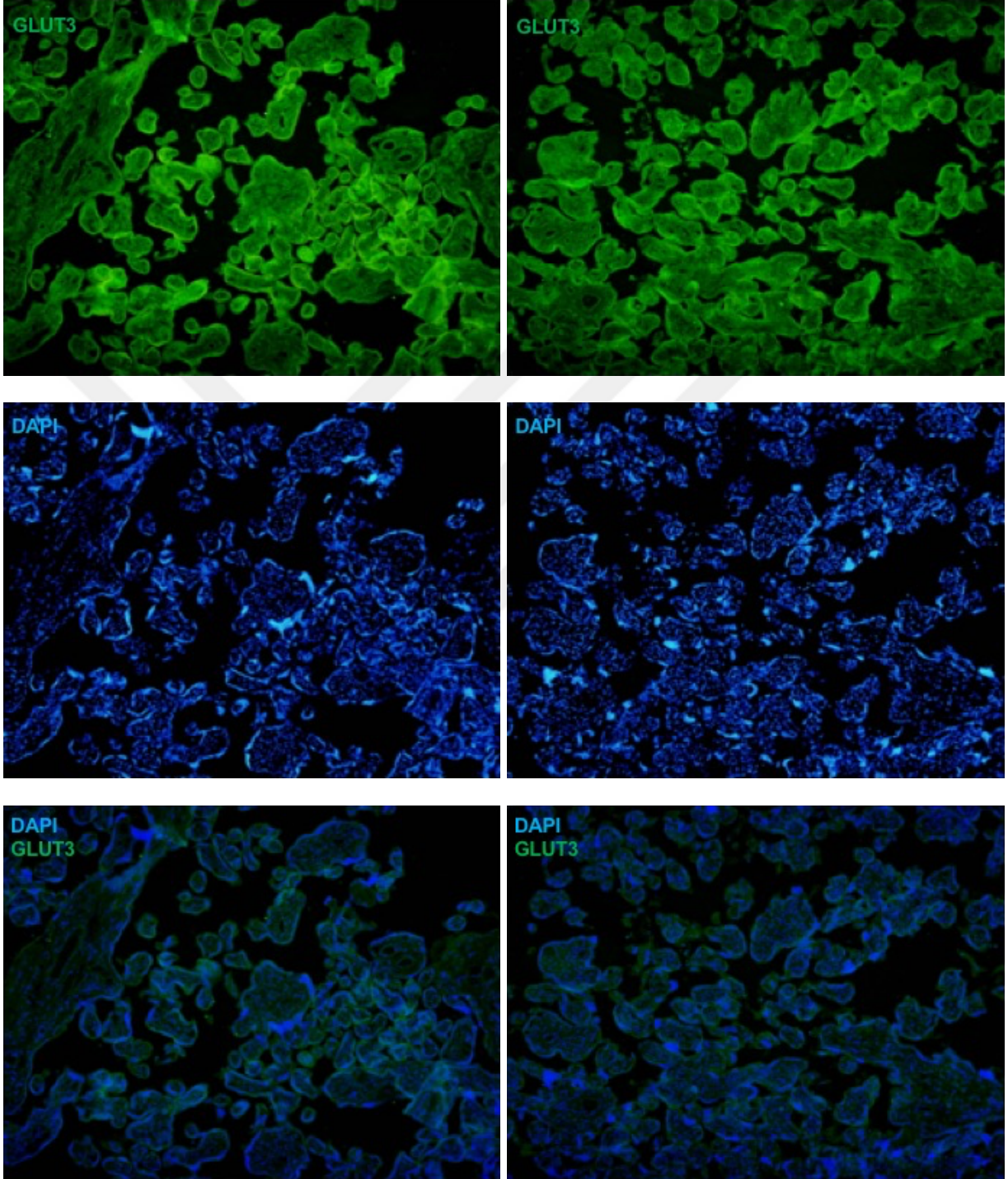
Kontrol grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 immunfloresan değerlendirmesinde her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları, sinsityal düğümler, villus stroması, vasküler villus endoteli ve fetal kapillerde GLUT 3 ekspresyonu gözlemlendi. Kontrol grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 3 ekspresyon hafif şiddette olup her iki alanda benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 134).

GDM grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 immunfloresan değerlendirmesinde de her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast bazal ve mikrovillus membranları, artan sinsityal düğümler, villus stroması, vasküler villus endotelinde ve artan fetal kapillerde GLUT 3 immünreaktivitesi oldukça şiddetli gözlemlendi. GDM grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 3 ekspresyonun her iki alanda benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 135).

Kontrol ve GDM grubu olgularında Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 3 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında GDM grubu olgularına göre Kontrol grubu olgularında GLUT 3 ekspresyonunun serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler villusların endotelinde şiddetli immünreaktivite gözlemlendi. Aynı zamanda GDM olgularında sinsityotrofoblast tabakası mikrovillus membrana göre bazal membranda GLUT 3 immünreaktivitesinin Kontrol grubu olgularına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 136, 137).

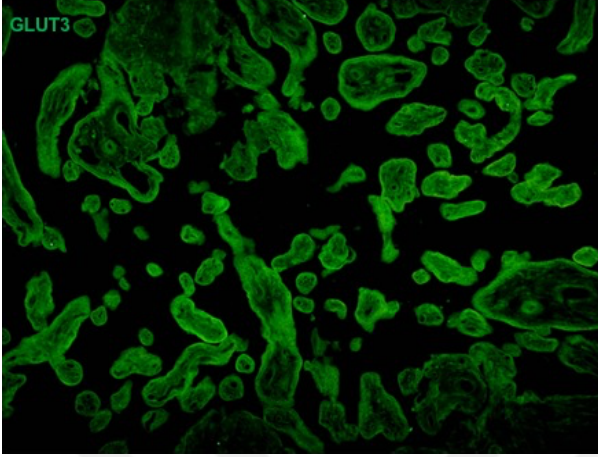
Kontrol Maternal Merkez (MM)

Kontrol Maternal Periferik (MP)

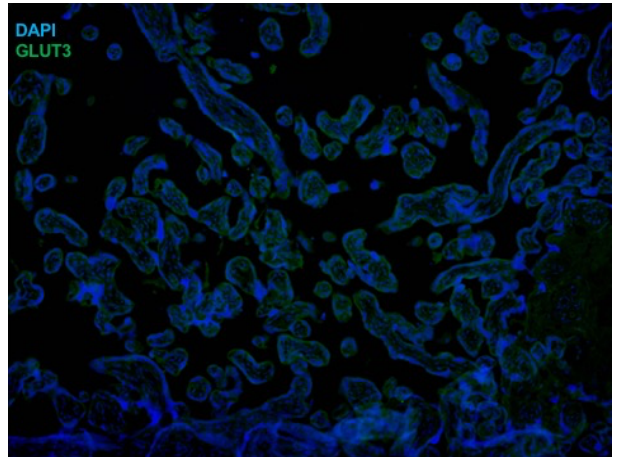
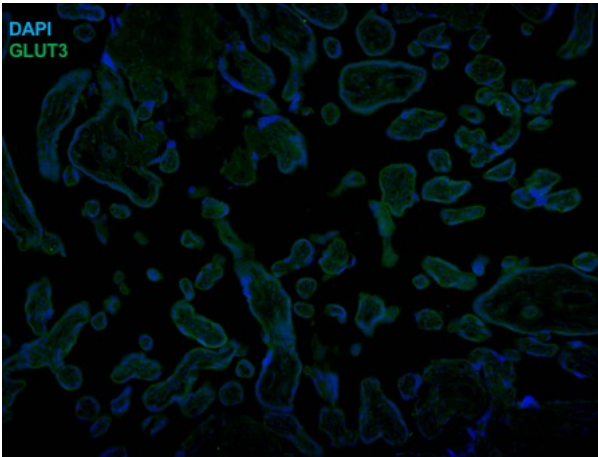
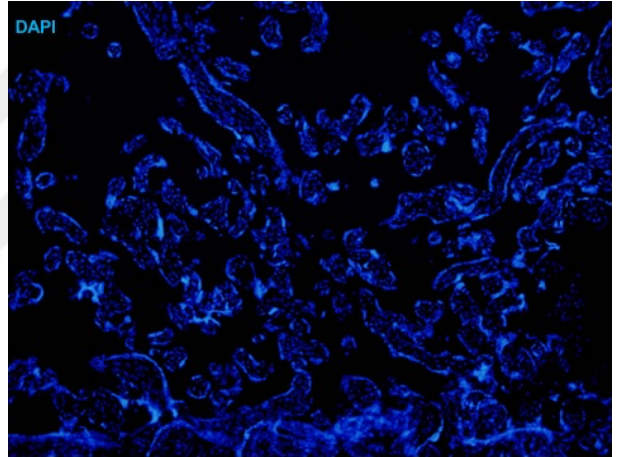
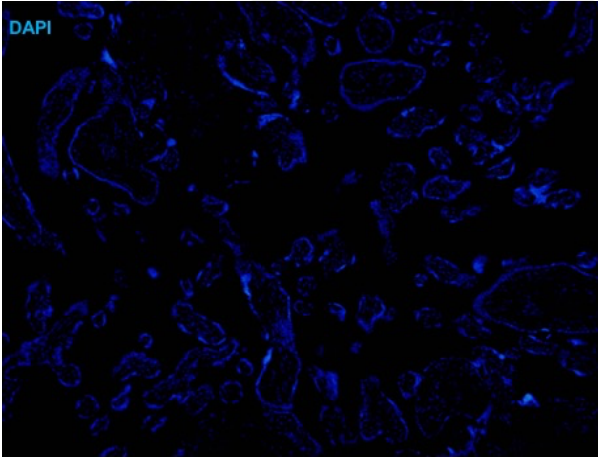
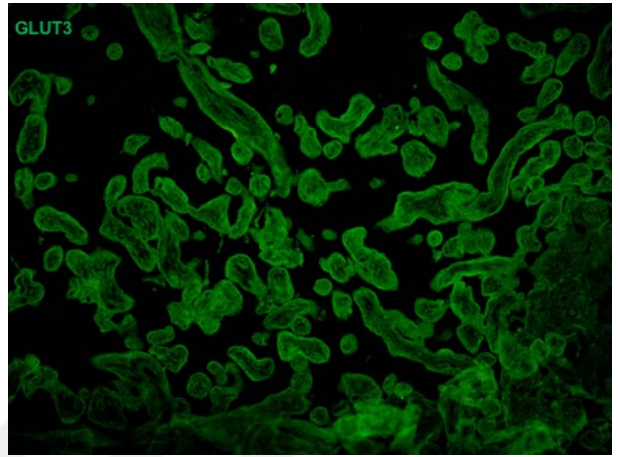


Şekil 134: Kontrol grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

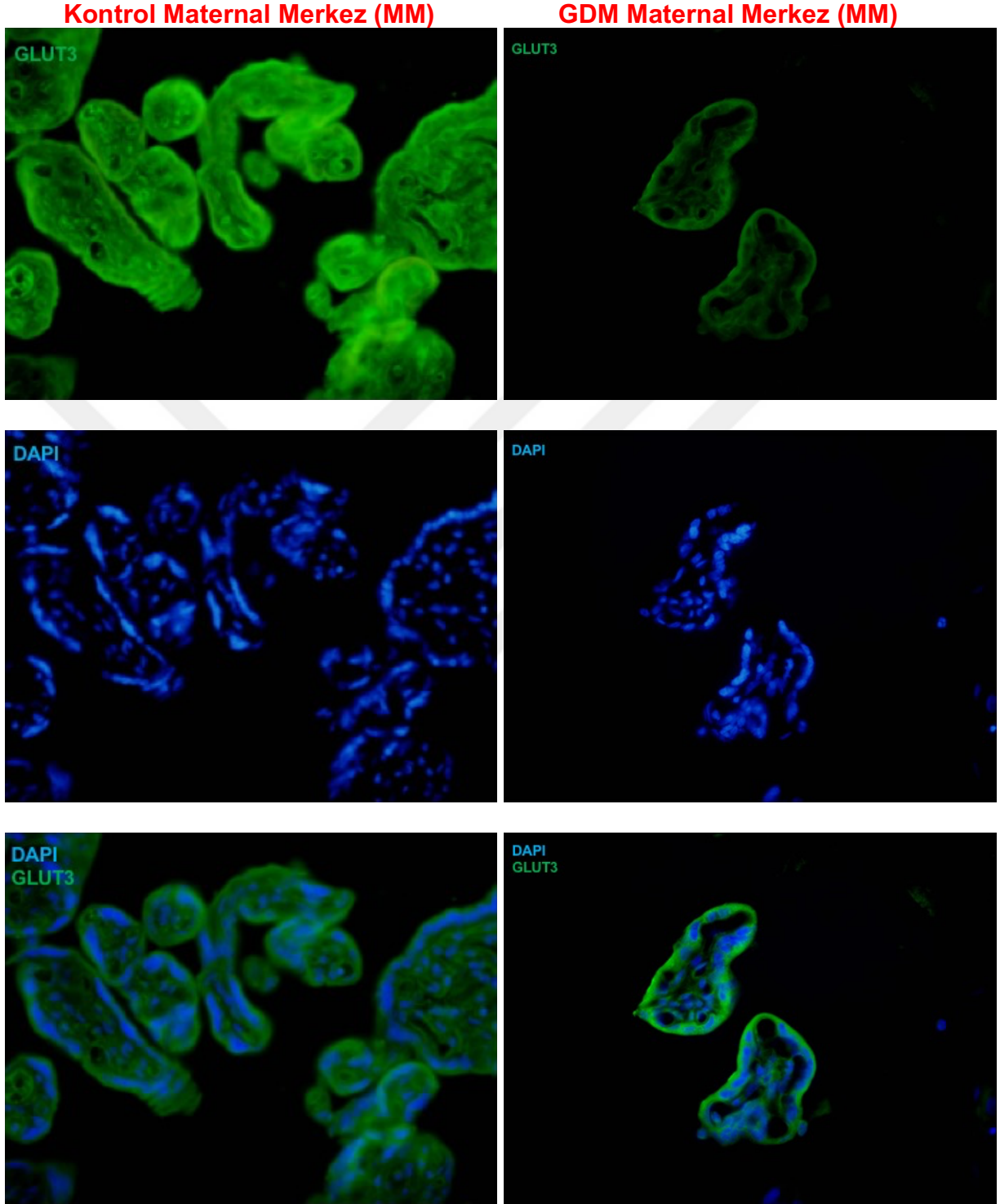
GDM Maternal Merkez (MM)



GDM Maternal Periferik (MP)

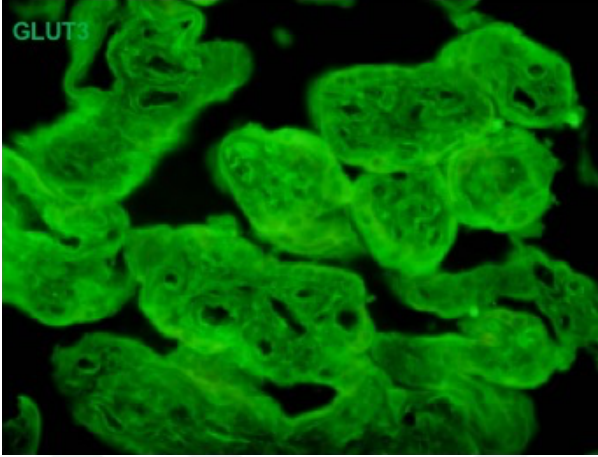


Şekil 135: GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI (IHF)**

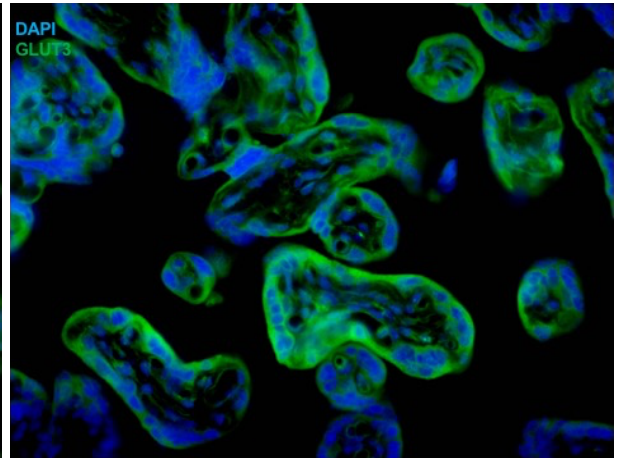
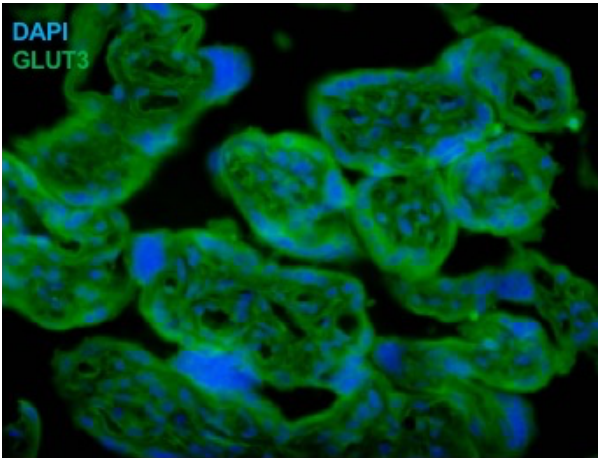
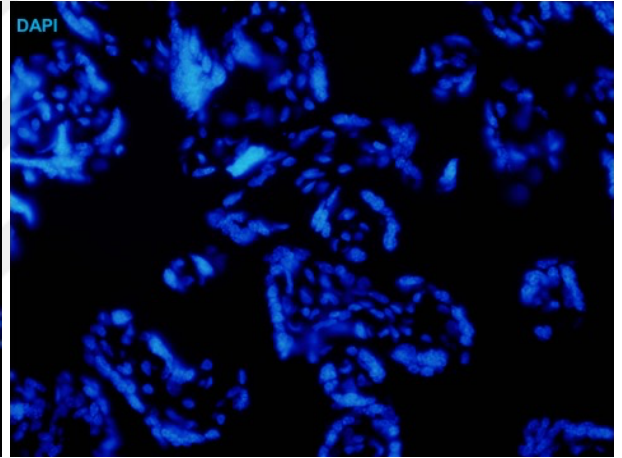
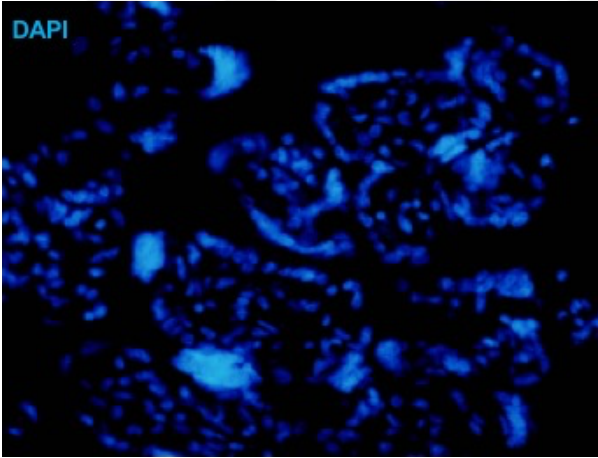
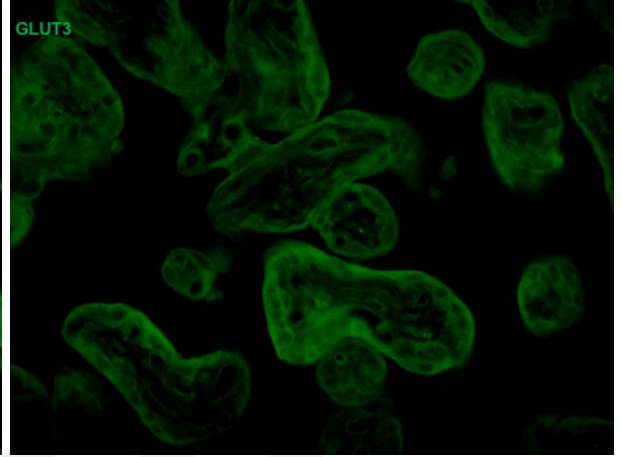


Şekil 136: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Periferik (MP)



GDM Maternal Periferik (MP)



Şekil 137: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 3. **Yeşil Renk: GLUT 3, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

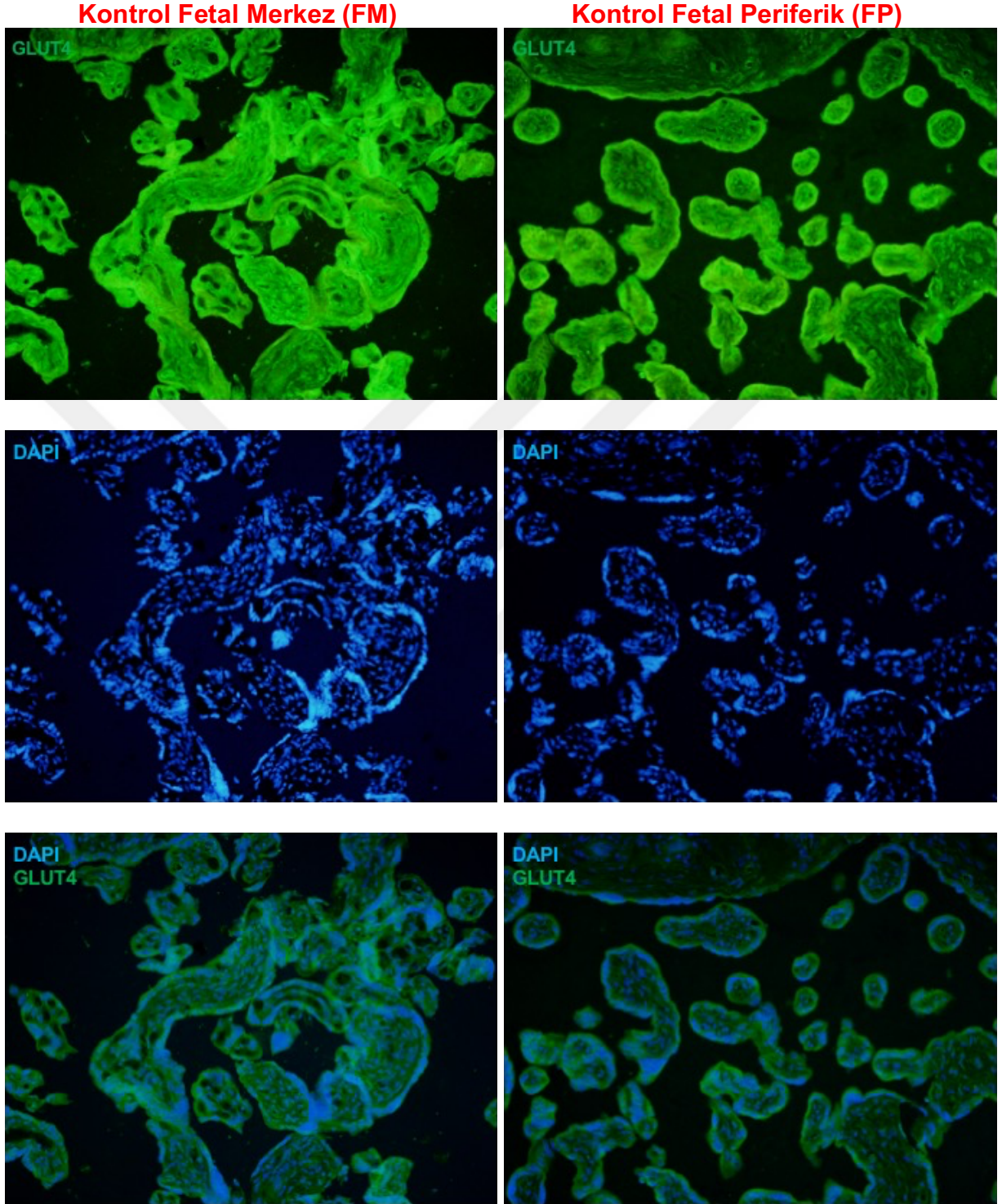
4.4.3. GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

4.4.3.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

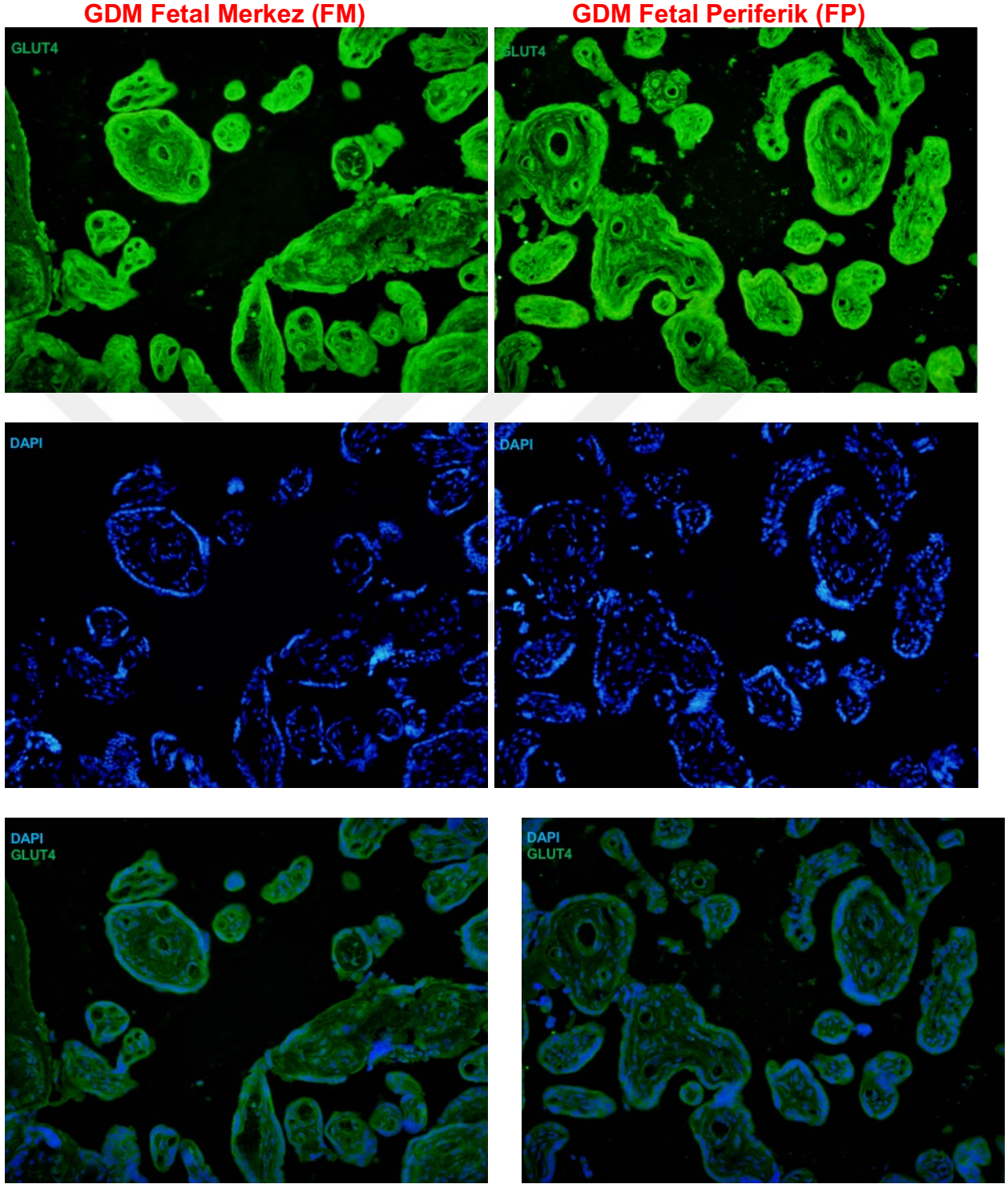
Kontrol grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 immün-floresan değerlendirmesinde her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblastlarında, villus stroması, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 4 ekspresyonu orta şiddette gözlendi. Kontrol grubu olguların Fetal Periferik (FP) alana göre Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 4 ekspresyonun benzer olduğu gözlendi (Şekil 138).

GDM grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 immün-floresan değerlendirmesinde de her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakasında, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 4 ekspresyonu oldukça düşük gözlendi. GDM grubu olguların Fetal Periferik alan GLUT 4 ekspresyonu Fetal Merkezi alana göre daha fazla olduğu gözlendi (Şekil 139).

Kontrol ve **GDM** grubu olgularında **Fetal Merkez (FM)** ve **Fetal Periferik (FP)** alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında Kontrol grubuna göre GDM grubu olgularında GLUT 4 ekspresyonunun kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal kapiller ve vasküler villusların endotellinde ekspresyonu oldukça düşük gözlendi. Sinsityotrofoblast tabakası mikrovillus membrana göre bazal membranda GLUT 4 ekspresyonun oldukça düşük gözlendi (Şekil 140, 141).

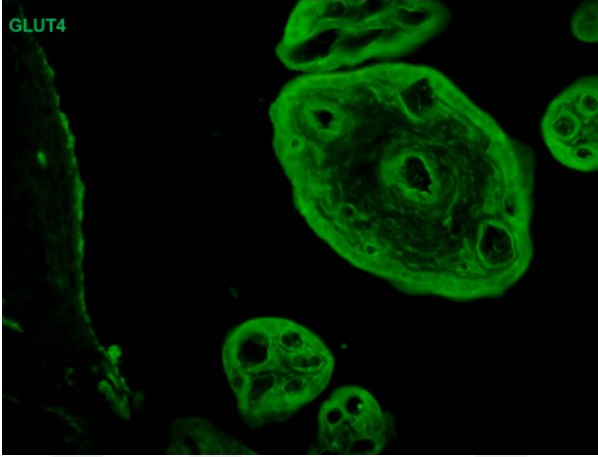


Şekil 138: Kontrol grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (**FM**) ve Fetal Periferik (**FP**) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

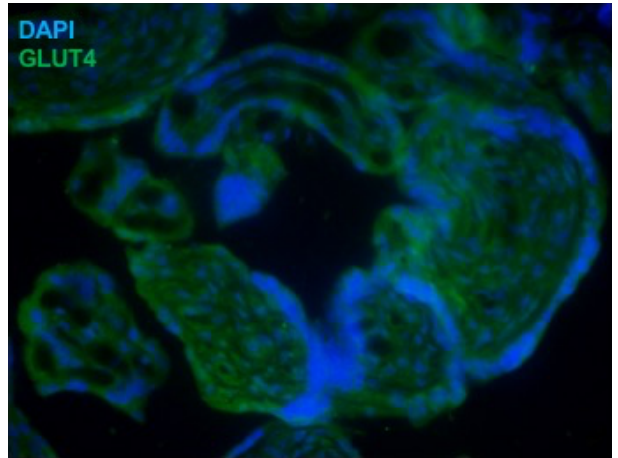
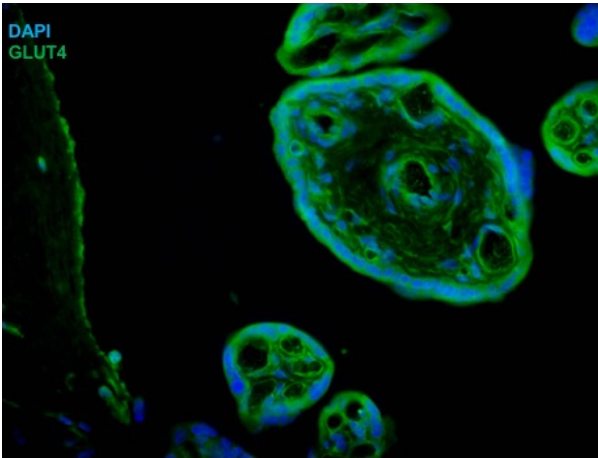
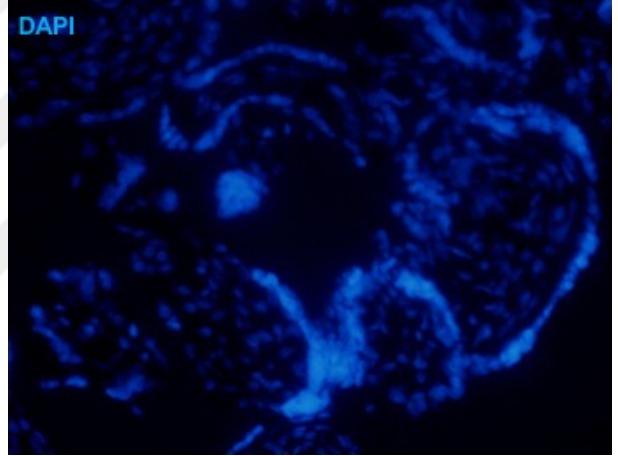
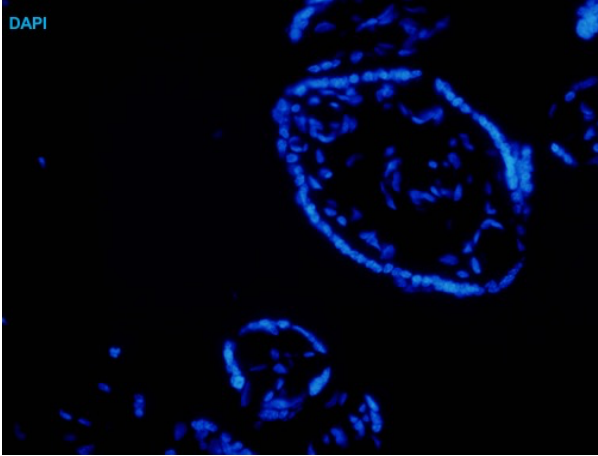
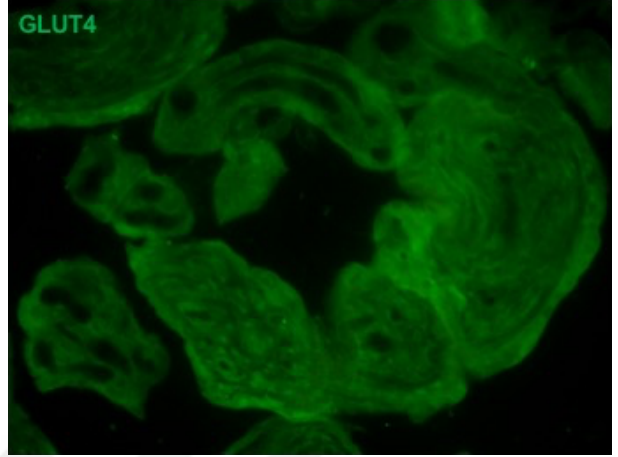


Şekil 139: GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Fetal Merkez (FM)

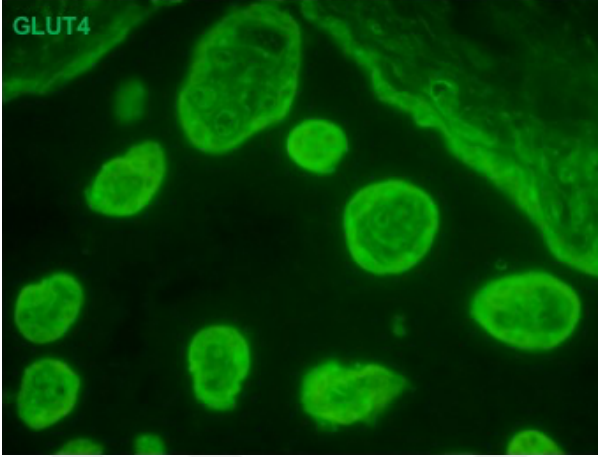


GDM Fetal Merkez (FM)

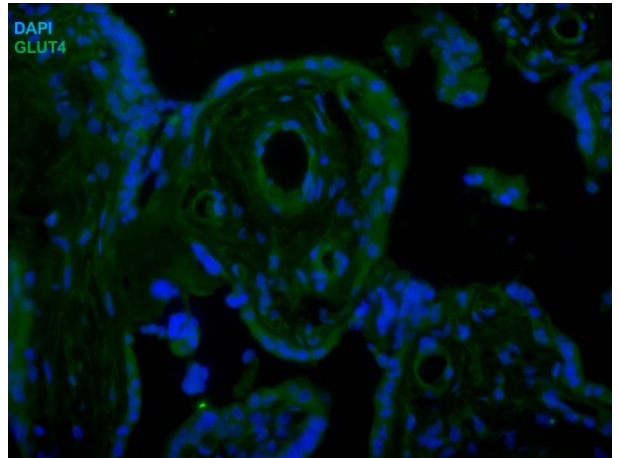
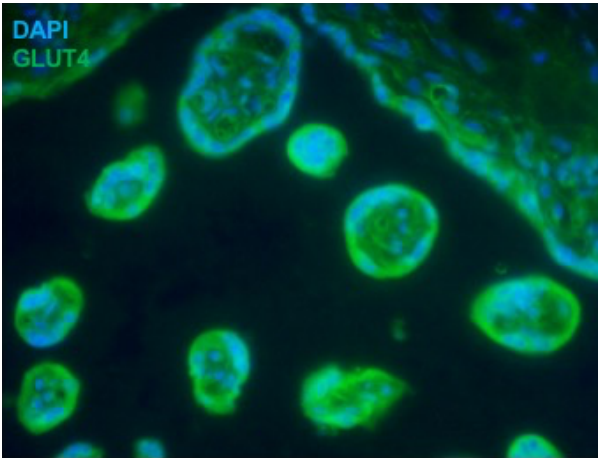
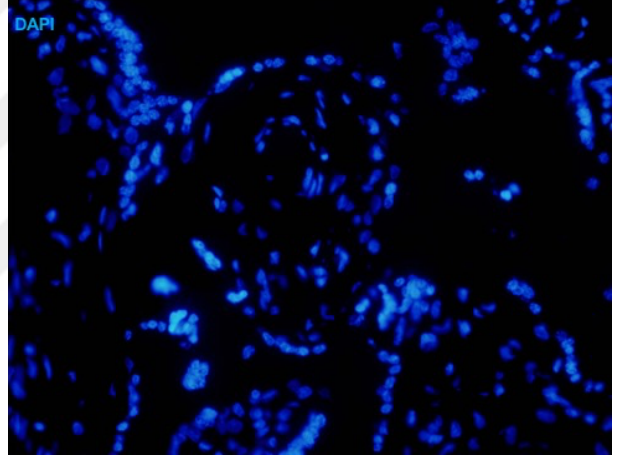
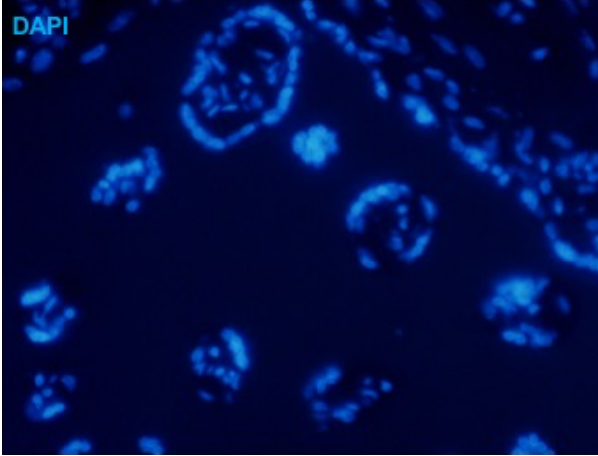
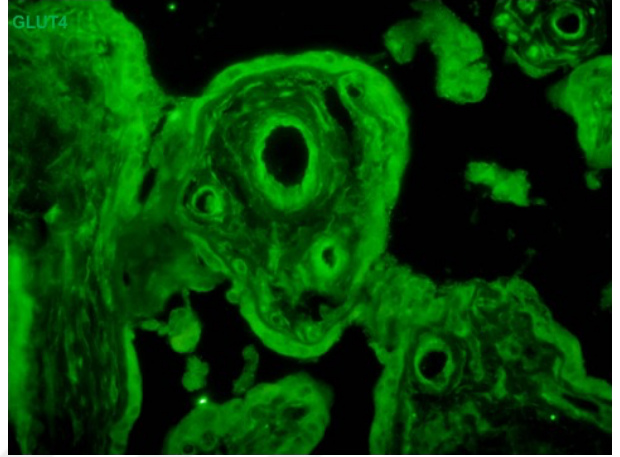


Şekil 140: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Fetal Periferik (FP)



GDM Fetal Periferik (FP)



Şekil 141: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

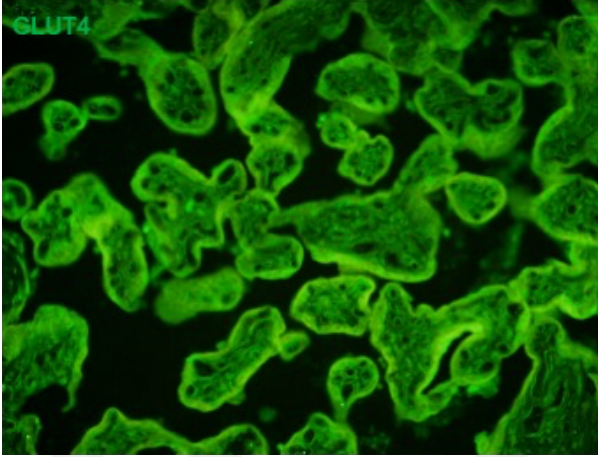
4.4.3.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 4 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

Kontrol grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 immunfloresan değerlendirmesinde her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası, sinsityal düğümler, villus stroması, vasküler villus endoteli ve fetal kapillerde GLUT 4 immünreaktivitesi orta şiddete gözlendi. Kontrol grubu olguların Maternal Merkez (MM) alana göre Maternal Periferik (MP) alanda GLUT 4 immünreaktivite şiddeti daha yüksek gözlendi (Şekil 142).

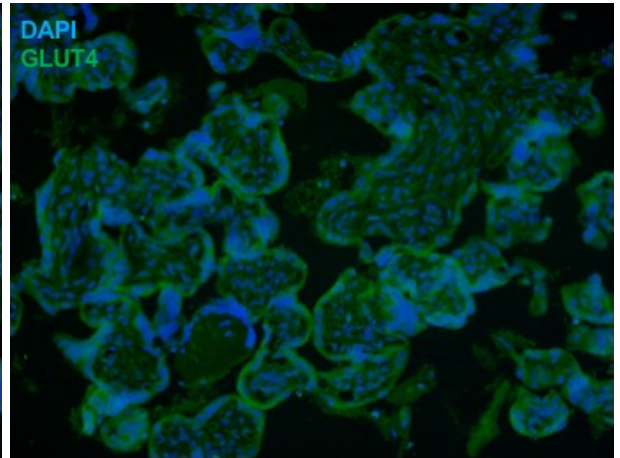
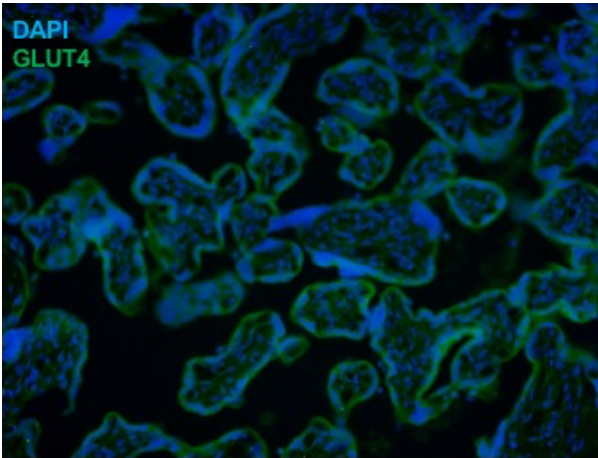
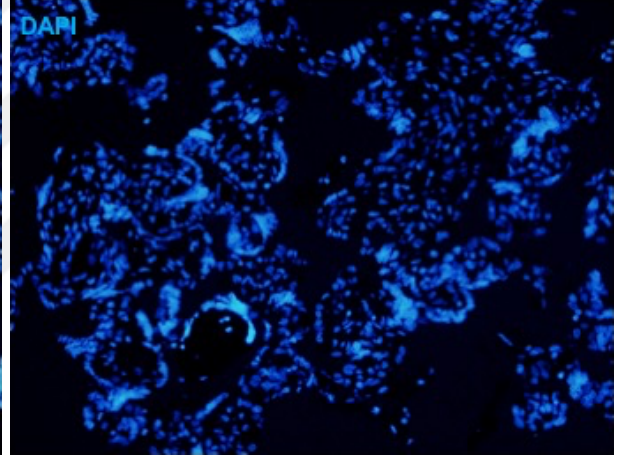
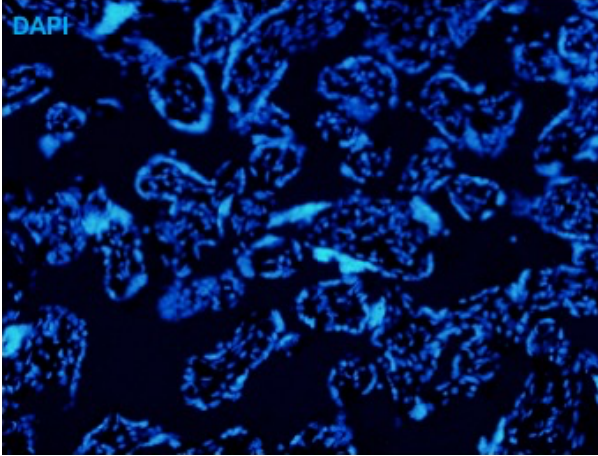
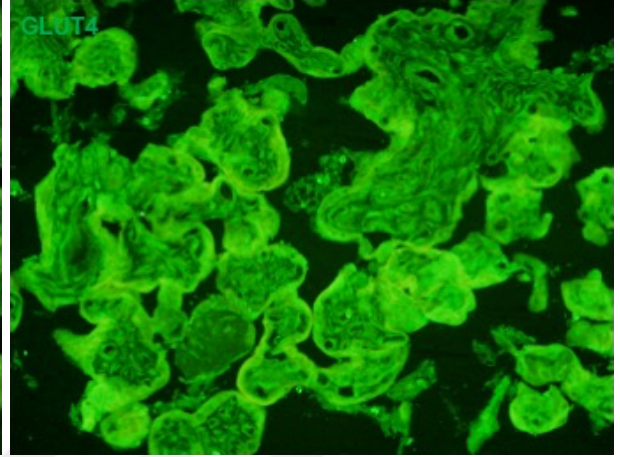
GDM grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 immunfloresan değerlendirmesinde de her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakasında, artan sinsityal düğümler, villus stroması, vasküler villus endotelinde ve artan fetal kapillerde GLUT 4 immünreaktivitesi oldukça düşük gözlendi. GDM grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 4 ekspresyonun her iki alanda benzer olduğu gözlendi (Şekil 143).

Kontrol ve GDM grubu olgularında Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 4 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında GDM grubu olgularına göre Kontrol grubu olgularında GLUT 4 ekspresyonunun serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler villusların endotelinde immünreaktivite şiddeti daha yüksek gözlendi (Şekil 144, 145).

Kontrol Maternal Merkez (MM)

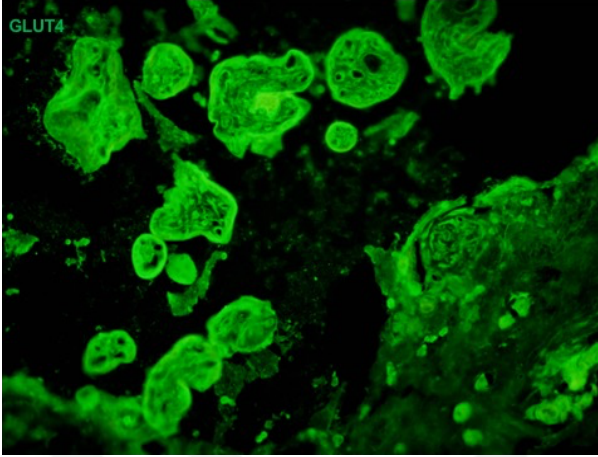


Kontrol Maternal Periferik (MP)

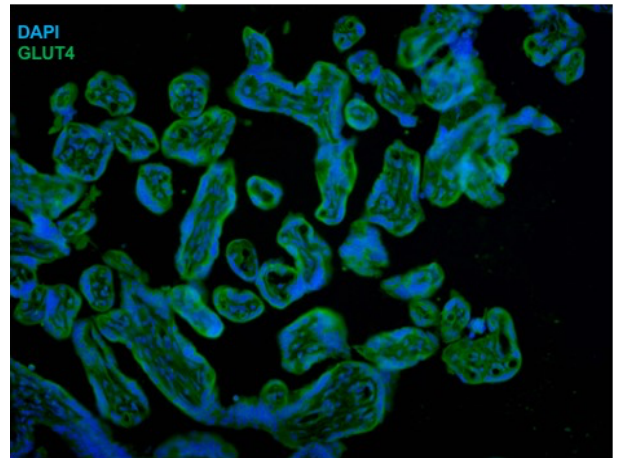
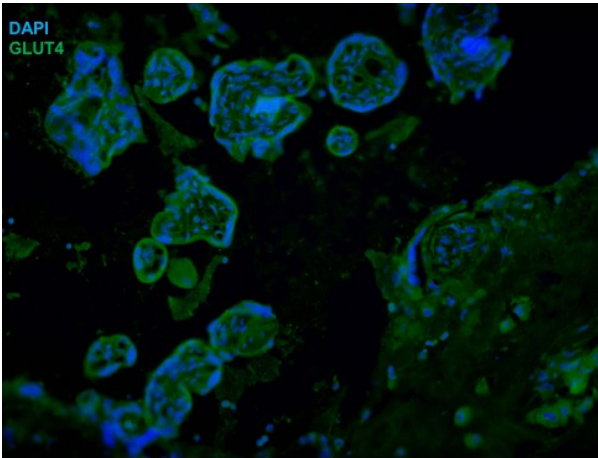
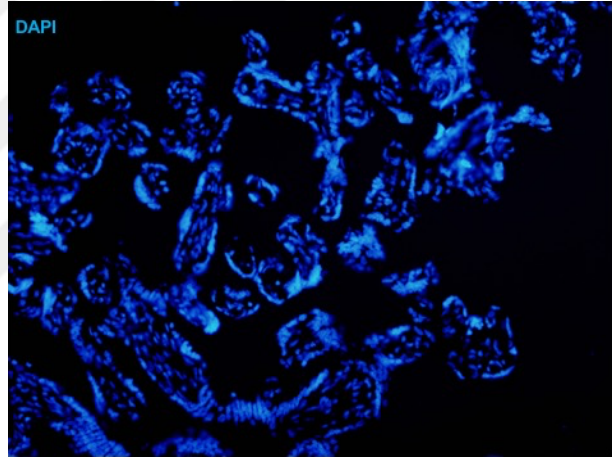
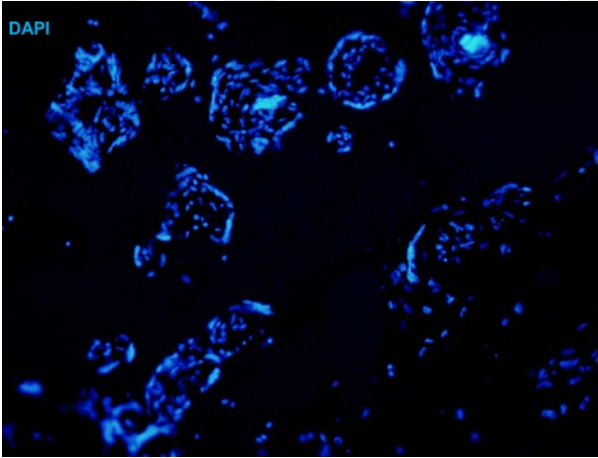
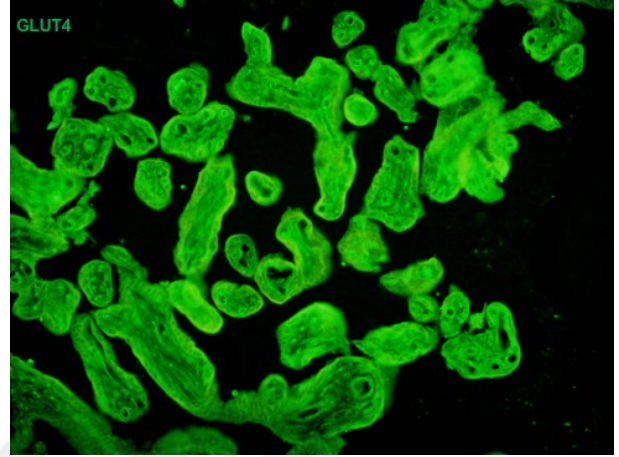


Şekil 142: Kontrol grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI (IHF)**

GDM Maternal Merkez (MM)

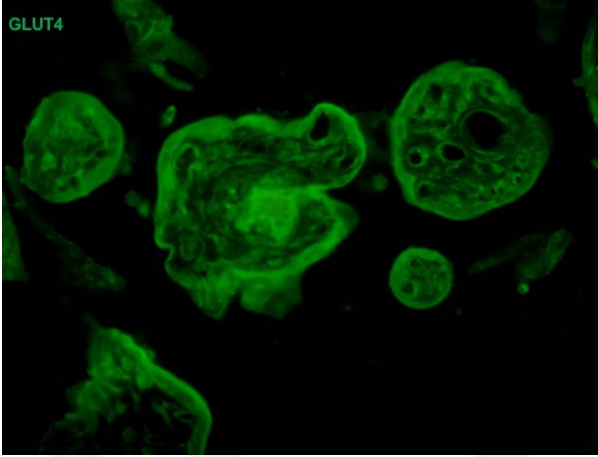


GDM Maternal Periferik (MP)

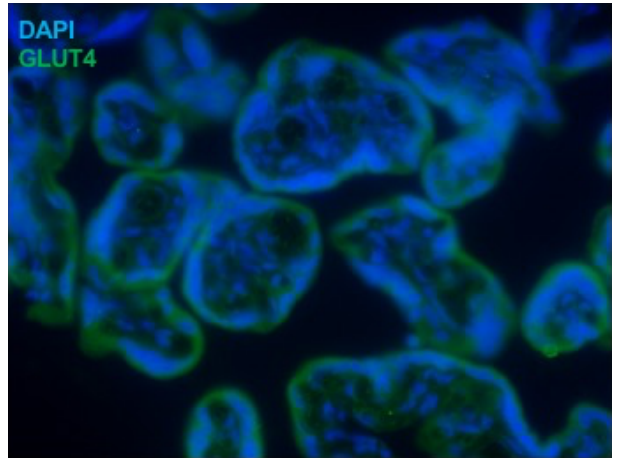
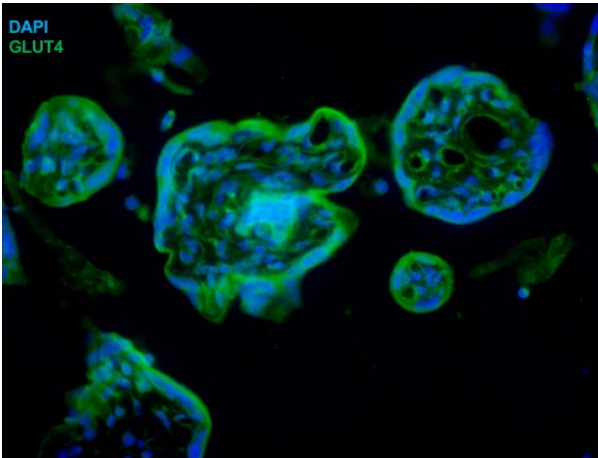
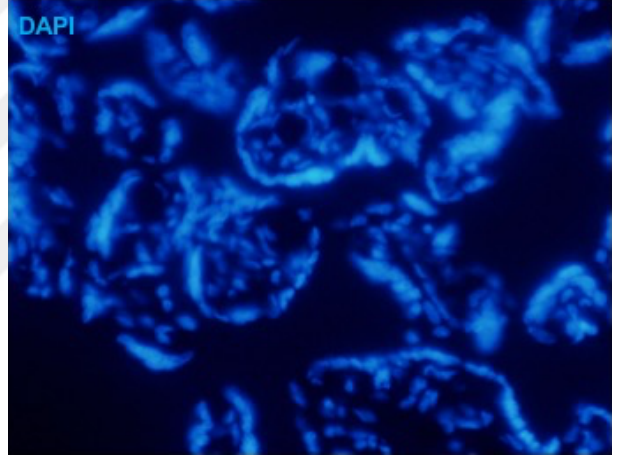
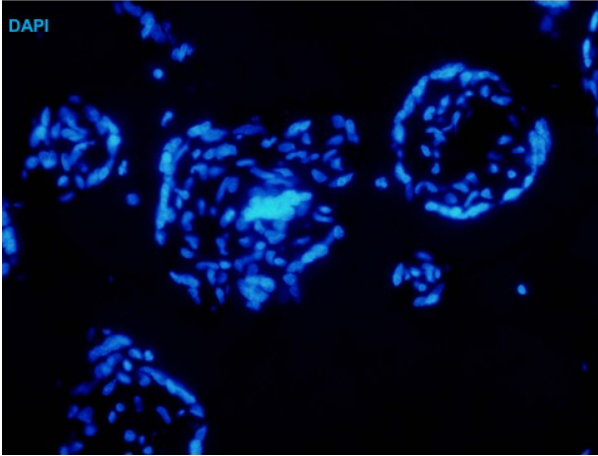
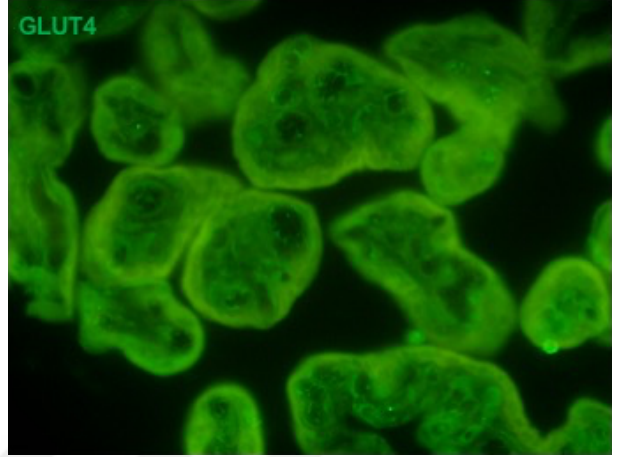


Şekil 143: GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Merkez (MM)

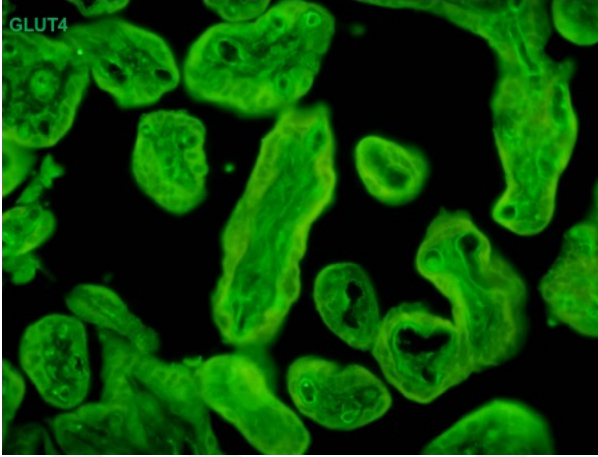


GDM Maternal Merkez (MM)

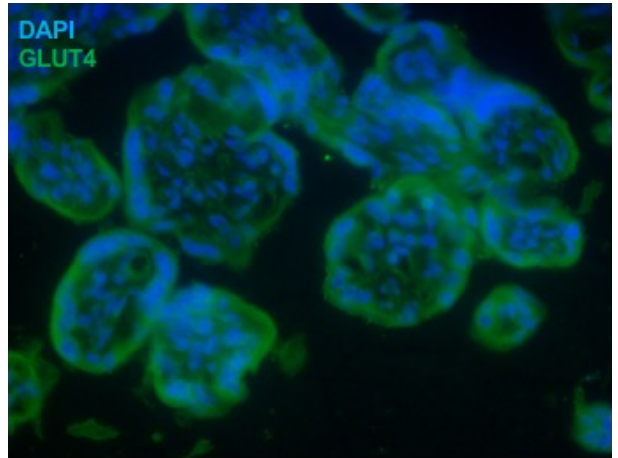
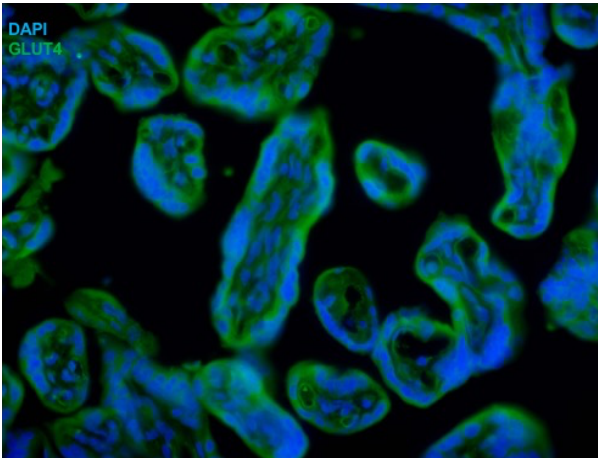
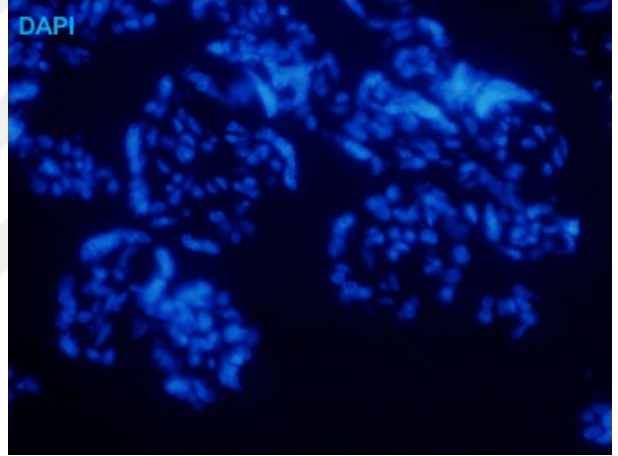
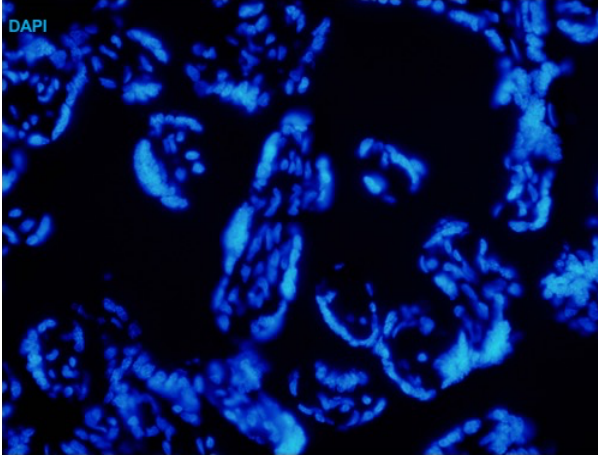
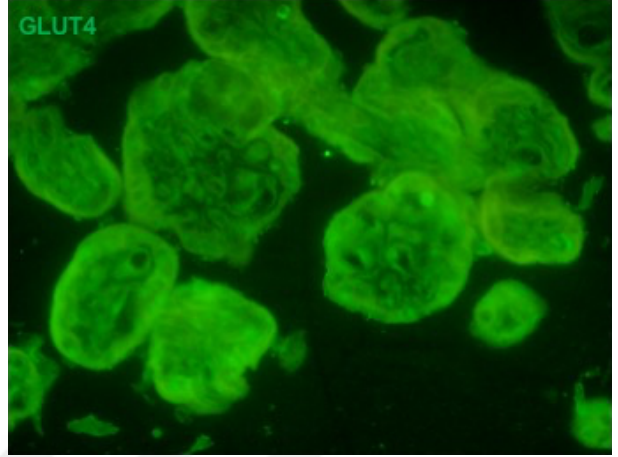


Şekil 144: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Periferik (MP)



GDM Maternal Periferik (MP)



Şekil 145: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 4. **Yeşil Renk: GLUT 4, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

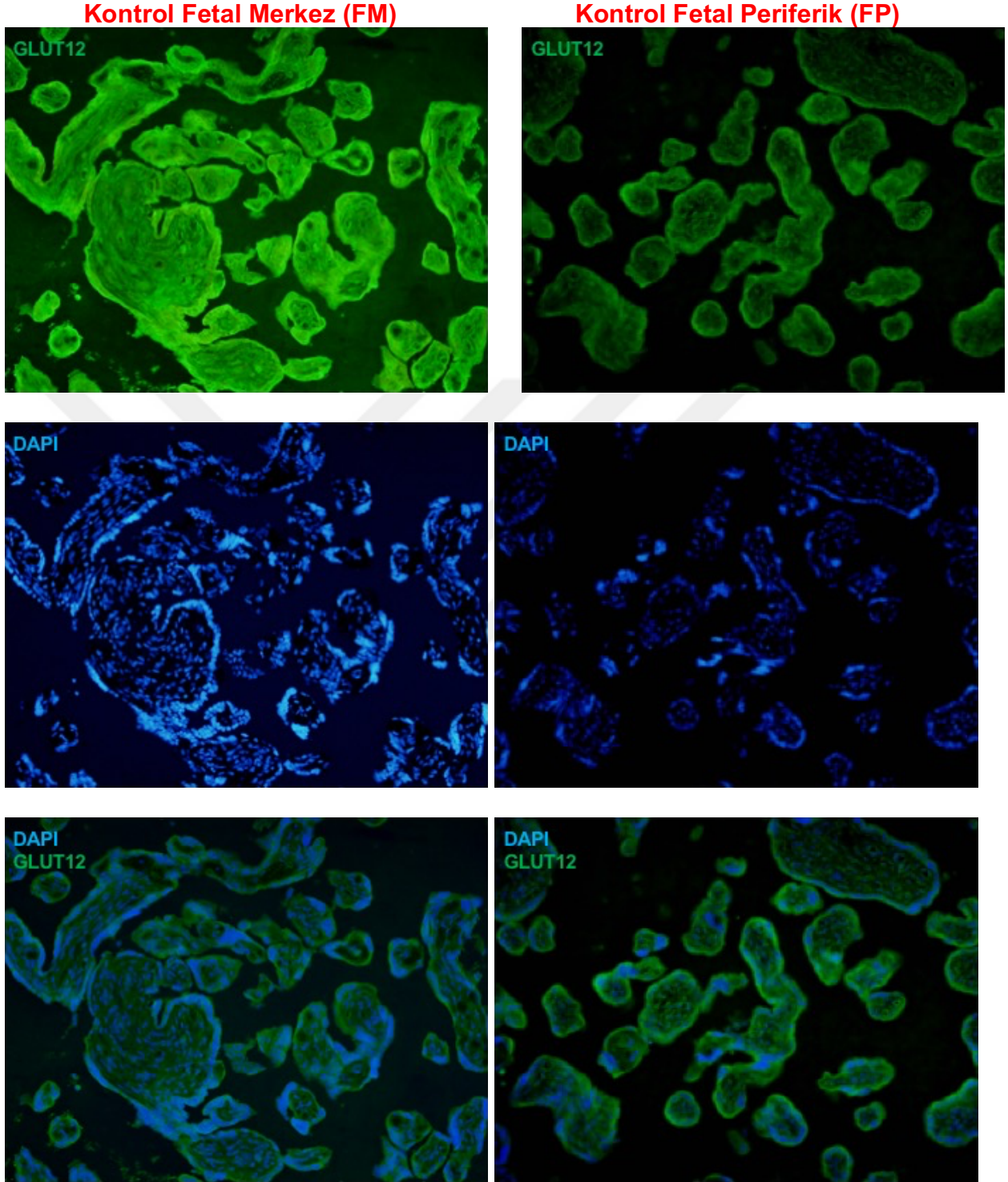
4.4.4. GLUT 12 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

4.4.4.1. Plasentanın Fetal Yüz GLUT 12 İmmün-Floresan Değerlendirmesi

Kontrol grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 immün-floresan değerlendirmesinde her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakasında, villus stroması, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 12 ekspresyonu orta şiddette gözlemlendi. Kontrol grubu olguların Fetal Merkez (FM) göre Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 12 ekspresyonu daha fazla gözlemlendi (Şekil 146).

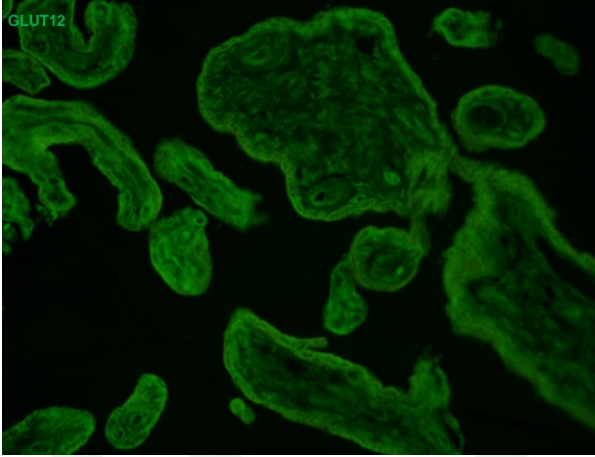
GDM grubu olgularında fetal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 immün-floresan değerlendirmesinde de her iki alanda kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakasında, vasküler villus endotel ve fetal kapillerde GLUT 12 ekspresyonun oldukça düşük gözlemlendi. GDM grubu olguların Fetal Periferik alan GLUT 12 ekspresyon şiddeti Fetal Merkez alana göre daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 147).

Kontrol ve GDM grubu olgularında **Fetal Merkez (FM)** ve **Fetal Periferik (FP)** alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 ekspresyon şiddeti karşılaştırıldığında GDM grubuna göre Kontrol grubu olgularında GLUT 12 ekspresyonunun kök villuslar, serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal kapiller ve vasküler villusların endotellinde immünreaktivitesi daha yüksek gözlemlendi (Şekil 148, 149).

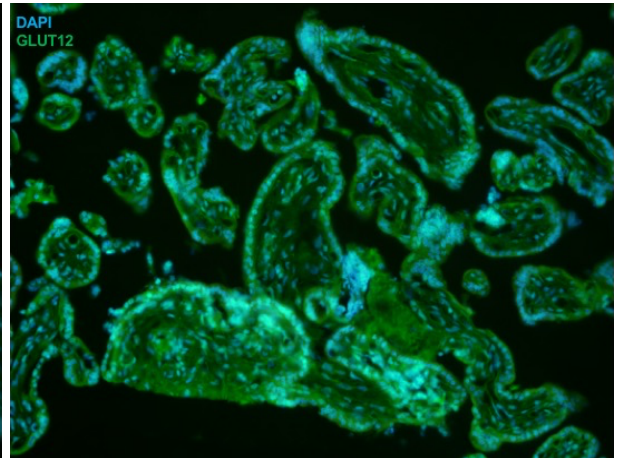
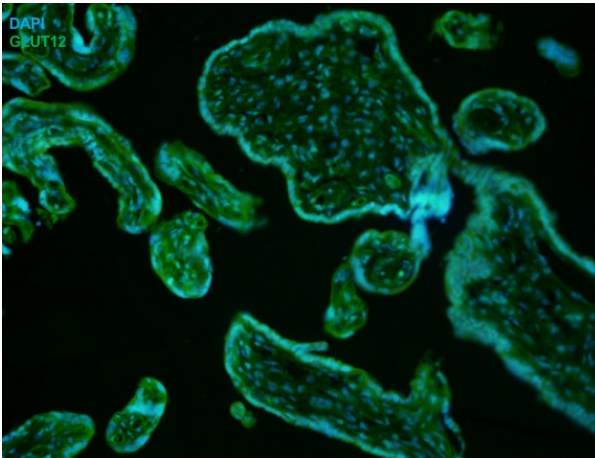
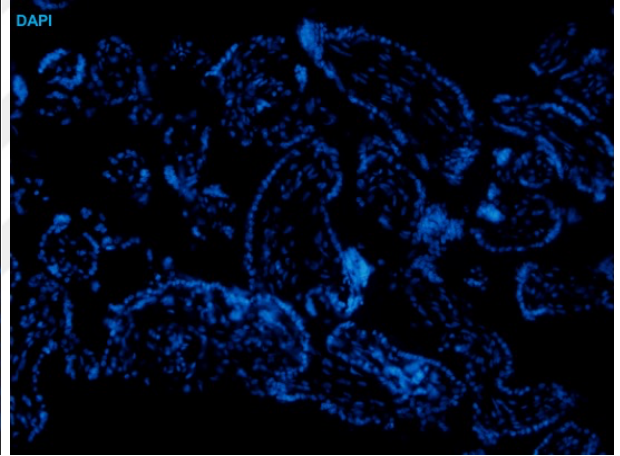
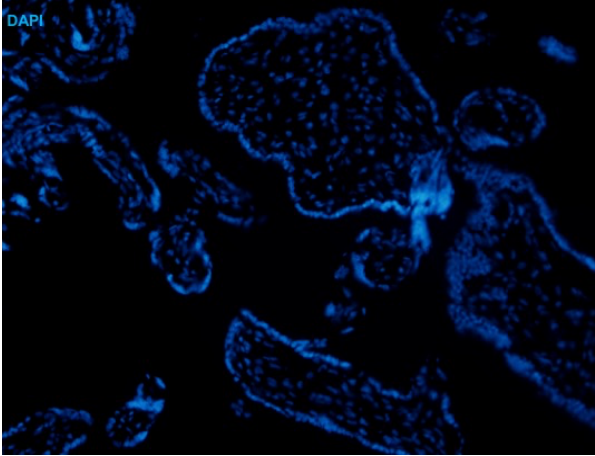
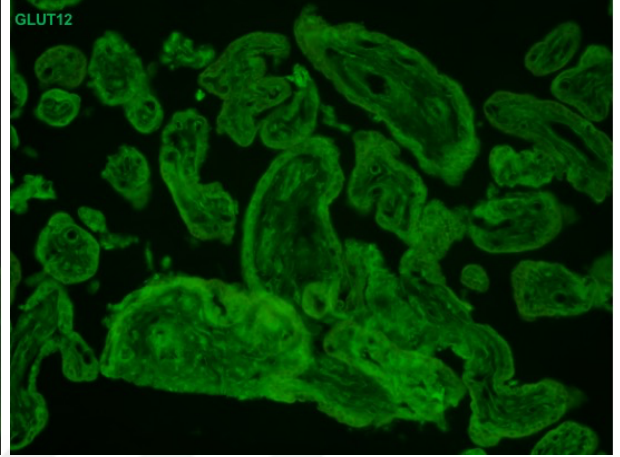


Şekil 146: Kontrol grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 12. Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI (İmmün-floresans)

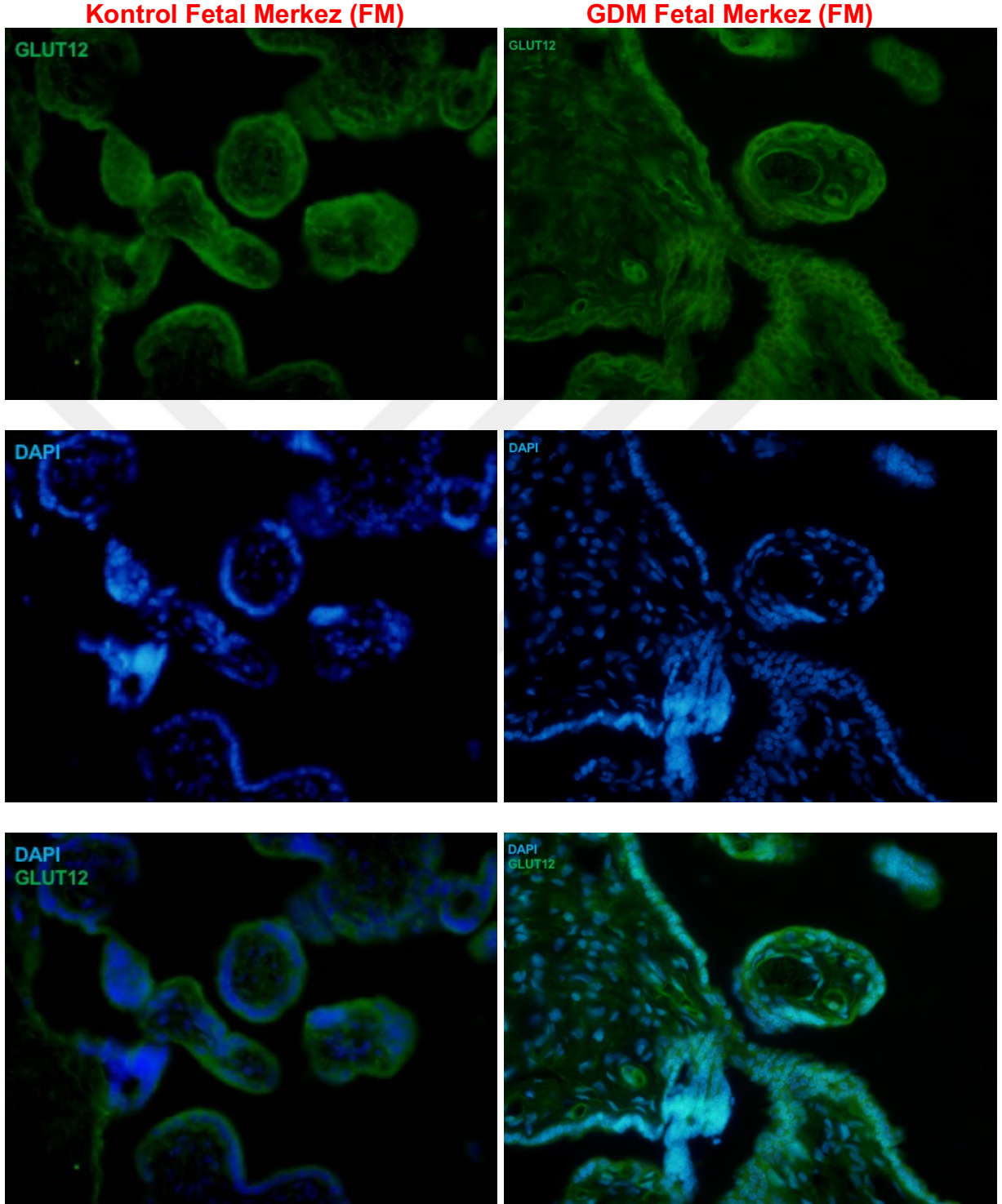
GDM Fetal Merkez (FM)



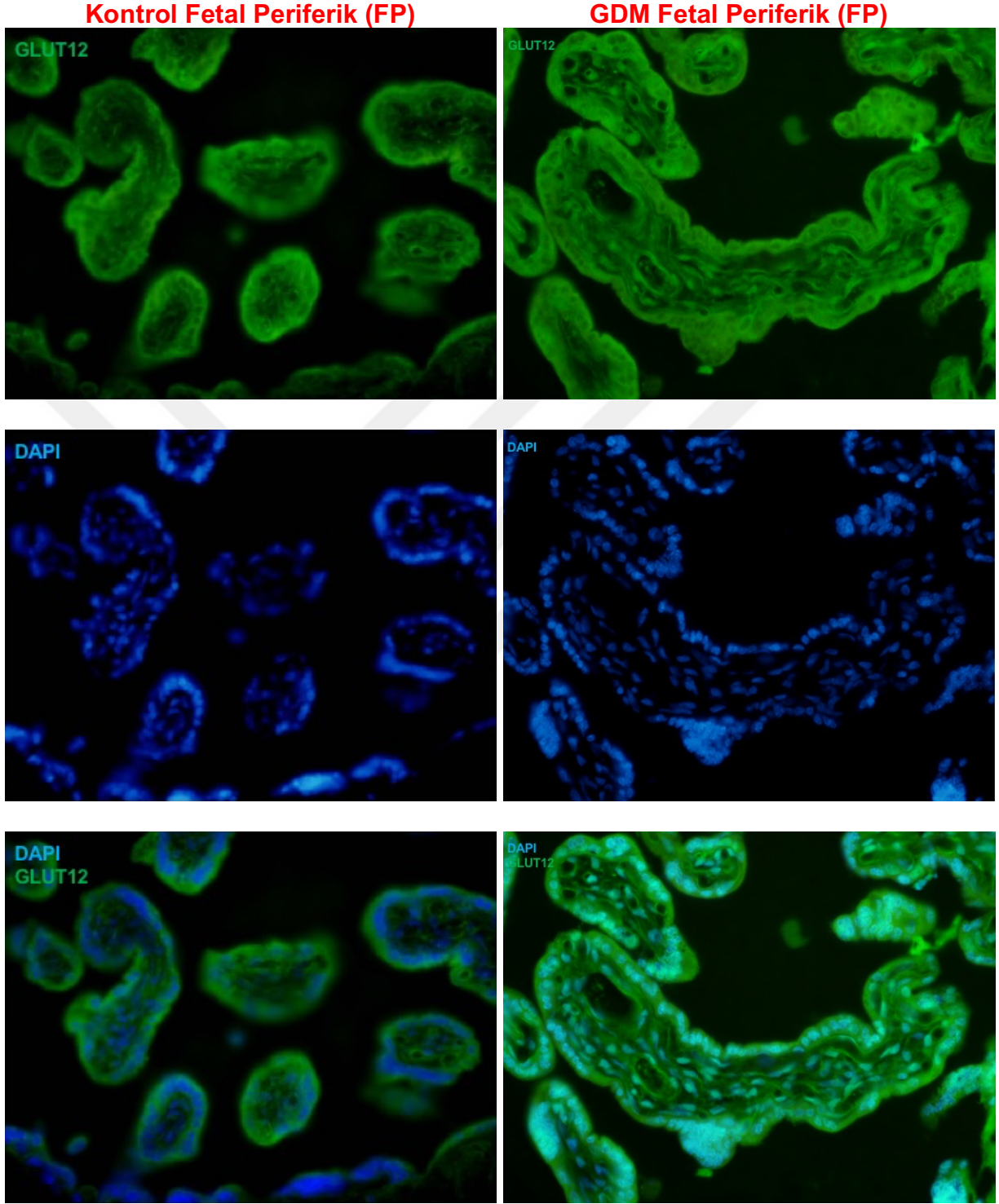
GDM Fetal Periferik (FP)



Şekil 147: GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) ve Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 12. Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI (İmmün-floresans)



Şekil 148: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Merkez (FM) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)



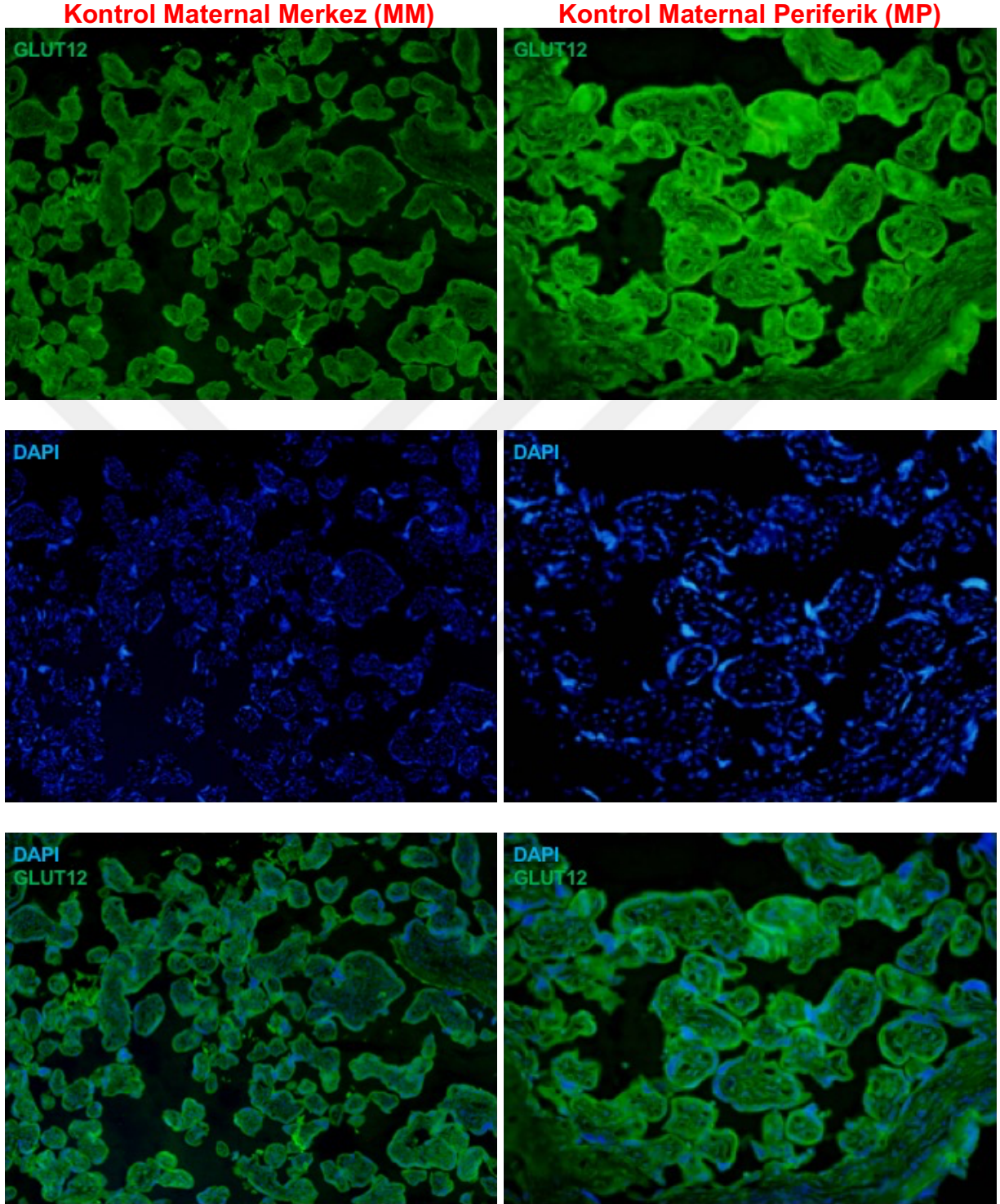
Şekil 149: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Fetal Periferik (FP) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

4.4.4.2. Plasentanın Maternal Yüz GLUT 12 Immunfloresan Değerlendirmesi

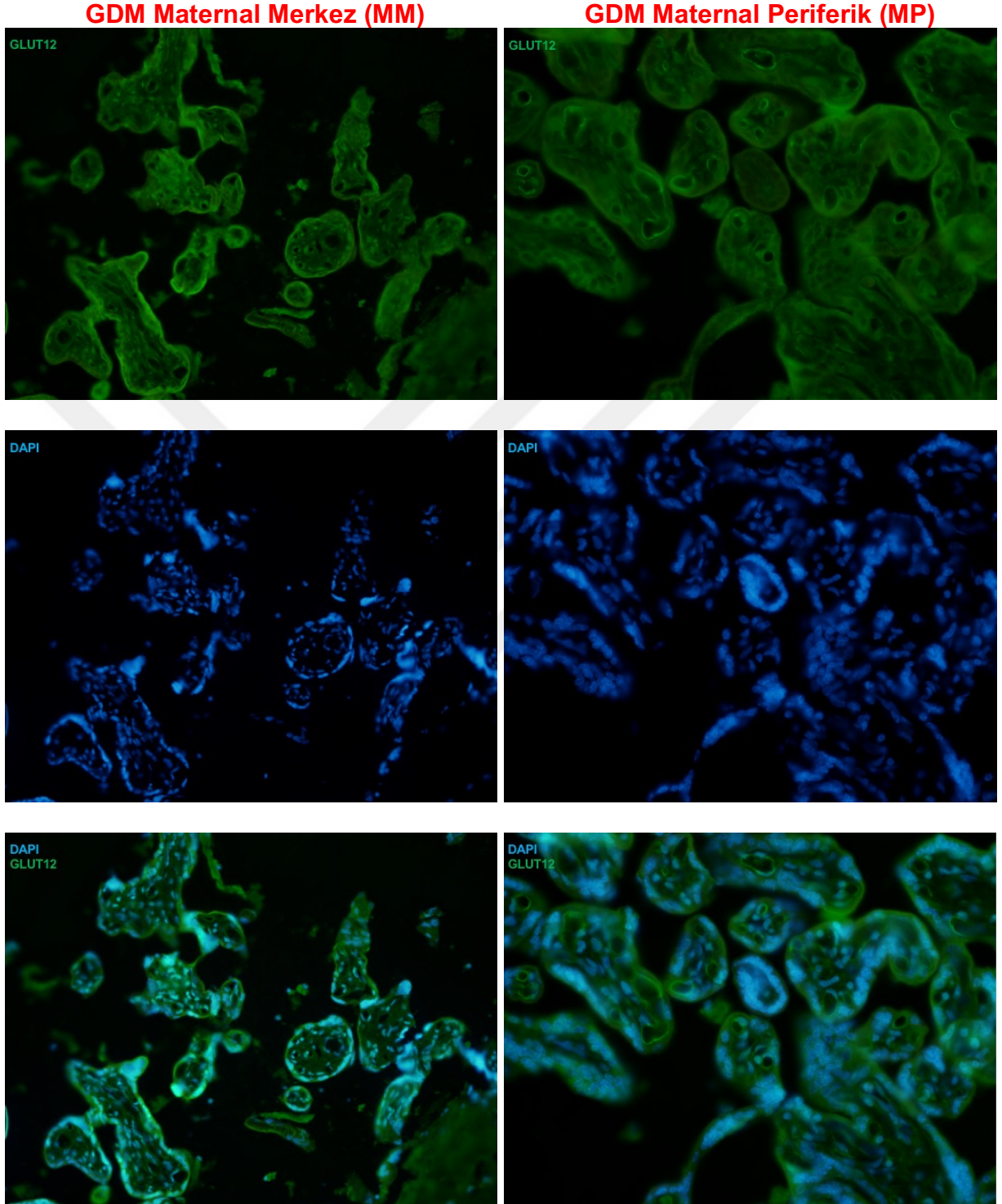
Kontrol grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 immun-floresan değerlendirmesinde her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, vasküler villus endoteli ve fetal kapillerde GLUT 12 ekspresyonu orta şiddete gözlendi. Kontrol grubu olguların Maternal Merkez (MM) alana göre Maternal Periferik (MP) alanda GLUT 12 ekspresyonu yüksek gözlendi (Şekil 150).

GDM grubu olgularında maternal yüz merkezi ve periferik alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 immun-floresan değerlendirmesinde de her iki alanda serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakasında, villus stroması, vasküler villus endotelinde ve artan fetal kapillerde GLUT 12 ekspresyonu oldukça düşük gözlendi. GDM grubu olguların Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarda GLUT 12 ekspresyonun her iki alanda benzer olduğu gözlendi (Şekil 151).

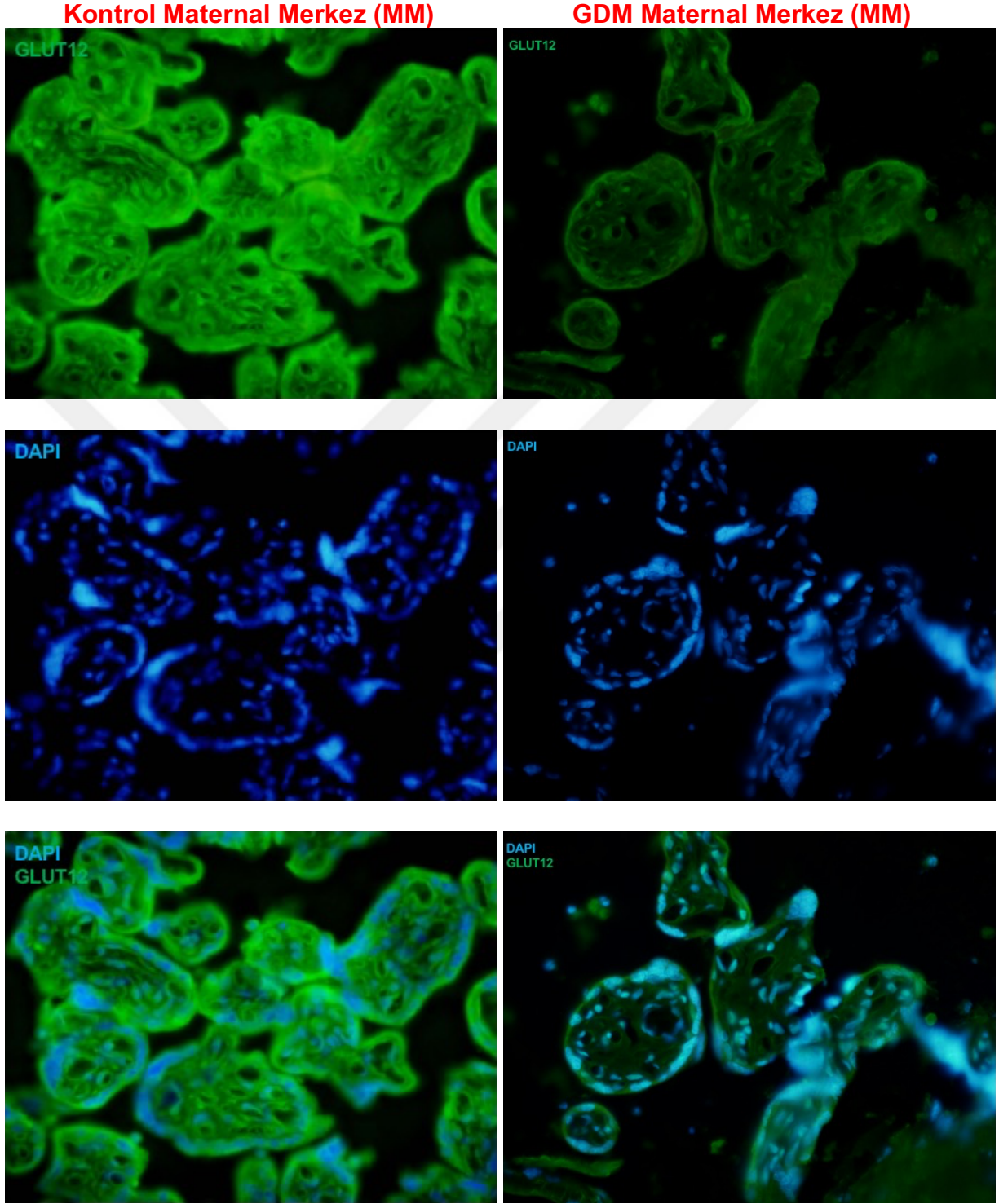
Kontrol ve GDM grubu olgularında Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlara ait plasenta kesitlerinde GLUT 12 ekspresyonu karşılaştırıldığında GDM grubu olgularına göre Kontrol grubu olgularında GLUT 12 ekspresyonunun serbest villuslar ve terminal villusların sinsityotrofoblast tabakası ve vasküler villusların endotelinde ekspresyon daha yüksek gözlendi (Şekil 152, 153).



Şekil 150: Kontrol grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

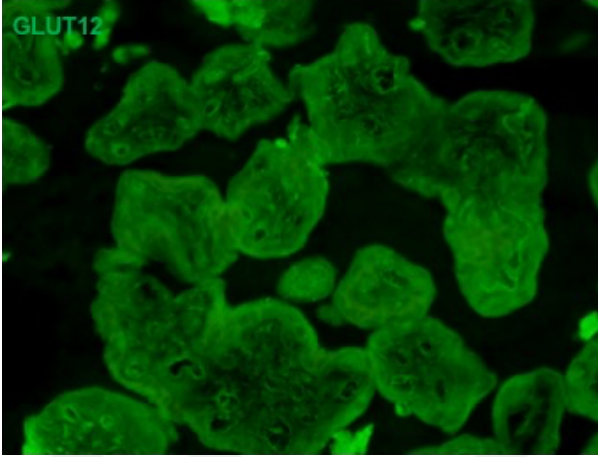


Şekil 151: GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

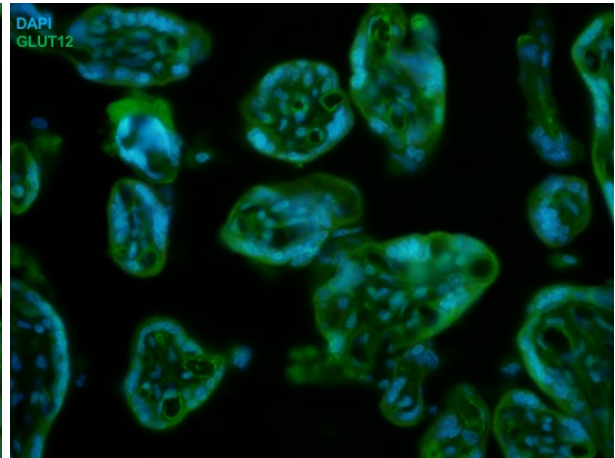
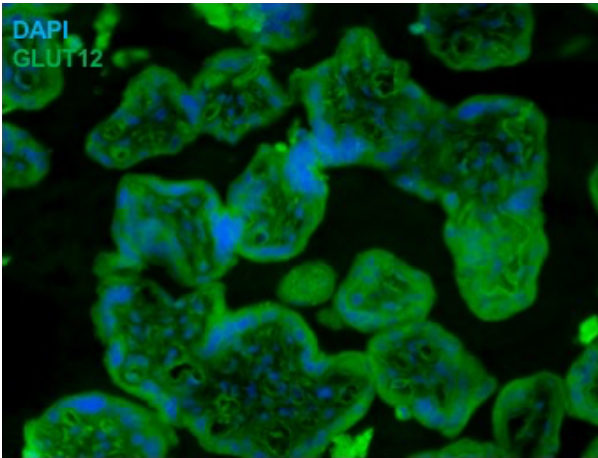
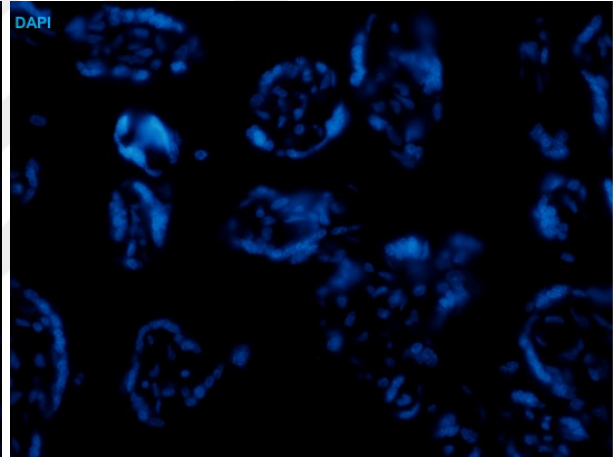
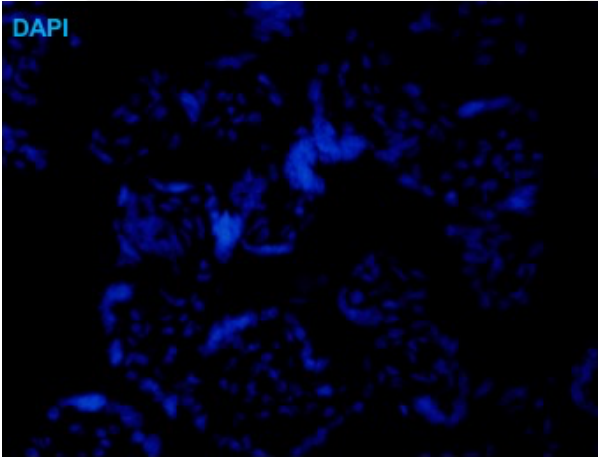
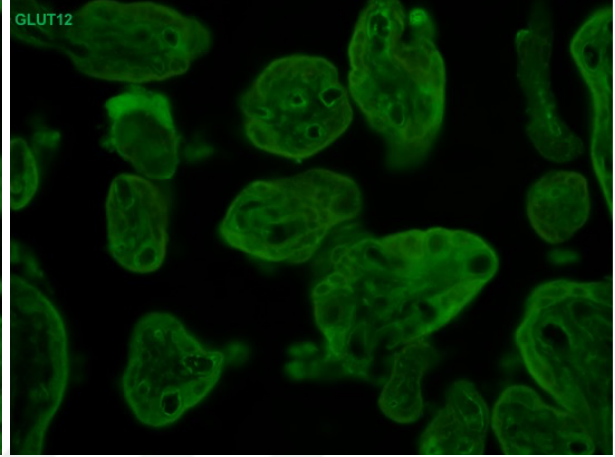


Şekil 152: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Merkez (**MM**) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

Kontrol Maternal Periferik (MP)



GDM Maternal Periferik (MP)



Şekil 153: Kontrol ve GDM grubu plasentalarına ait Maternal Periferik (MP) alan doku kesitlerinde GLUT 12. **Yeşil Renk: GLUT 12, Mavi Renk: DAPI** (İmmün-floresans)

4.5. GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRMESİ

4.5.1. KONTROL GRUBUNDA GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ İLİŞKİ

Kontrol grubu plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyon düzeylerinin birbiri ile ilişkisi (Spearman rho korelasyon testi) alan alan değerlendirildi. Ayrıca her bir gen ekspresyon düzeyi için **FM, FP, MM ve MP** alanların toplamı alınarak ortalamalarının (GLUT 1_{ort}, GLUT 3_{ort}, GLUT 4_{ort}, GLUT 12_{ort}, PI3K p85 α_{ort} , PI3K p110 α_{ort}) birbiri ile ilişkisi de (Spearman rho korelasyon testi) değerlendirildi.

TÜM ALANLARDA GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ İLİŞKİ

Kontrol grubunun tüm alanlarındaki (**FM, FP, MM, MP**) GLUT ve PI3K P85/p110 α gen ekspresyon düzeylerinin ortalamaları üzerinden değerlendirildiğinde **GLUT 1_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin GLUT 3_{ort} ($r=0.515$, $p=0,008$), GLUT 4_{ort} ($r=0.411$, $p=0,041$), p85 α_{ort} ($r=0.428$, $p=0,033$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu gözlemlendi. **GLUT 3_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin ise GLUT 1_{ort} ($r=0.515$, $p=0,008$), PI3K p85 α_{ort} ($r=0.398$, $p=0,049$), PI3K p110 α_{ort} ($r=0.449$, $p=0,024$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu tespit edildi. **GLUT 4_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin GLUT 1_{ort} ($r=0.411$, $p=0,041$), PI3K p85 α_{ort} ($r=0.545$, $p=0,005$), PI3K p110 α_{ort} ($r=0.422$, $p=0,036$) gen ekspresyon düzeyleri pozitif korelasyonu izlendi. Kontrol grubunda **GLUT 12_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin diğer ortalama gen ekspresyon düzeyleri ile korelasyonu tespit edilmedi. **PI3K p85 α_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin GLUT 1_{ort} ($r=0.428$, $p=0,033$), GLUT 3_{ort} ($r=0.398$, $p=0,049$), GLUT 4_{ort} ($r=0.545$, $p=0,005$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu izlendi. **PI3K p110 α_{ort}** gen ekspresyon düzeyinde benzer olarak GLUT 3_{ort} ($r=0.449$, $p=0,024$), GLUT 4_{ort} ($r=0.422$, $p=0,036$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu tespit edildi (Şekil 154).

GDM grubunun tüm alanlarındaki (**FM, FP, MM, MP**) GLUT ve PI3K P85/p110 α gen ekspresyon düzeylerinin ortalamaları üzerinden değerlendirildiğinde **GLUT 1_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin GLUT 4_{ort} ($r=0.448$, $p=0,048$), GLUT 12_{ort} ($r=0.633$, $p=0,003$), gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu gözlemlendi. **GLUT 3_{ort}** gen ekspresyon düzeyinin ise

GLUT 4 α_{ort} ($r=0.779$, $p=0,001$), PI3K p110 α_{ort} ($r=0.740$, $p=0,001$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu tespit edildi. **GLUT 4**_{ort} gen ekspresyon düzeyinin GLUT 1 α_{ort} ($r=0.448$, $p=0,048$), GLUT 3 α_{ort} ($r=0.779$, $p=0,001$), PI3K p110 α_{ort} ($r=0.618$, $p=0,004$) gen ekspresyon düzeyleri şiddetli korelasyonu gözlemlendi. GDM grubunun **GLUT 12**_{ort} ve **PI3K p85** α_{ort} gen ekspresyon düzeylerinin diğer ortalama gen ekspresyon düzeyleri ile korelasyonu tespit edilmedi. **PI3K p110** α_{ort} gen ekspresyon düzeyinin GLUT 3_{ort} ($r=0.740$, $p=0,001$), GLUT 4_{ort} ($r=0.618$, $p=0,004$) gen ekspresyon düzeyleri korelasyonu tespit edildi (Şekil 155).

FETAL MERKEZ ALAN

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanında **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut3}=0.574$, $p_{Glut3}=0.007$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut4}=0.550$, $p_{Glut4}=0.012$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.443$, $p_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.044$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanında **GLUT 3** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut1}=0.574$, $p_{Glut1}=0.007$). GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut4}=0.614$, $p_{Glut4}=0.044$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut1}=0.550$, $p_{Glut1}=0.012$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut3}=0.614$, $p_{Glut3}=0.004$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat

değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.526$, $p_{\text{Glut12}}=0.021$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.551$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.022$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanda **GLUT 12** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.526$, $p_{\text{Glut4}}=0.021$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanda **PI3K p85 α** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.551$, $p_{\text{Glut4}}=0.022$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Merkez (FM)** alanda **PI3K p110 α** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.443$, $p_{\text{Glut1}}=0.044$) (Şekil 154).

FETAL PERİFERİK ALAN

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.649$, $p_{\text{Glut4}}=0.003$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.567$, $p_{\text{Glut12}}=0.011$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.505$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.023$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda **GLUT 3** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.701$, $p_{\text{Glut4}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.798$,

$p_{\text{Glut12}}=0.001$). GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.524$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.010$) (şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.649$, $p_{\text{Glut1}}=0.003$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.701$, $p_{\text{Glut3}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.802$, $p_{\text{Glut12}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.553$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.011$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.602$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.008$) (şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda **GLUT 12** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.567$, $p_{\text{Glut1}}=0.011$). GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.798$, $p_{\text{Glut3}}=0.001$). GLUT12 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.802$, $p_{\text{Glut4}}=0.001$). GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.484$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.031$) (şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.505$, $p_{\text{Glut1}}=0.023$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.524$, $p_{\text{Glut3}}=0.010$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı

($r_{\text{Glut4}}=0.553$, $p_{\text{Glut4}}=0.011$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.484$, $p_{\text{Glut12}}=0.031$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.636$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.003$) (şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanda PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.636$, $p_{\text{Glut1}}=0.003$) (şekil 154).

MATERNAL MERKEZ ALAN

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.729$, $p_{\text{Glut4}}=0.001$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.492$, $p_{\text{Glut12}}=0.038$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.673$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.006$) (şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.729$, $p_{\text{Glut1}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.581$, $p_{\text{Glut12}}=0.009$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.618$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.006$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.673$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.001$) (şekil 154).

MATERNAL PERİFERİK ALAN

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.666$, $p_{\text{Glut3}}=0.001$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.845$, $p_{\text{Glut4}}=0.001$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.723$, $p_{\text{Glut12}}=0.001$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında **GLUT 3** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.666$, $p_{\text{Glut1}}=0.001$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.458$, $p_{\text{Glut4}}=0.032$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.845$, $p_{\text{Glut1}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.458$, $p_{\text{Glut3}}=0.032$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.735$, $p_{\text{Glut12}}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.496$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.026$) (Şekil 154).

Kontrol grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında **GLUT 12** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut1}}=0.723$, $p_{\text{Glut1}}=0.001$). GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.597$, $p_{\text{Glut3}}=0.005$). GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.735$,

PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.456$, $p_{\text{Glut12}}=0.005$) (Şekil 154).

4.5.2. GDM GRUBUNDA GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNDEKİ İLİŞKİ

GDM grubu plasentaların Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyon düzeylerinin birbiri ile ilişkisi (Spearman rho korelasyon testi) değerlendirildi. Ayrıca her bir gen ekspresyon düzeyi için tüm alanlardaki gen ekspresyon düzeyinin toplamı alınarak ortalamalarının (GLUT 1_{ort}, GLUT 3_{ort}, GLUT 4_{ort}, GLUT 12_{ort}, PI3K p85 α _{ort}, PI3K p110 α _{ort}) birbiri ile ilişkisinde (Spearman rho korelasyon testi) değerlendirildi.

FETAL MERKEZİ ALAN

GDM grubu plasenta dokularının **Fetal Merkezi (FM)** alanında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α ve PI3K P110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.515$, $p_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.041$ - $r_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.678$, $p_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.002$). İstatiksel anlamda diğer molekülerin birbirleri ile pozitif veya negatif korelasyonu saptanmadı (Şekil 155).

FETAL PERİFERİK ALAN

GDM grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanlarında **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut4}=0.512$, $p_{Glut4}=0.003$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 alfa gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.520$, $p_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.033$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 alfa gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.501$, $p_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.034$) (Şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanlarında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut1}=0.512$, $p_{Glut1}=0.003$). **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut3}=0.868$, $p_{Glut3}=0.001$). GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi

ile PI3K p85 alfa gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.564$, $p_{PI3K\ p85\ \alpha}=0.028$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanlarında ile **PI3K p85 alfa** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut1}=0.520$, $p_{Glut1}=0.033$). **PI3K p85 alfa** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut4}=0.564$, $p_{Glut4}=0.028$). **PI3K p85 alfa** gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 alfa gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.721$, $p_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.002$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Fetal Periferik (FP)** alanlarında ile **PI3K p110 α** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 1 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut1}=0.501$, $p_{Glut1}=0.034$). **PI3K p110 α** gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 alfa gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut1}=0.721$, $p_{Glut1}=0.002$) (şekil 155).

MATERNAL MERKEZ ALAN

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında **GLUT 1** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut3}=0.540$, $p_{Glut3}=0.001$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında **GLUT 3** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut4}=0.720$, $p_{Glut4}=0.001$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında **GLUT 4** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{Glut4}=0.720$, $p_{Glut4}=0.001$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.682$, $p_{PI3K\ p110\ \alpha}=0.001$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Merkez (MM)** alanlarında ile **PI3K p110 α** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{\text{Glut4}}=0.682$, $p_{\text{Glut4}}=0.001$) (şekil 155).

MATERNAL PERİFERİK ALAN

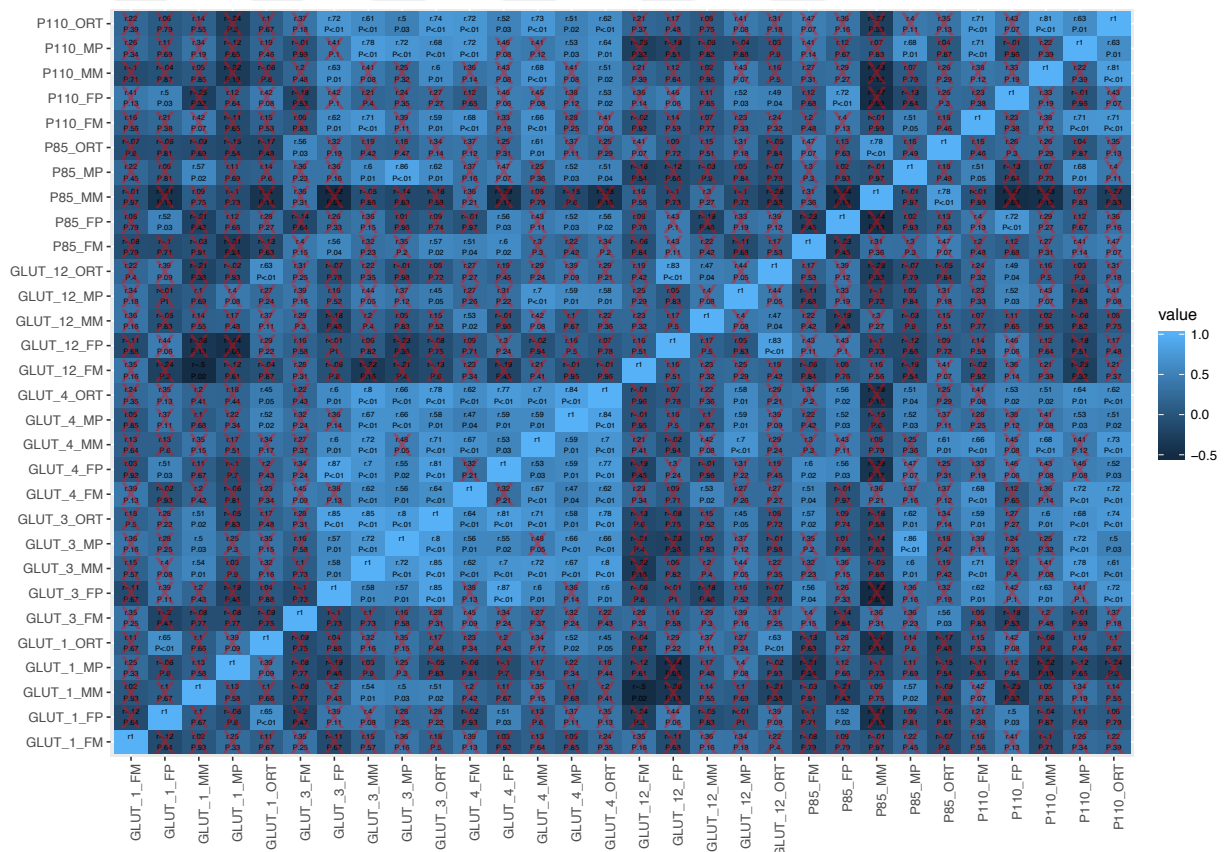
GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında **GLUT 3** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut4}}=0.663$, $p_{\text{Glut4}}=0.002$). GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.865$, $p_{\text{PI3K p85 } \alpha}=0.001$). GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.682$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.005$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut3}}=0.663$, $p_{\text{Glut3}}=0.002$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 12 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{Glut12}}=0.593$, $p_{\text{Glut12}}=0.036$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{p85 } \alpha}=0.520$, $p_{\text{p85 } \alpha}=0.033$). GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ($r_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.529$, $p_{\text{PI3K p110 } \alpha}=0.029$) (şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarında ile **PI3K p85 α** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{\text{Glut3}}=0.865$, $p_{\text{Glut3}}=0.001$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{\text{Glut4}}=0.520$, $p_{\text{Glut4}}=0.033$). PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K

p110 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{p110\alpha}=0.682$, $p_{p110\alpha}=0.002$) (Şekil 155).

GDM grubu plasenta dokularının **Maternal Periferik (MP)** alanlarıyla ile **PI3K p110 α alfa** gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut3}=0.682$, $p_{Glut3}=0.005$). PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi ile GLUT 4 gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{Glut4}=0.529$, $p_{Glut4}=0.029$). PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişimi ile PI3K p85 α gen ekspresyon kat değişimi arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon tespit edildi ($r_{p85\alpha}=0.682$, $p_{p85\alpha}=0.005$) (Şekil 155).



Şekil 155: GDM grubu GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α ve PI3K p110 α gen ekspresyon düzeylerinin birbiri ile korelasyonu

4.6. KAN-GLUKOZ SEVİYELERİ İLE GLUT VE PI3K p85/p110 alfa GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

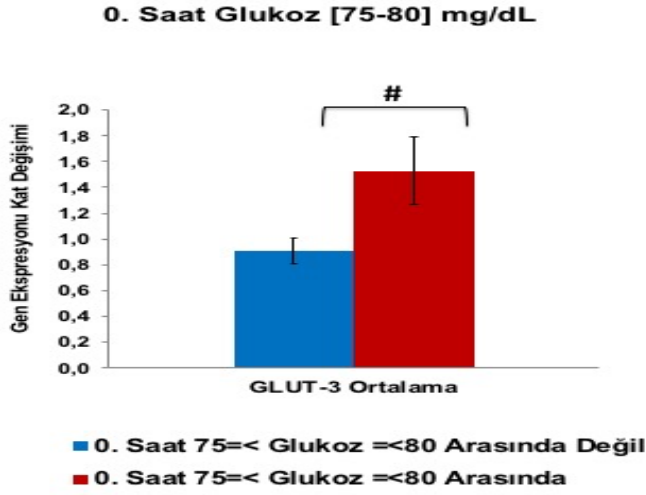
Kontrol ve GDM grubu olguların 75 g OGTT 0. Saat, 1.saat ve 2.saat kan-glukoz seviyelerindeki değişiklikleri, tüm olguların plasentaları; Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) ortalama gen ekspresyon ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α ortalama gen ekspresyon düzeylerini kan glukoz seviyeleri ile olası ilişkisini hem grupların kendi içersinde hem de gruplar arasında istatikselsel olarak karşılaştırdık.

4.6.1. Kontrol Grubu Kan glukoz seviyeleri ile GLUT -PI3K p85/p110 alfa Gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi

0.saat kan-glukoz

Kontrol Grubu olguların kan glukoz değerleri; **0.saat kan glukoz ≥ 75 mg/dl** ve **$75 < 0$.saat kan glukoz ≤ 80 mg/dl** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **0.saat kan glukoz ≥ 75 mg/dl** sahip gebelerin, **0. saat kan glukoz değerleri < 75 mg/dl** olan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 alfa, PI3K p110 alfa ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak kontrol grubu glukoz konsantrasyonu **$75 < 0$.saat kan glukoz ≤ 80 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin glukoz konsantrasyonu **$75 < 0$.saat kan glukoz ≤ 80 mg/dl** bulunmayan gebelere göre GLUT 3 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış tespit edildi ($p_{\text{Glut3}} = 0,046$) (Şekil 156).



Şekil 156: Kontrol grubu, 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri; **75< 0.saat kan glukoz ≤80 mg/dl**, GLUT1, GLUT3, GLUT4, GLUT12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**.

1.saat kan-glukoz

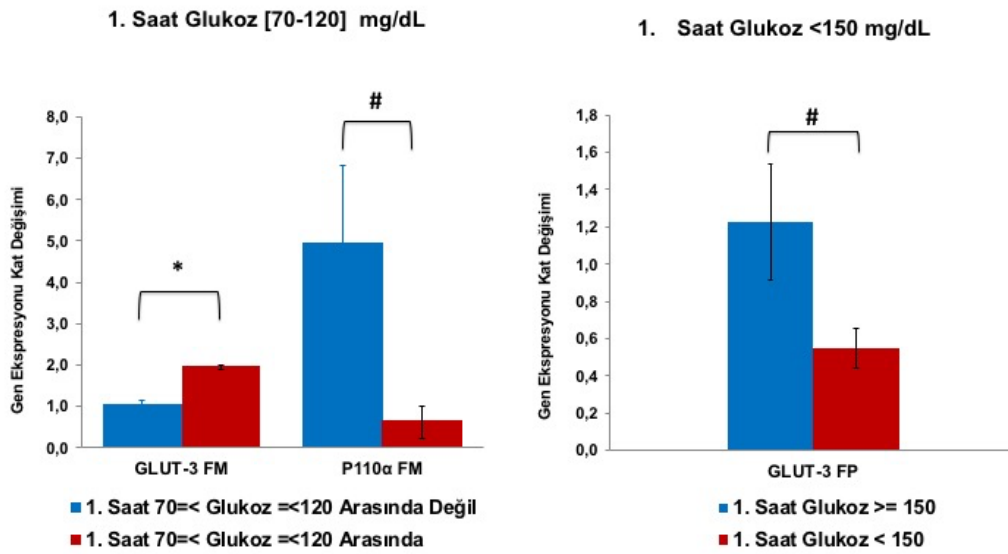
Kontrol grubu olguların kan glukoz değerleri; **70≤ 1.saat kan glukoz ≤120 mg/dl**, **121≤ 1.saat kan glukoz ≤160 mg/dl**, ve **1.saat kan glukoz <150** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **70≤ 1.saat kan glukoz ≤120 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **70≤ 1.saat kan glukoz ≤120 mg/dl** bulunmayan gebelere göre Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 3 artış gözlenirken p110 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 FM}}=0,001$, $p_{\text{p110 } \alpha \text{ FM}}=0,042$) (Şekil 157).

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **121≤ 1.saat kan glukoz ≤160 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **121≤ 1.saat kan glukoz ≤160 mg/dl** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT

3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 gen α ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz <150 mg/dl** sahip gebelerin, kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz ≥ 150 mg/dl** olan gebelere göre değerlendirdiğimizde Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 FM}}=0,044$) (Şekil 157).



Şekil 157: Kontrol grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **70< 1.saat kan glukoz ≤ 120 mg/dl ve 1.saat kan glukoz<150 mg/dl**, GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$.

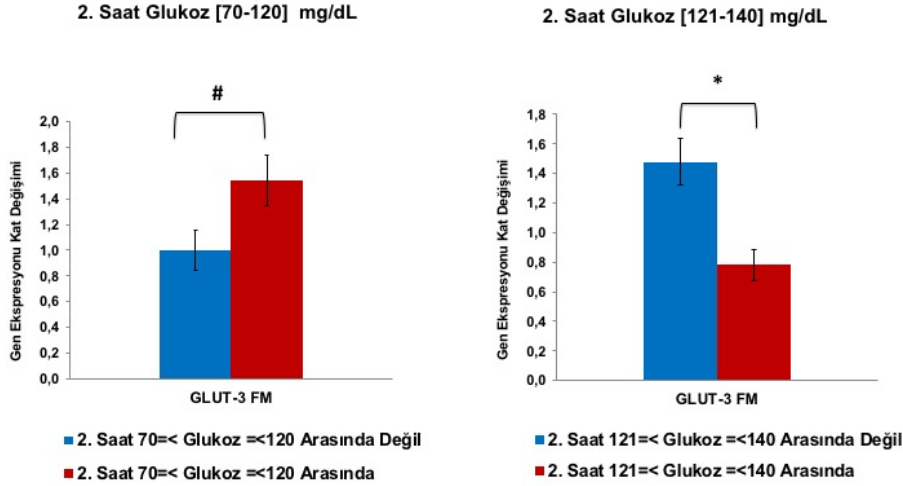
2.saat kan-glukoz

Kontrol grubu olguların kan glukoz değerleri; **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** , **$121 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 140 \text{ mg/dl}$** , ve **$2.\text{saat kan glukoz} < 140 \text{ mg/dl}$** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Kontrol grubu kan glukoz konsantrasyonu; **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 3 artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 FM}}=0,044$) (Şekil 158).

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$121 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 140 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$121 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 140 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre Fetal Merkez (FM) alanda GLUT 3 artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 FM}}=0,003$) (Şekil 158).

Kontrol grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$2.\text{saat kan glukoz} < 140 \text{ mg/dl}$** sahip gebelerin, kan glukoz konsantrasyonu; **$2.\text{saat kan glukoz} \geq 140 \text{ mg/dl}$** olan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



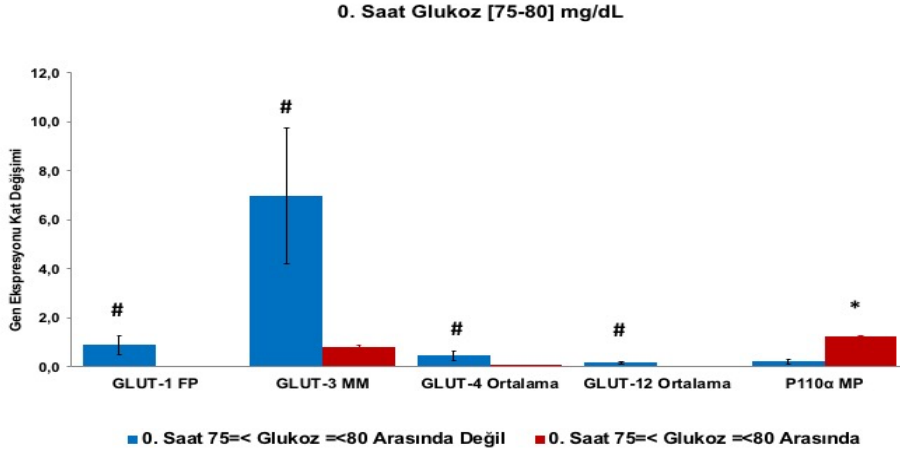
Şekil 158: Kontrol grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **70≤ 2.saat kan glukoz ≤120 mg/dl** ve **121≤ 2.saat kan glukoz ≤140 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**, *: **p<0,001**.

4.6.2. GDM Grubu GLUT-PI3K p85/p110 alfa Proteinleri Karşılaştırılması

0.saat kan-glukoz

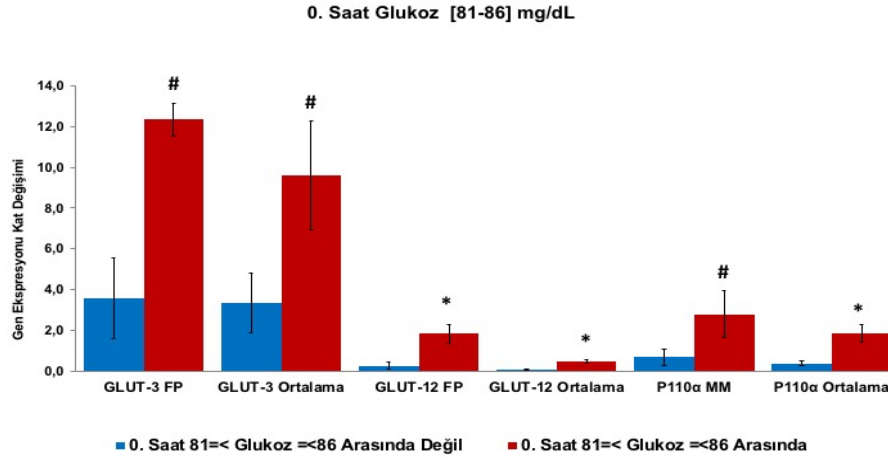
GDM grubu olguların kan glukoz değerleri; **75≤ 0.saat kan glukoz ≤80 mg/dl**, **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl**, **87≤ 0.saat kan glukoz ≤100 mg/dl**, **0.saat kan glukoz ≥100 mg/dl** ve **0.saat kan glukoz <85 mg/dl** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **75≤ 0.saat kan glukoz ≤80 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **75≤ 0.saat kan glukoz ≤80 mg/dl** bulunmayan gebelere göre Maternal Merkezi (MM) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0,046$). Fetal Periferik (FP) alanda ise GLUT 1 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 FP}}=0,037$). Maternal Periferik (MP) alanda ise p110 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış gözlemlendi ($p_{\text{p110 α MP}}=0,002$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları karşılaştırıldığında GLUT 4 ve GLUT 12 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut4 Ort.}}=0,041$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0,028$) (Şekil 159).



Şekil 159: GDM grubu, 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri; **75≤ 0.saat kan glukoz ≤80 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**, *: **p<0,001**.

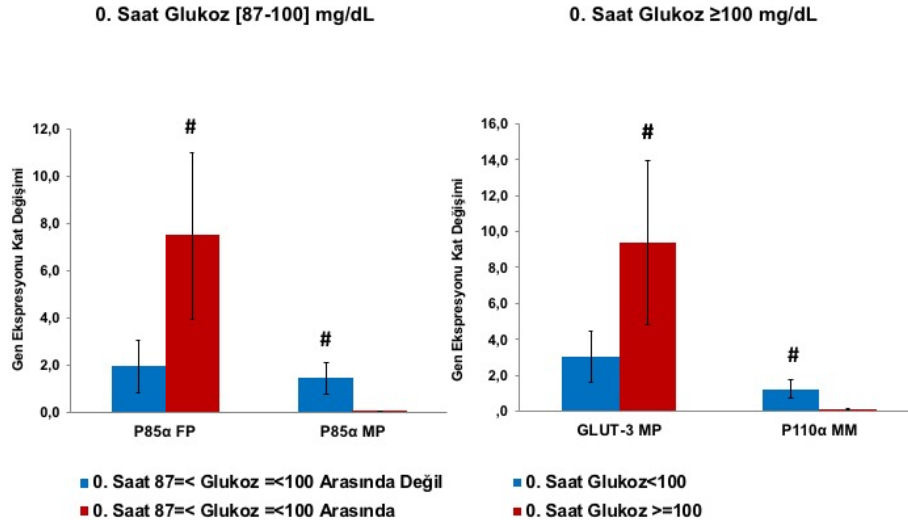
GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl** bulunmayan gebelere göre Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 3 ve GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 FP}}=0,037$, $p_{\text{Glut12 FP}}=0,001$). Maternal Merkez (MM) alanda ise p110 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış izlendi ($p_{\text{p110 } \alpha \text{ MM}}=0,046$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl** bulunmayan gebelere göre GLUT 3, GLUT 12 ve p110 α ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 Ort.}}=0,044$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0,001$, $p_{\text{p110 } \alpha \text{ Ort.}}=0,001$) (Şekil 160).



Şekil 160: GDM grubu, 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri; **81≤ 0.saat kan glukoz ≤86 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**, *: **p<0,001**.

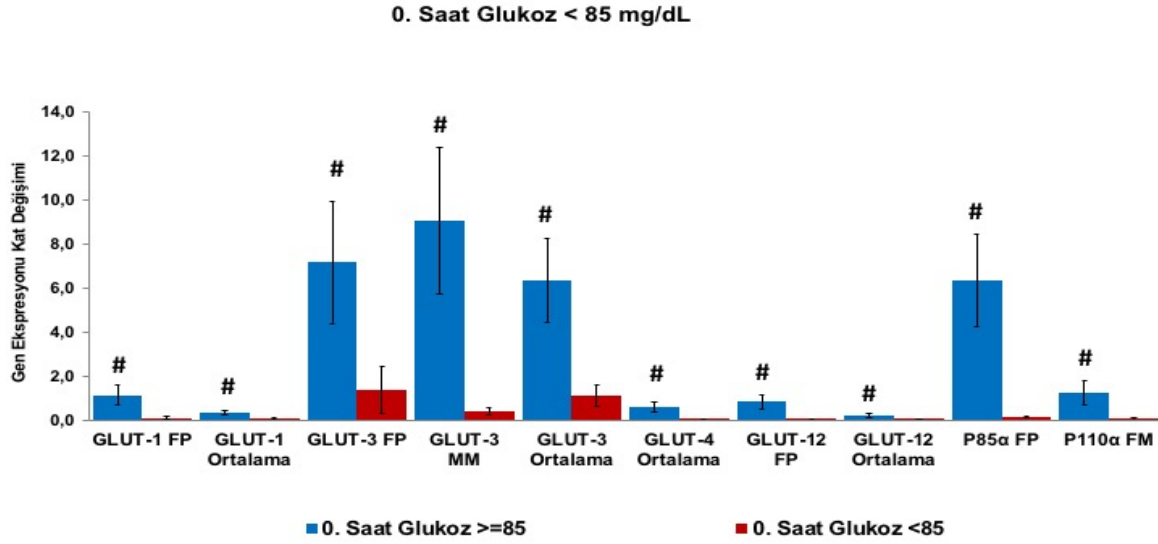
GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **87≤0.saat kan glukoz ≥100 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **87≤0.saat kan glukoz ≥100 mg/dl** bulunmayan gebelere göre fetal periferik alanda p85 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış tespit edildi ($p_{p85\alpha\text{ FP}}=0.040$). Ancak maternal periferik alanda ise p85 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{p85\alpha\text{ MP}}=0.041$) (Şekil 161).

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **0.saat kan glukoz ≥100 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **0.saat kan glukoz <100 mg/dl** bulunan gebelere göre Maternal Periferik (MP) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış tespit edildi ($p_{\text{Glut3 MP}}=0,044$). Maternal Merkez (MM) alanda ise p110 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{p110\alpha\text{ MM}}=0,042$) (Şekil 161).



Şekil 161: GDM grubu, 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri; **87≤0.saat kan glukoz <100 mg/dl** ve **0.saat kan glukoz ≥100 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **0.saat kan glukoz <85 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **0.saat kan glukoz ≥85 mg/dl** gebelere göre Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 1, GLUT 3, GLUT 12 ve p85 α gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 FP}}=0.045$, $p_{\text{Glut3 FP}}=0.044$, $p_{\text{Glut12 FP}}=0.025$, $p_{\text{P85 } \alpha \text{ FP}}=0.025$). Maternal Merkez (MM) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma izlendi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0.030$). Fetal Merkez (FM) alanda p110 α ekspresyon düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{p110 } \alpha \text{ FM}}=0,041$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **0.saat kan glukoz <85 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **0.saat kan glukoz ≥85 mg/dl** gebelere göre karşılaştırıldığında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde azalma gözlemlendi gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0.045$, $p_{\text{Glut3 Ort.}}=0.024$, $p_{\text{Glut4 Ort.}}=0.045$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0.024$) (Şekil 162).

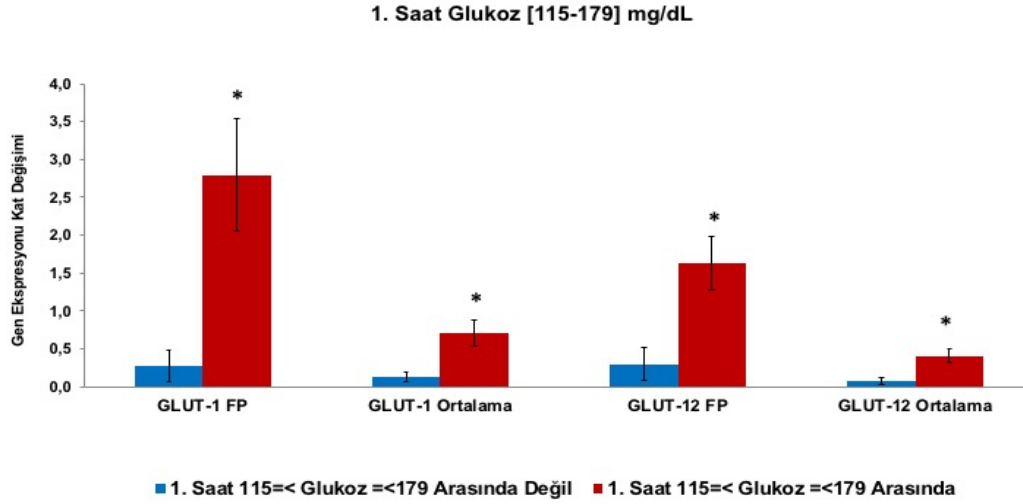


Şekil 162: GDM grubu, 75 g OGTT 0. Saat kan glukoz değeri; **87 ≤ 0. saat kan glukoz < 100 mg/dl** ve **0. saat kan glukoz ≥ 100 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p < 0,05**.

1. saat kan-glukoz

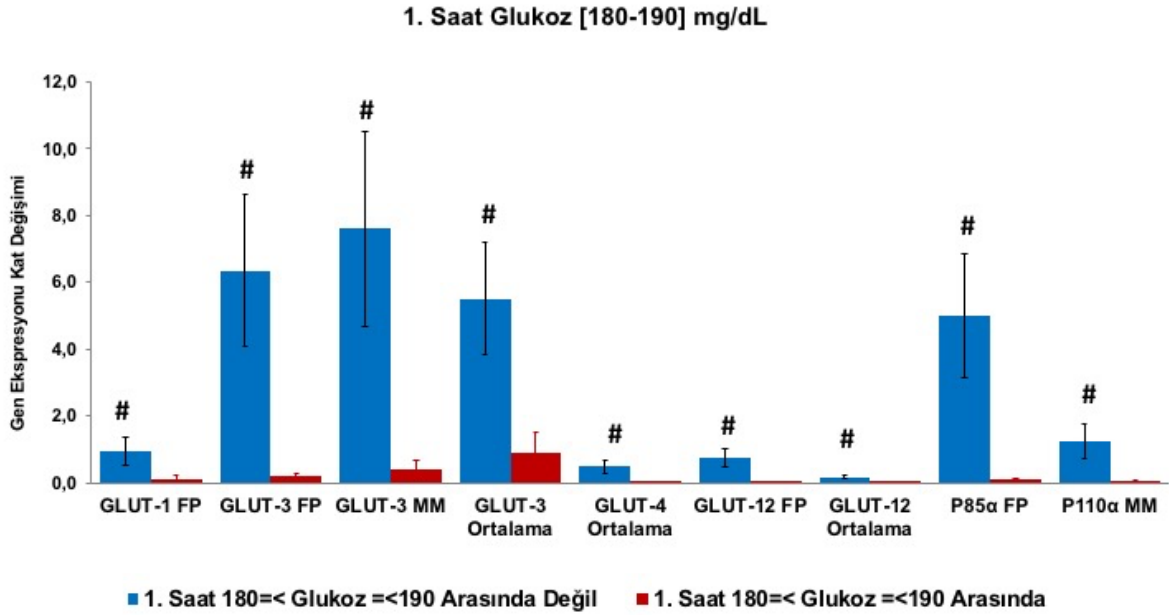
GDM grubu olguların kan glukoz değerleri; **115 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 179 mg/dl**, **180 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 190 mg/dl**, **191 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 215 mg/dl** ve **1. saat kan glukoz ≥ 181 mg/dl** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **115 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 179 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **115 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 179 mg/dl** bulunmayan gebelere göre fetal periferik alanda GLUT 1 ve GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 FP}}=0.001$, $p_{\text{Glut12 FP}}=0.001$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **115 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 179 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **115 ≤ 1. saat kan glukoz ≤ 179 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında GLUT 1 ve GLUT 12 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde anlamlı olarak artma gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0.003$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0.008$) (Şekil 163).



Şekil 163: GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **115≤ 1.saat kan glukoz ≤179 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; *: **p<0,001**.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **180≤ 1.saat kan glukoz ≤190 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **180≤ 1.saat kan glukoz ≤190 mg/dl** bulunmayan gebelere göre fetal periferik alanda GLUT 1, GLUT 3, GLUT 12 ve p85 α gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p_{\text{Glut1 FP}}=0.041$, $p_{\text{Glut3 FP}}=0.025$, $p_{\text{Glut12 FP}}=0.023$, $p_{\text{P85 } \alpha \text{ FP}}=0.029$). Maternal merkezi alanda GLUT 3 ve p110 α ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde anlamlı olarak azalış tespit edildi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0.032$, $p_{\text{P110 } \alpha \text{ MM}}=0.044$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **180≤ 1.saat kan glukoz ≤190 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **180≤ 1.saat kan glukoz ≤190 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p_{\text{Glut3 Ort}}=0.023$, $p_{\text{Glut4 Ort}}=0.046$, $p_{\text{Glut12 Ort}}=0.025$) (Şekil 164).

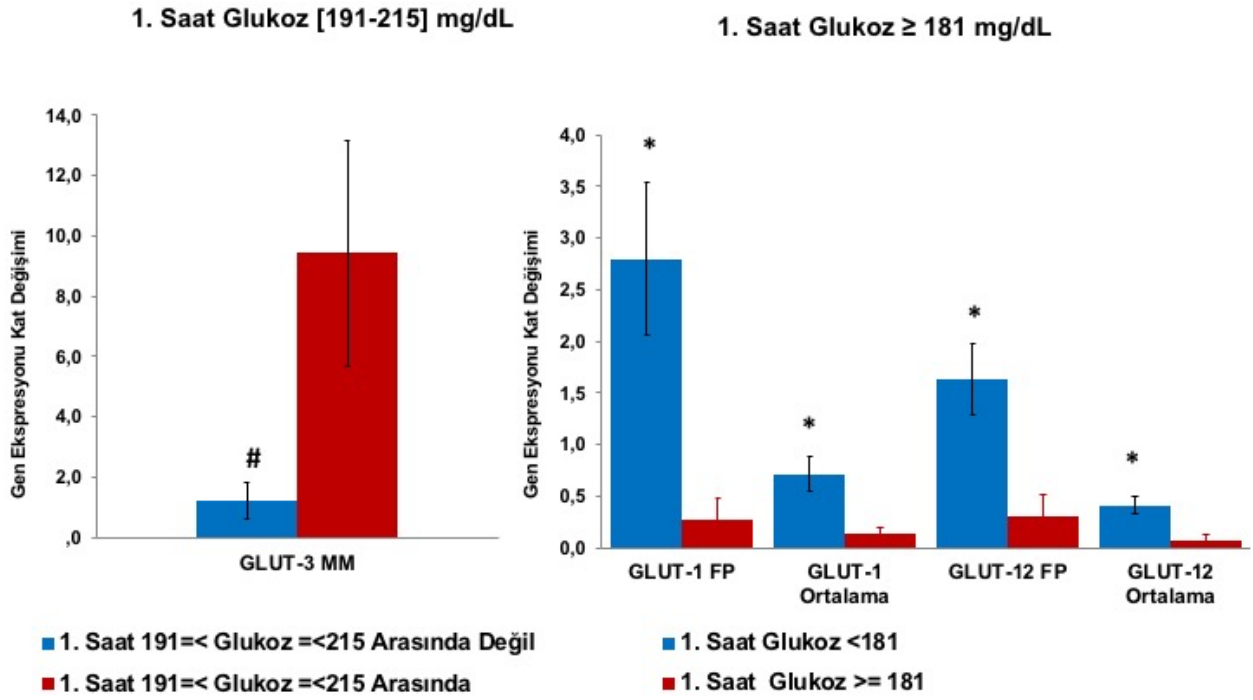


Şekil 164: GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **180≤ 1.saat kan glukoz ≤190 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: **p<0,05**.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **191≤ 1.saat kan glukoz ≤215 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **191≤ 1.saat kan glukoz ≤215 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında Maternal Merkez (MM) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0.040$) (Şekil 165).

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz ≥181 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **1.saat kan glukoz <181 mg/dl** gebelere göre karşılaştırmada Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 1 ve GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde azalma tespit edildi ($p_{\text{Glut1 FP}}=0.001$, $p_{\text{Glut12 FP}}=0.011$). Glut gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz ≥181 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **1.saat kan glukoz <181 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında GLUT 1 ve GLUT 12 ortalama gen

ekspresyon kat değişim düzeylerinde anlamlı azalış tespit edildi edildi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0.003$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0.008$) (Şekil 165).



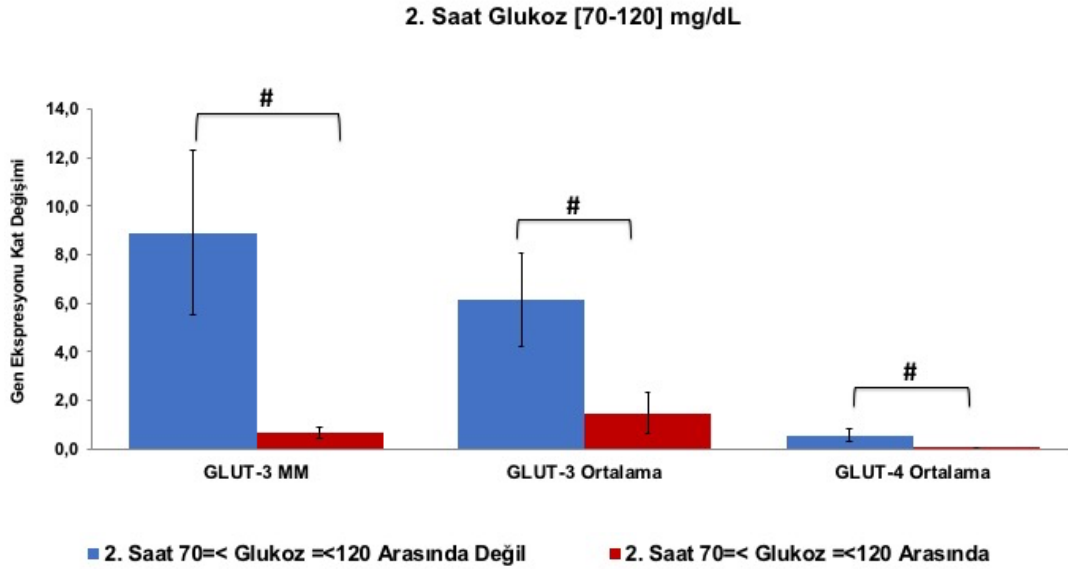
Şekil 165: GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **191 $\leq$ 1.saat kan glukoz $\leq$ 215 mg/dl ve 1.saat kan glukoz $\geq$ 181 mg/dl** ; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$, *: $p<0,001$.

2.saat kan-glukoz

GDM grubu olguların kan glukoz değerleri; **70 $\leq$ 2.saat kan glukoz $\leq$ 120 mg/dl, 121 $\leq$ 2.saat kan glukoz $\leq$ 140 mg/dl, 141 $\leq$ 2.saat kan glukoz $\leq$ 200 mg/dl ve 2.saat kan glukoz $\leq$ 140 mg/dl** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **70 $\leq$ 2.saat kan glukoz $\leq$ 120 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **70 $\leq$ 2.saat kan glukoz $\leq$ 120 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında Maternal Merkez (MM) alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde anlamlı olarak azalış tespit edildi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0.037$). Maternal Periferik (MP) alanda GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeyinde

anlamli olarak azaliş tespit edildi ($p_{\text{Glut12 MP}}=0.045$). GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamaları, kan glukoz konsantrasyonu; **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında GLUT 3 ve GLUT 4 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde bir azalma izlendi ($p_{\text{Glut3 Ort}}=0.047$, $p_{\text{Glut4 Ort.}}=0.045$) (şekil 166).

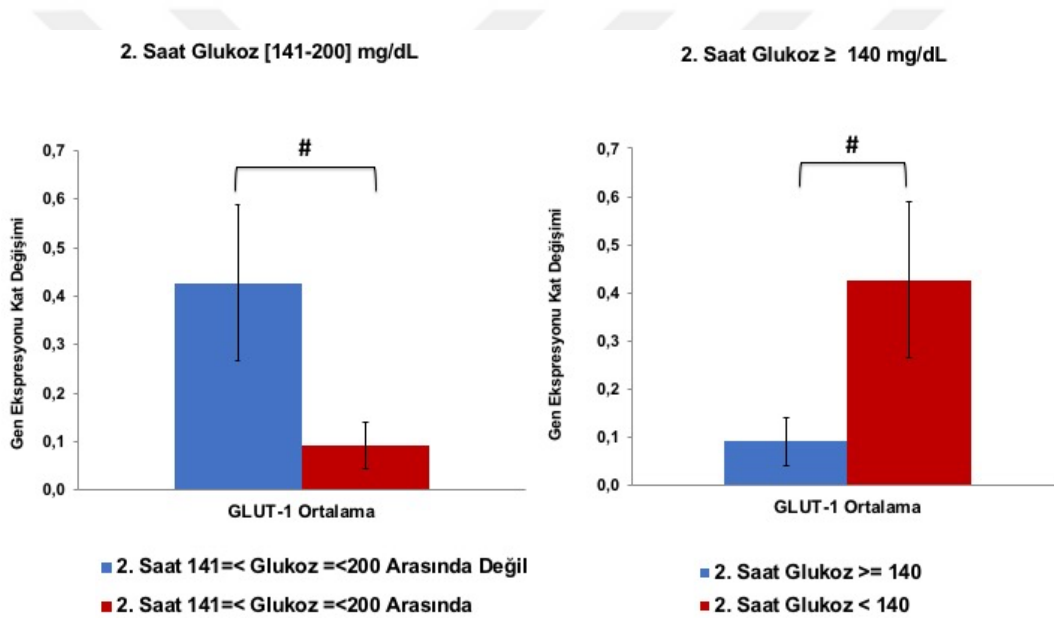


şekil 166: GDM grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **$70 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 120 \text{ mg/dl}$** ; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$.

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$121 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 140 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$121 \leq 2.\text{saat kan glukoz} \leq 140 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **141≤ 2.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **141≤ 2.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** bulunmayan gebelere göre yapılan karşılaştırmada GLUT 1 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalış tespit edildi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0.046$) (Şekil 167).

GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **2.saat kan glukoz <140 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **2.saat kan glukoz >140 mg/dl** gebelere göre karşılaştırmada GLUT 1 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0.046$) (Şekil 167).



Şekil 167: GDM grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **141≤ 2.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** ve **2.saat kan glukoz <140 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$.

4.6.3. GDM ve Kontrol Grubu GLUT-PI3K p85/p110 alfa Proteinleri Karşılaştırılması

1.saat kan-glukoz

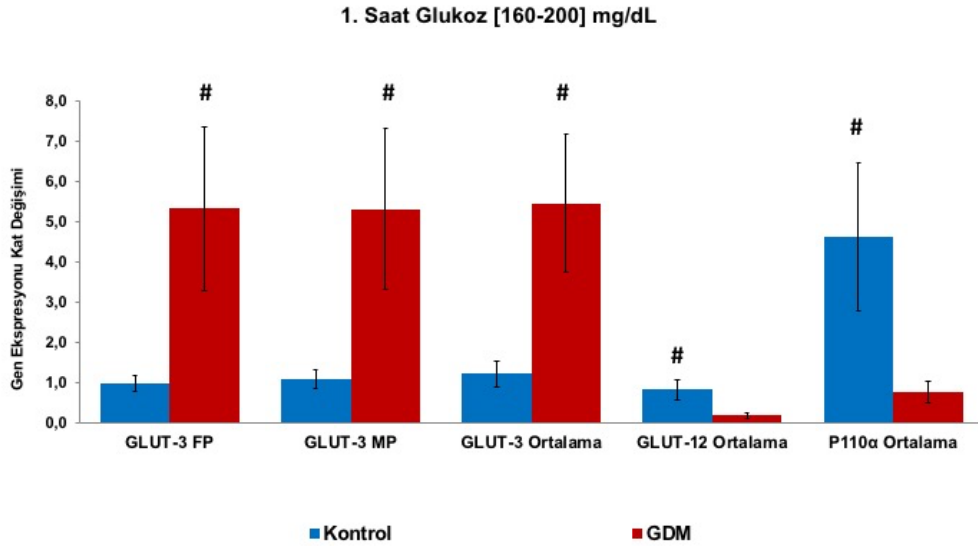
Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz değerleri; **$70 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 150 \text{ mg/dl}$** , **$151 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 170 \text{ mg/dl}$** , **$171 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 180 \text{ mg/dl}$** , **$160 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 200$** , **$1.\text{saat kan glukoz} \geq 100 \text{ mg/dl}$** ve **$1.\text{saat kan glukoz} \geq 181 \text{ mg/dl}$** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$70 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 150 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$70 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 150 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$171 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 180 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$171 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 180 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **$151 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 170 \text{ mg/dl}$** değer aralığında bulunan gebelerin **$151 \leq 1.\text{saat kan glukoz} \leq 170 \text{ mg/dl}$** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **160≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **160≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** bulunmayan gebelere göre karşılaştırıldığında GDM'li grup plasentalarında hem maternal hem de fetal periferik alanlarda GLUT 3 ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 MP}}=0,037$, $p_{\text{Glut3 FP}}=0,041$). Kontrol ve GDM grubu olguların arasında GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamalarını değerlendirdiğimizde GDM'li plasentalarda GLUT 3 ortalama protein ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlenirken GLUT 4, GLUT 12 ve p110 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 Ort}}=0,037$, $p_{\text{Glut12 Ort}}=0,043$, $p_{\text{p110 Ort}}=0,047$ (Şekil 168).

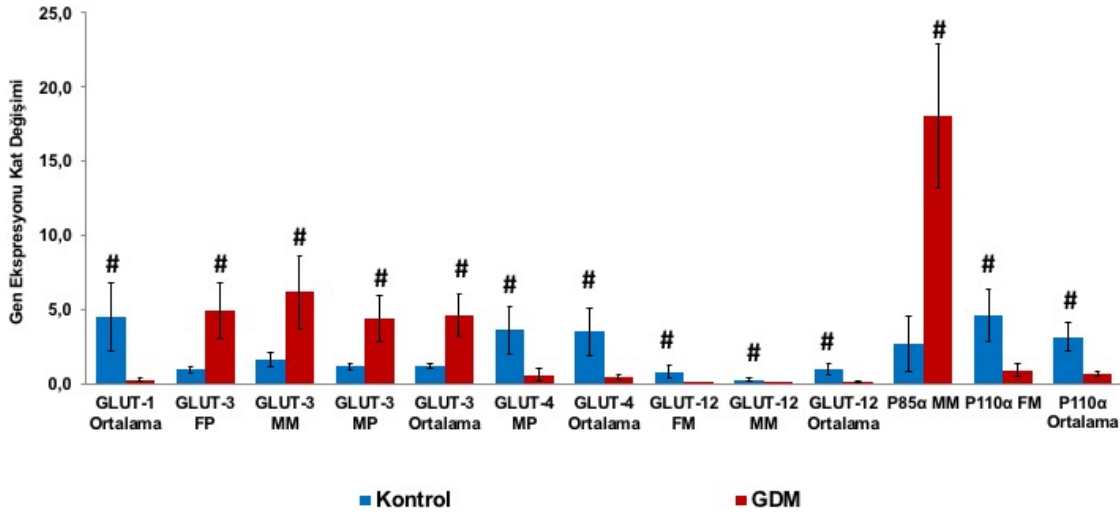


Şekil 168: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **160≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz ≥100 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin, **1.saat kan glukoz <100 mg/dl** olan gebelere göre karşılaştırıldığında GDM'li grupta kontrol grubuna göre Maternal ve Fetal

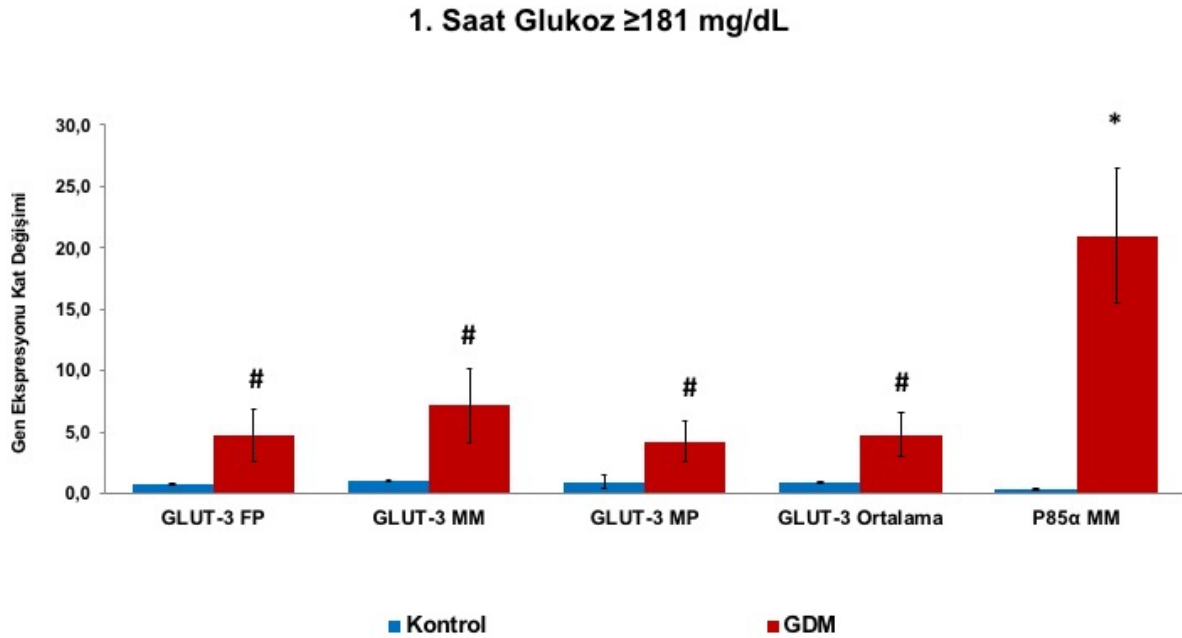
Periferik alanlarda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişimi artış izlendi ($p_{\text{Glut3 MP}}=0.040$, $p_{\text{Glut3 FP}}=0.048$). Maternal merkezde kontrol grubuna göre GDM grubunda p85 α ve GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyi artış izlendi ($p_{85 \text{ MM}}=0.012$, $p_{\text{Glut3 MM}}=0.041$). Maternal ve fetal merkezi alanlarda ise GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeyi GDM grubuna göre Kontrol grubu plasentalarında anlamlı artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut12 MM}}=0.036$, $p_{\text{Glut12 FM}}=0.038$). Fetal merkezi alanda kontrol grubuna göre GDM grubunda p110 α azalma gözlemlendi ($p_{110 \alpha \text{ MM}}=0.044$). Maternal periferik alanda GLUT 4 MP gen ekspresyon kat değişimi GDM grubuna göre Kontrol grubunda artış tespit edildi ($p_{\text{Glut4 MP}}=0.038$). Kontrol ve GDM grubu olguların arasında GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamalarını değerlendirdiğimizde GLUT 1, GLUT 4, GLUT 12 ve p110 α ortalama gen ekspresyon kat değişimi GDM grubuna göre kontrol grubunda anlamlı bir artış gözlenirken GLUT 3 protein ekspresyon kat değişim düzeyi Kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı bir artış tespit edildi ($p_{\text{Glut1 Ort.}}=0.046$, $p_{\text{Glut4 Ort.}}=0.039$, $p_{\text{Glut12 Ort.}}=0.045$, $p_{\text{Glut3 ort.}}=0.033$, $P_{\text{P110 } \alpha \text{ ort}}=0,032$) (Şekil 169).

1. Saat Glukoz ≥ 100 mg/dL



Şekil 169: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **1.saat kan glukoz ≥ 100 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p < 0,05$.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **1.saat kan glukoz ≥ 181 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin, **1.saat kan glukoz < 181 mg/dl** olan gebelere göre karşılaştırıldığında maternal ve fetal periferik alanlarda GDM grubuna göre Kontrol grubunda GLUT 3 ekspresyonu artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut3 MP}}=0.047$, $p_{\text{Glut3 FP}}=0.041$). Maternal merkezi alanda $p85 \alpha$ MM ve GLUT 3 MM düzeyi kontrol grubuna göre GDM'li grupta artış gözlemlendi ($p_{p85 \alpha \text{ MM}}=0,006$, $p_{\text{Glut3 MM}}=0,045$). Kontrol ve GDM grubu olguların arasında GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamalarını değerlendirdiğimizde GDM'li grupta GLUT 3 ortalama protein ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut 3 Ort}}= 0,048$) (Şekil 170).

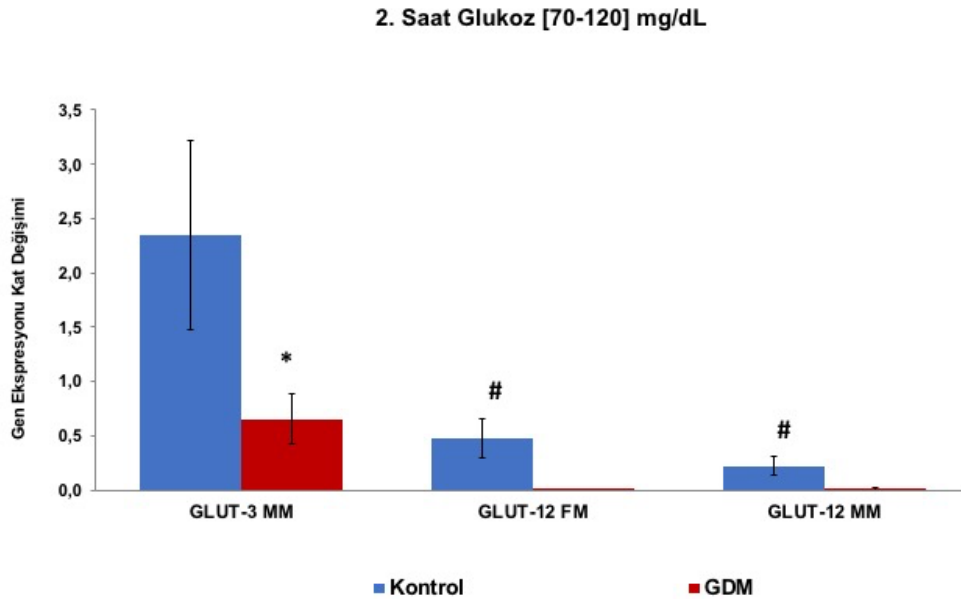


Şekil 170: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 1. Saat kan glukoz değeri; **1.saat kan glukoz ≥ 181 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K $p85 \alpha$, PI3K $p110 \alpha$ gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p < 0,05$, *: $p < 0,001$.

2.saat kan-glukoz

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz değerleri; **70≤ 2.saat kan glukoz ≤120 mg/dl**, **121≤ 2.saat kan glukoz ≤140 mg/dl**, **141≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** ve **2.saat kan glukoz ≥130 mg/dl** düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **70≤ 2.saat kan glukoz ≤120 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **70≤ 2.saat kan glukoz ≤120 mg/dl** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde hem maternal hem de fetal merkezi alanlarda GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeylerinde GDM grubuna göre Kontrol grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut12 MM}}=0,044$, $p_{\text{Glut12 FM}}=0,047$). Fetal merkez alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyi GDM grubuna göre Kontrol grubunda oldukça anlamlı bir artış tespit edildi ($p_{\text{Glut3 FM}}=0,001$) (Şekil 171).

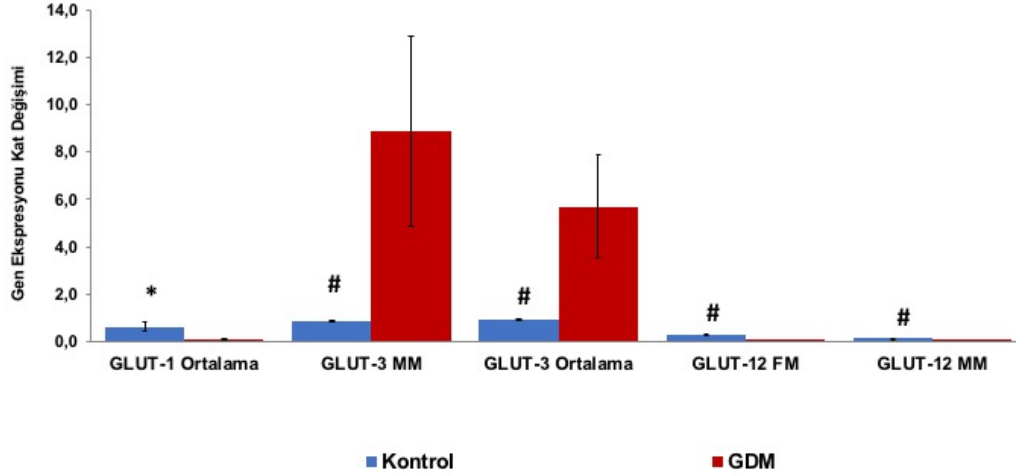


Şekil 171: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **0≤ 2.saat kan glukoz ≤120 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$, *: $p<0,001$.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **121≤ 2.saat kan glukoz ≤140 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **121≤ 2.saat kan glukoz ≤140 mg/dl** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde plasentaların Fetal Merkezi (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkezi (MM) ve Maternal Periferik alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12 gen ekspresyonları ile GLUT (1-3-4-12) protein ortalama ve PI3K p85 α , PI3K p110 α ile PI3K p85/p110 α gen ekspresyon ortalamalarının kat değişim düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **141≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin **141≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl** bulunmayan gebelere göre değerlendirdiğimizde hem maternal hem de fetal merkezi alanda GLUT 12 gen ekspresyon kat değişim düzeyinin GDM grubuna göre Kontrol grubunda anlamlı artışı gözlemlendi ($p_{\text{Glut12 MM}}=0,029$, $p_{\text{Glut12 FM}}=0,030$). Aynı zamanda, maternal merkezi alanda GLUT 3 gen ekspresyon kat değişim düzeyinin Kontrol grubuna göre GDM grubunda artışı tespit edildi ($p_{\text{Glut3 MM}}=0,045$). Kontrol ve GDM grubu olguların arasında GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamalarını değerlendirdiğimizde; GDM grubuna göre Kontrol grubunda GLUT 1 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış gözlenirken, Kontrol grubuna göre GDM grubunda ise GLUT 3 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($p_{\text{Glut1 Ort}}=0,002$, $p_{\text{Glut3 Ort.}}=0,046$) (Şekil 172).

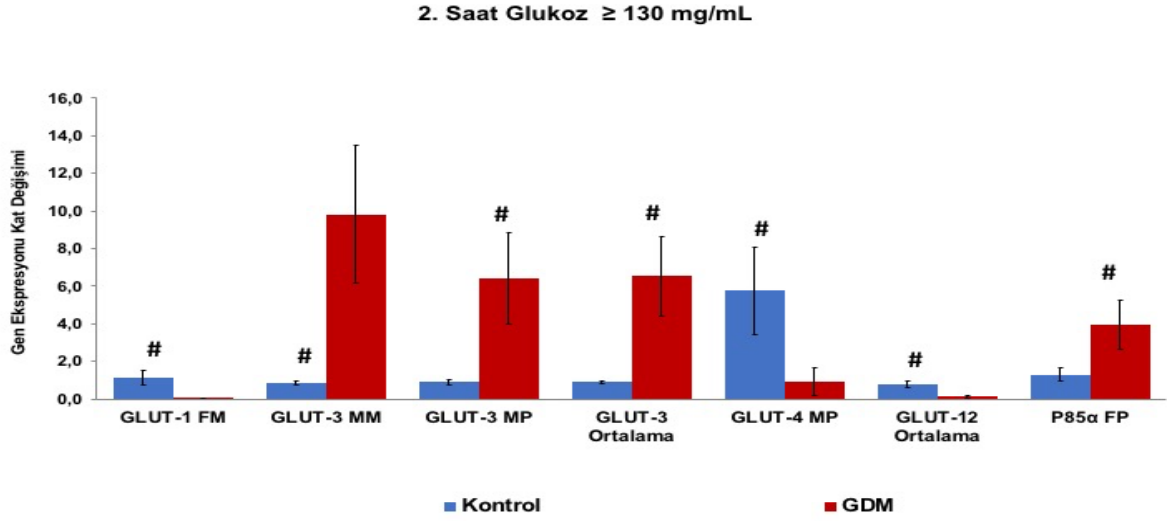
2. Saat Glukoz [141-200] mg/dL



Şekil 172: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **141≤ 1.saat kan glukoz ≤200 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α, PI3K p110 α gen ekspresyon kat değişim karşılaştırılması; #: $p<0,05$, *: $p<0,001$.

Kontrol ve GDM grubu olguların kan glukoz konsantrasyonu; **2.saat kan glukoz ≥130 mg/dl** değer aralığında bulunan gebelerin, **2.saat kan glukoz <130 mg/dl** olan gebelere göre karşılaştırıldığında maternal merkezi ve maternal periferik alanlarda kontrol grubuna göre GDM grubunda GLUT 3 artış izlendi ($p_{\text{GLUT3 MM}}=0,039$, $p_{\text{GLUT3 MP}}=0,046$). Kontrol grubu Maternal Periferik alanda ise GLUT 4 gen ekspresyon kat değişim düzeyi GDM grubuna göre kontrol grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p_{\text{GLUT4 MP}}=0,044$). Fetal merkezi alanda GLUT 1 gen ekspresyon kat değişim düzeyinin GDM grubuna göre kontrol grubunda anlamlı artışı tespit edildi ($p_{\text{GLUT1 FM}}=0,05$). Fetal periferik alanda kontrol grubuna göre GDM grubunda p85 α gen ekspresyon kat değişim düzeyinde artış gözlemlendi ($p_{\text{p85 α FP}}=0,048$). Kontrol ve GDM grubu olguların arasında GLUT gen ekspresyon kat değişim ortalamalarını değerlendirdiğimizde; kontrol grubuna göre GDM grubunda GLUT 3 ortalama gen ekspresyon kat değişim düzeyi anlamlı olarak artışı gözlenirken GDM grubuna göre kontrol grubunda GLUT 12

ortalama gen ekspresyon kat değışim düzeyinin anlamlı artışı tespit edildi ($p_{\text{Glut3 Ort.}} = 0,028$, $p_{\text{Glut12 Ort.}} = 0,016$) (Şekil 173).



Şekil 173: Kontrol ve GDM grubu, 75 g OGTT 2. Saat kan glukoz değeri; **2.saat kan glukoz ≥ 130 mg/dl**; GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α , PI3K p110 α gen ekspresyon kat değışim karşılaştırılması; #: $p < 0,05$.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) prevalansı, beslenme ve çevresel değişikliklere bağlı olarak tüm dünyada hızla artmaktadır. GDM, iki önemli hücresel substrat olarak kullanılan karbonhidrat ve lipit metabolizmasını etkiler (63). Metabolik yolların bozulmasına neden olarak zararlı metabolitlerin oluşumunu sağlar. Kontrolsüz gestasyonel diabetli gebelerde, doku ve organlarda diabetik komplikasyonlara bağlı olarak hasar meydana gelir (46,63). GDM'nin altta yatan moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya amaçlayan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara rağmen kesin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (63). Ancak, beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci, apoptozis ile dolaşımda düşük insülin seviyesi, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon dahil olmak üzere bir takım mekanizmalar gestasyonel diabete neden olduğu bilinmektedir (46,63,85).

Bizde çalışmamızda gestasyonel diabetes mellitusun (GDM) oluşumunun altında yatan moleküler mekanizmayı; plasental glukoz translokasyonun, reseptör ve postreseptör düzeyindeki olası ilişkisini plasentanın farklı alanlarında aynı olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Değerlendirmemizde hücresel glukoz metabolizmanın kontrolünü reseptör düzeyinde GLUT (1-3-4-12) ve postreseptör düzeyinde PI3K p85/p110 α gen ekspresyon düzeylerin GDM'nin patogeneziindeki rolleri araştırıldı. Bu bilgiler doğrultusunda, diabetin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen bu moleküllerin mRNA ekspresyon düzeyleri ile 75 g OGTT kan-glukoz seviyelerindeki değişimlerin olası ilişkisinin özellikle hangi alan ve proteinlerde gerçekleştiğini gösterilmesi de amaçladık.

Kontrol ve GDM olgu gruplarının maternal yaş, maternal boy, maternal kilo, gestasyonel dönemde alınan toplam kilo alımı, vücut kitle indeksi (VKI), gestasyon yaş ve yenidoğan ağırlığı gibi demografik özellikleri istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Histokimyasal değerlendirmemizde, GDM olgu grubuna ait plasentaların tüm alanlarında benzer olarak fibrinoid artışı, konjesyon, villöz ödem, arteriozis, dilatasyon, lümende hiyalin depozisyonu, koryoamniyonit, mononükleer hücre infiltrasyonu, intervillöz mesafede artış, yeni kapiller oluşumlarla beraber

hipervaskülarizasyon gözlemlendi. İmmünohistokimyasal, İmmün-floresan ve RT-PCR analiz verilerini değerlendirdiğimizde, primer glukoz taşıyıcı protein olan GLUT 1 mRNA ve protein ekspresyonunun kontrol grubuna göre GDM olgu grubunda anlamlı olarak azaldığını gözledik. GLUT 3 ekspresyonunun ise diabetik plasentalarda mRNA ve protein ekspresyonda anlamlı bir artış tespit ettik. TNF α ve Bcl-2 protein ekspresyonunun iki gruba arasında karşılaştırdığımızda, GDM'li gebelerde TNF α ekspresyonunda artış Bcl-2 ekspresyon düzeylerinde azalma gözledik. Bu artış ve azalmanın fetal yüzeye göre maternal yüzeyde daha şiddetli olarak gözlemlendi. Kan glukoz konsantrasyon düzeylerini, plasental GLUT ve PI3K p85/p110 α gen ekspresyon düzeyleri ile karşılaştırdığımızda ise anlamlı olarak 0.saat 100 ve üzeri, 1. Saat 160 ve üzeri ve 2. Saat 140 ve üzerinde gen ekspresyon düzeylerinde farklılık gözledik. Bu farklılıkların gestasyon boyunca GLUT 1 ve GLUT 3 mRNA ekspresyon düzeylerindeki değişikliklere benzer olduğunu tespit ettik. Artan glukoz konsantrasyonu ile GLUT 1 ve GLUT 3 rollerinde değişiklik, kan glukoz konsantrasyonu düşük olan gebe plasentalarında GLUT 1 ekspresyon düzeyi yüksek, artan hiperglisemi ile birlikte GLUT 1 mRNA ekspresyon düzeyinde azalma GLUT 3 mRNA ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış tespit edildi. Plasentanın MM ve MP alanlarında bu azalma ve artış düzeyleri anlamlı olarak tespit edilirken plasentanın maternal yüzeyine göre fetal yüzeyin periferik (FP) alanlarında GLUT ekspresyon düzeylerinin minimize edildiği GLUT 3 ekspresyon artışının sınırlandığı, GLUT 1 ekspresyon düzeyinde ise kontrol grubuna benzer olarak anlamlı bir azalma veya artış gözlenmedi.

Plasenta büyüklüğü ve plasenta ağırlığı, maternal-fetal besin değişimi için mevcut yüzey alanının bir belirticisidir. Plasental ağırlık hem doğum ağırlığının hem de fetal büyümenin önemli bir belirleyicisidir (66,111). Genel olarak terme doğru fetal ve plasenta ağırlığı birbirleri ile pozitif olarak ilişkilidir (66). Diabette plasental ağırlık fetal ağırlığa benzer şekilde daha ağır olma eğilimindedir. Ancak kilo artışı normal gebelikte yansıtılan yüksek plasental-fetal ağırlık oranından daha yüksek olup plasentadaki kilo artışı fetüse göre daha fazla belirgindir (66,111). Çalışmamızda Kontrol ve GDM olgu gebelerine ait plasenta ağırlıkları istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Her iki olgu gruplarına ait yeni doğan ağırlıklarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Gestasyonel diabetik gebe plasentaları hiperglisemik koşullarda plasentanın gelişimi ve fonksiyonu üzerine etkisi olabilir. Diabetik gebelerin plasentalarında en sık görülen anormallik villus olgunlaşmasında gecikme ve artışıdır (112). Olgunlaşmamış villus, matür ve immatür intermediate villuslarda artış ve gestasyonel yaşlada ilişkili olan terminal villus sayısında büyük ölçüde azalması ile karakterize edilmektedir. Diabetik plasentaların %60 immatür villus yapısına sahiptir (112). İmmatür villus, vasküler gelişimdeki bir sorunun işareti olduğu düşünülmektedir. Artan immatür villus nedeniyle intervillöz alan ve fetal kılcal damarlar arasındaki difüzyon mesafesini artırarak kronik fetal hipoksiye yol açabilir (112,113). Çalışmamızda immatür villus yapısının daha önceki çalışmalara benzer olarak kontrol grubuna göre GDM'li olgu grubunda daha fazla gözlemlendi.

Histolojik çalışmalarda, normal plasentalara kıyasla GDM ile komplike olmuş gebe plasentalarında daha sık ortaya çıkan fibrinoid nekroz ve koranjyozis gibi vasküler değişiklikler izlenmiştir (112,113). Kötü takip edilen GDM'li gebelerin plasentalarında villöz ödem, sinsityotrofoblastta fibrinoid birikimi ve sitotrofoblastta belirgin hiperplazisi gösterilmiştir (114). Aynı zamanda deneysel çalışmalarda düzensiz anjiyonik faktörler ve sınırlı progenitor hücre kapasitesi anormal dallanmalar ve kılcal damarların uzunlamasına büyümesi dahil olmak üzere anormal vaskülarizasyona katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Diabetik plasentalarda bulunan villöz kılcal damarlarının toplam uzunluğunun, hacminin ve yüzey alanların artmasına katkıda bulunduğu ve gestasyonel diabetik plasentalarda hipervaskülarizasyon görülmüştür (112-114). Bizde çalışmamızda mikroskopik değerlendirmemizde kontrol grubuna göre GDM grubuna ait plasentaların tüm alanlarında (FM, FP, MM, MP) şiddetli yeni kapiller oluşumlar gözledik. GDM olgu grubuna ait plasenta doku kesitlerinde tüm alanlar değerlendirildiğinde şiddetli dilatasyon, lümende hiyalin depozisyonu, fetal damar düz kas yapısında belirgin kalınlaşma ve atrozi, konjesyon alanlar ise maternal ve fetal yüze ait koryonik villus damarlarında ve terminal villus kapillerinde şiddetli olarak gözlemlendi. GDM grubu plasentaların tüm

alanlarında villus stromasının ödemli olduğu izlendi. Perikapiller alanlarda ödem daha şiddetli gözlemlendi. Aynı zamanda fibrin birikiminde artış ve fetal damarlarda da intramural fibrin birikimleri izlendi. Ayrıca perivillöz ve intervillöz fibrinoid birikimi kontrol grubuna göre GDM olgu grubunda artış izlendi.

Glukoz plasenta ve fetüs için birinci enerji kaynağıdır. Maternal sirkülasyondan fetoplasental yol ile glukoz ihtiyacı karşılanmaktadır (116). Uteroplasental dolaşımdan karşılanan glukozun yaklaşık %55'i plasenta tarafından metabolizma edilir. Kalan %45'lik kısmı ise fetüse transfer edilir (56). Glukoz, fetal büyüme ile glukoz kullanımı arasında doğrudan bağlantı sağlayan insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), fetal büyüme hormonları ve insülinin fetüs tarafından sekresyonunu sağlar (56). *In vivo* ölçümlerden elde edilen plasental glukoz tüketim oranı, fetal glukoz tüketim oranından yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum kas, kardiyak veya glukoz tüketimi yapan tüm doku ve organlardan tahmini olarak daha yüksek olduğunu gösterir. Bu nedenle plasentanın hayati fonksiyonlarından biri hem plasenta hem de fetüs için gerekli glukoz desteğinin yeterli olmasını sağlamaktır (65).

İnsan plasentasında glukoz transportu, sinsityotrofoblast epitel tabakası boyunca sodyum bağımsız olup konsantrasyon gradyanına bağlı olarak kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir (65). GLUT 1, kas, yağ, kan-beyin bariyeri ve endotel dahil olmak üzere birçok insan dokularında eksprese edilir. Genel olarak eksprese edilmesinden dolayı house keeping glukoz transport ifadesi de kullanılır (65). İnsan plasentasında gen ekspresyon düzeyi yüksektir (65). Bu nedenle araştırmacıların büyük çoğunluğu fetal dolaşıma glukoz transferini sağlayan ana izoform taşıyıcı protein olduğunu düşünmektedir (65). Yapılan çalışmalarda GLUT 1 proteinin konsantrasyonunun gebelik ilerledikçe arttığını ortaya koymaktadır. Ekspresyondaki bu değişiklikler kısmen son trimesterde fetal gelişimdeki artışlarla paralellik gösteren glukoz alımı ve tüketimindeki önemli artışından sorumludur (65). İlk trimesterde plasantasyon daha yeni oluşmaya başladığı için GLUT 1 ve diğer GLUT proteinlerin rolleri daha çok normal embriyonik gelişimin sağlanmasıdır. Aynı zamanda özellikle GLUT 1 ekspresyonu ve aktivasyonu, uterin stromal hücrelerde

desidualizasyonun sağlanması yönündedir (116). Optimum plasental GLUT 1 ekspresyonu ve fonksiyonu hücre büyümesi, glikolitik fenotip, migrasyon ve invazyonu ile plasental anjiyogenezis mimiklerini oluşturulmasında da önemlidir (116). Plasental glukoz transporttaki değişiklikler IUGR, fetal hipoksi ve gebelik diabeti (GDM) gibi olumsuz perinatal durumlarda da gerçekleşmektedir (65).

GLUT 1 proteinin lokalizasyonunun aksine plasentadaki GLUT 1 ekspresyonunun kantitatif analizindeki denemelerde bugüne kadar kesin sonuçlar elde edilememiştir. Sinsityum membran fraksiyonları üzerine yapılan çalışmalarda, GDM'li gebelerin MVM ve BM tabakasında GLUT 1 ekspresyonunun sağlıklı gebeler arasında hiçbir fark bulunmadı veya sadece BM fraksiyonunda protein ekspresyonunun arttığını bildiren çalışmalar var. Yapılan çalışmalarda insan plasentası sinsityotrofoblast tabakasının her iki membranında (MVM ve BM) ekprese edilen GLUT 1 mikrovillus membranına göre bazal membranda 3 kat daha az ifade edilmektedir (56). Bazal membranın mikrovillus membranına göre daha düşük bir ekspresyona sahip olması bu membranın materno-fetal glukoz taşınmasında hız sınırlayıcı basamağı olarak öne sürülmüştür (117). Aynı zamanda sinsityal trofoblastlarda apikal GLUT 1 ekspresyonun bazolaterale göre 20 kat daha fazla olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (117). Bu veriler doğrultusunda embriyo/fetüse maternal hipoglisemi sırasında da maternal sirkülasyondan gerekli glukozu olabildiğince almaktadır. Aynı zamanda bazal membrandaki GLUT 1 ekspresyonunu sınırlamasıyla da maternal sirkülasyona glukoz geçişini önleyen koruyucu bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Bu model plasental glukoz transport matematiksel modelleme ve *in vitro* perfüze plasenta çalışmaları ile desteklenmiştir (56). İnsan ve rat çalışmalarda, bazal membran GLUT 1 ekspresyonu ve glukoz transport aktivitesinin ekstraselüler glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak pozitif olarak arttığını belirtilmektedir. Bu çalışmalarda, özellikle artan fetal büyümeyi ve fetal makrozomiye GLUT 1 proteini ile ilişkilendirilmektedir (56). Bu çalışmaların aksine *in vitro* çalışmalarda hipergliseminin GLUT 1'in ekspresyonunu ve hücre yüzeyine translokasyonunu azalttığını belirten çalışmalarda mevcuttur (118). PGDM tanısı alan gebelerin plasentalarında GLUT 1 ekspresyonu sinsityal BM artarken, MVM de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (119). Yapılan bazı *in*

vitro plasenta çalışmalarda, ekstrasellüler glukoz konsantrasyonun yokluğunda GLUT 1 proteinin ekspresyonunda artış, yüksek glukozun (20mM) bulunduğu ortamda ise GLUT 1 proteinin ekspresyonunun sınırlandığı gösterilmiştir. Gestasyonel diabetik plasentalarda taşınmasında azalma ve sinsityotrofoblast bazal membranında GLUT 1 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (120). Bazı çalışmacılar ise GLUT 1 mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinin değişmediğini bildirmektedir (121-123). Bu veriler ışığında trofoblast veya plasenta intraselüler glukoz, metabolik ve transport havuzları arasında bölümlere ayrılmış gibi görünmemektedir. Hücresel glukoz tüketimini değiştiren akut etkiler transepitelyal veya transplasental taşınmada azalmalara neden olmaktadır. Yapmış olduğumuz immünohistokimyal ve immün-floresan çalışmada **GLUT 1 protein** ekspresyonu **gruplar (Kontrol ve GDM)** arasında alanları karşılaştırdığımızda **GLUT 1 protein** ekspresyonunun tüm alanlarda **GDM** grubuna göre **kontrol** grubunda anlamlı olarak artış gözledik. Ancak **GLUT 1 mRNA** ekspresyonlarını gruplar arasında değerlendirdiğimizde Fetal Merkez (**FM**) ve Maternal Merkez (**MM**) alanlarda GLUT 1 ekspresyonun **GDM** grubuna göre **kontrol** grubunda anlamlı artışı gözlenirken Fetal Periferik (**FP**) ve Maternal Periferik (**MP**) alanlarda anlamlı bir farklılık gözlenmedi. **GLUT 1 protein** ekspresyonunu kontrol grubunun alanları arasında karşılaştırdığımızda kontrol grubu plasentaların maternal yüzeyinin periferik ve merkezi alanlar arasında **GLUT 1 protein** ekspresyonunda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak maternal yüzeyde **GLUT 1 protein** ekspresyonu fetal yüze göre istatistiksel olarak düşük bulundu. Kontrol grubu plasentaların Fetal periferik (**FP**) alanında **GLUT 1 protein** ekspresyonun diğer alanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. GLUT 1 taşıyıcı proteini mRNA ekspresyon düzeyleri ile değerlendirdiğimizde **kontrol grubu alanları** arasında istatistiksel olarak **GLUT 1 mRNA** ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. **GDM grubu** alanları arasında **GLUT 1 protein** ekspresyonu karşılaştırdığımızda kontrol grubu ile aynı sonuçlar elde edildi. Gestasyonel diabetik plasentaların maternal yüzeyinin merkez ve periferik alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak fetal yüzeyin maternal yüzeye göre **GLUT 1 protein** ekspresyonunda istatistiksel olarak artışı tespit edildi. Fetal periferik alanda ise **GLUT 1 protein** ekspresyonun diğer alanlara göre

artış izlendi. **GDM grubunda GLUT 1 mRNA** ekspresyon düzeylerini alanlar arasında karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

1988 'lerde keşfi yapılan **GLUT 3**, dokulardaki ekspresyonu ile ilgili sayısız araştırmaya konu olmuştur (65). Başlangıçta nöronal glukoz taşıyıcısı olarak belirlenmiştir. GLUT 3'ün glukozu afinitesi GLUT 1'den daha fazladır (65). Bu taşıyıcı proteini benzersiz özellikleri göz önüne alındığında glukoz konsantrasyonlarının düşük olduğu koşullar için uygun olacağı varsayılmıştır (65). Örneğin nöronu çevreleyen glukoz seviyeleri, serumdaki 5-6 mM glukoz seviyelerine kıyasla 1-2 mM'dir. Bu da verimli (düşük Km) bir glukoz taşıyıcısının varlığını kolaylaştırır. Bu aynı zamanda GLUT 3'ü gebeliğin erken döneminde uygun bir plasental glukoz taşıyıcı proteini yapar. Daha evvel maternal sirkülasyon kurulmadığından ve düşük kan akışı nedeniyle plasentayı yıkayan ekstraselüler sıvılardan glukoz tüketimi yapılmaktadır (65). Sonuç olarak bu konsantrasyonlar, gebeliğin ilerleyen döneminde gözlenen konsantrasyonların altında olacaktır. Gebelik ilerledikçe ve maternal dolaşım tamamen kurulduğunda normal olarak plasenta plazma içindeki yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalacak ve GLUT 3 gibi düşük Km'lik bir taşıyıcıya ihtiyaç duyulmayacaktır (65). Bu sebeple, gebeliğin erken döneminde daha yüksek GLUT 3 seviyelerinin varlığı, normal dolaşım seviyelerinden daha düşük hücre dışı glukoz koşullarında çalışmak için uygun olan bir temizleyici izoformu olarak fonksiyon görebileceği fikrini desteklemektedir (65). GLUT 3 bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde fetal besinin sağlanması için önemli bir bileşen olabilir.

İnsan plasentasında yapılan immünohistokimyal ve Western-blot analizlerinde GLUT 3 proteinin gestasyon boyunca eksprese edildiği gösterilmiştir (65). Bu çalışmalarda GLUT 3 proteinin spesifikliğı peptid antijen blokajı ve siRNA depleasyonu ile sağlanarak immünohistokimyasal kanıtlarda GLUT 3 ekspresyonunu özellikle sinsityotrofoblastta lokalize olduğu ve sitotrofoblast ile endotelde de bir miktar ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir. Western-blotlama çalışmalarında GLUT 3 proteinin sinsityumun bazal membranında tespit edilmeyip mikrovilluslarda eksprese edildiği gözlenmiştir (65). Bu ekspresyonun 1.trimestere göre 2 ve 3. trimesterlerde %34 oranında azaldığı

bilinmektedir (65). Bu bulgular; ilk trimesterde sinsityotrofoblast hücreleri dışında sadece sitotrofoblast hücrelerinde eksprese olması ve termde sinsityumda ekspresyonun mevcut olmaması nedeni ile insan plasental GLUT 3 ekspresyonunu tanımlayan daha önceki çalışmalar ile uyumsuzluk göstermektedir. Sinsityal GLUT 3 proteinin over gestasyon boyunca azaldığı ve bu azalmanın ilk trimesterden ikinci trimestere doğru belirgin olduğu gözlenmiştir (65). Benzer sonuçlar bazı çalışmalarda GLUT 3 protein ekspresyonunu ilk trimester placentada dokusunda; sito- ve sinsityotrofoblast hücrelerinde gözlenmiştir. Ancak termde GLUT 3 protein ekspresyonun az veya hiç olmadığı tespit edilmiştir. *In-vitro* olarak yapılan bir çalışmada izole edilen term sitotrofoblast hücrelerinde GLUT 3 pozitif bir boyanma tespit edilememiştir. Konfokal immünfloresan mikroskopi kullanarak 8 haftalık gebelerden elde edilen plasentalarda GLUT 1 ve GLUT 3 proteinlerinin insan koryonik villuslarındaki lokalizasyonlarını değerlendiren araştırmacılar GLUT 1'in sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastın plazma membranlarında lokalize olduğunu fakat GLUT 3'ün primer olarak sitotrofoblastta eksprese edildiği sinsityotrofoblastta ise minimal bir boyanma tespit etmişlerdir (65). Genel olarak ilk trimesterde trofoblast hücrelerinde GLUT 3 protein ekspresyonun mevcut olduğu konusunda fikir birliği var gibi görünmektedir. Ancak ekspresyonun gestasyon boyunca mevcudiyeti tam belirgin değildir. Bu sebebiyetin daha kısa antijenlerden üretilen antikörlerin ilk trimesterde daha fazla mevcut olan GLUT 3 miktarını tespit edebilmelerine rağmen sonraki trimesterlerde azalan miktarı tespiti için gerekli afiniteye sahip olmamaları da mümkün olabilir (65). GLUT 3 ekspresyonunun, hücre dışı glukoz konsantrasyonu ile düzenlenebilmektedir. Bazı çalışmalarda hipoglisemi durumunda GLUT 3 ekspresyonunda artış olduğunu belirtilirken diğer çalışmalarda ise hiperglisemi koşullarında ekspresyonunda artış olduğunu belirtmektedir (76). Çalışmamızda immünohistokimyasal ve immün-floresan olarak GLUT 3 protein ekspresyonu gruplar arasında alanlar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre GDM gruplarının tüm alanlarında **GLUT 3 protein** ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit edildi. Ancak **GLUT 3 mRNA** ekspresyon düzeyinin fetal Merkez (**FM**) alanda GDM grubuna göre kontrol grubunda anlamlı bir artışı izlendi. Kontrol grubu gruplarını alanlarını kendi içersinde **GLUT 3 protein** ekspresyonları değerlendirdiğimizde, Fetal Merkez (**FM**) alana göre Maternal Merkez (MM) alanda daha yüksek bulduk. Diğer alanların birbirleri ile

karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. **Kontrol** grubu **mRNA** ekspresyon düzeyleri alanlar arasında karşılaştırdığımızda Maternal Periferik (**MP**) alana göre maternal merkez (**MM**) alanda artış gözlenirken diğer alanlar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi. **GDM** grubuna ait plasenta doku kesitleri kendi içersinde alansal olarak **GLUT 3 protein** ekspresyonları değerlendirildiğinde fetal yüzeye göre maternal yüzeyde GLUT 3 ekspresyon düzeyi anlamlı bir artış bulundu. Ancak Maternal Merkez (**MM**) ve Maternal Periferik (**MP**) alanları karşılaştırdığımızda her iki alan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Fetal Merkez alanda GLUT 3 protein ekspresyonun diğer alanlara göre anlamlı olarak bir azalma tespit edildi. GDM grubunda **GLUT 3 mRNA** ekspresyon düzeylerini alanları arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak fetal Merkez alanın Maternal Merkez ve Maternal Periferik alanlara göre ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Elde ettiğimiz bu verinin, artan insülin direncinin GLUT 4 ve GLUT 12 mRNA ve protein ekspresyon düzeyindeki azalması ile hormon yanıtın sağlanmaması ile ilişkili olabilir. Neticesinde hücre içersine glukoz geçişinin olmaması sebebiyle bu durumu trofoblastlar, ortamdaki glukoz konsantrasyonundaki düşüklükten kaynaklanabileceğini varsayabilir. Bu sebeple, GLUT 3'ün yüksek glukoz afinitesi sayesinde çok düşük glukoz konsantrasyonunda bile verimli çalışması nedeni ile özellikle GLUT 3 artışında etkili olabilir.

Xing ve arkadaşlarının keşfine kadar plasentada GLUT 4 üzerine yapılan ilk çalışmalarda GLUT 4 ekspresyonun bulunmadığı ya da zorlukla tespit edilebileceği şeklinde belirtilmekteydi (119). Ancak Xing ve ark., GLUT 4'ü plasental villusların stromal hücrelerinde tespit ettiler. Ardından hızla devam eden çalışmalar neticesinde GLUT 4 protein ekspresyonun; kas, yağ doku ve plasenta sinsisyumunda reseptörleri bulunduğu ve insülin hormonu stimülasyonu ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (119). İnsülin hekzokinaz gen ekspresyonunu önemli ölçüde artırır (63). Böylece hücrelere GLUT 4 aracılığıyla glukoz alımını sağlar. Öğünü takiben artan kan glukozunu azaltmaya yardımcı olması nedeni ile önemli bir fonksiyonu vardır. Örneğin, iskelet kası hücreleri glukoz için glikojen formunda depolama görevi görür (63). Bu nedenle GLUT 4 tüm vücut glukoz homeostazında önemli bir rol oynar (63). Kantitatif morfometri çalışmalarında insülin

tedavisi uygulanan GDM ve PGDM gebelerin plasentalarında trofoblast tabakasında artan GLUT 4 ekspresyonu gözlenmiştir (119). Bu sonuçlar insüline bağımlı diabetik gebelerde daha yaygın karşılaşılan fetal dolaşımda artan glukoz konsantrasyonu, hızlı fetal büyüme ve makrozomi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak GLUT 4'ün ekspresyonunu klinik verilerle karşılaştırılan birkaç çalışmada farklılık göstermediği ve fetal makrozomisi mevcut olan insüline bağımlı GDM'li gebe plasentalarında GLUT 4'ün ekspresyonunda bir azalma tespit edilmiştir (119). Bununla birlikte, sinsisyumdaki insülin reseptörlerinin gebelik ilerledikçe azaldığını ve bu çalışmaların sadece trofoblast membran fraksiyonlarında GLUT 4 ekspresyonunu değerlendirilmektedir. Fakat, GLUT 4 transport proteinlerin intraselüler kompartmanda da bulunduğu unutulmaması gerekir. İnsülin reseptörlerin yoğunluğundaki belirgin bu değişiklikler sinsityotrofoblastta insüline cevap veren GLUT 4 ve GLUT 12 seviyelerinde bir azalmaya karşılık gelmektedir (119). Bunun gebelik ilerledikçe maternal insülinin etkisini aşamalı olarak sınırlandırılabilir. Bu sınırlandırmada, perinatal dönemde glukoz transferinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan fetal insülinin katkısı olabilir (119). GDM'li gebelerden ve daha önce gestasyonel diabet öyküsü bulunan kişilerden alınan yağ ve kas doku örneklerinde yapılan *in-vitro* araştırmalarda insülin sinyal yolağında GLUT 4 proteinin anormal subselüler yerleşimi, membran glikoprotein-1 gwn ekspresyonunda artış ve PPAR gen ekspresyonunda azalma görülmüştür (65). Bu sonuçların neticesinde insülin kaynaklı glukoz transportunu azalttığı tespit edilmiştir. Sinyal yolağındaki bu defektlerin obezite ile ilişkili defektlerle benzer özellikte olduğu belirtilmektedir (65). İnsan plasenta dokusunda GLUT 4 protein ekspresyonunu sinsityotrofoblast sitozolünde lokalize olduğu ve termde GLUT 4 ekspresyon seviyesi belirgin bir şekilde azalmaktadır (66). Bu nedenle termde maternal dolaşımdan glukoz alımında minimal bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Plasentada GLUT 4'ün lokalizasyonunu değerlendirilen çalışmalarda normal glukoz toleransına sahip gebe plasentaların sinsityotrofoblast, vasküler endotelyal hücreler (VECs) ve eritrosit hücrelerin yüzeylerinde GLUT 4 eksprese edildiği gözlenmiştir (124). GDM 'li ve normal glukoz tolerans (NGT) sahip gebeler arasında yapılan karşılaştırmada NGT gebelerde vasküler endotelyal ve eritrositlerde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Ancak GDM'li gebelere göre NGT gebe plasentalarında sinsityotrofoblasta GLUT 4 ekspresyonunda

anlamli bir farklılık bulunmamıştır (124). Benzer olarak kontrole göre PGDM'li gebelerde GLUT 4 ekspresyonunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (124). Ancak diabetik plasentalarda GLUT 4 ekspresyonun normoglisemik gebe plasentalarına göre azaldığını belirten çalışmalar daha fazladır (102, 125). Yaptığımız çalışmada ise immünohistokimyasal ve immün-floresan analiz sonuçlarına göre kontrol grubunda **GLUT 4 protein** ekspresyonun plasentanin fetal yüzeyine göre maternal yüzeyinde artışını ve bu artışın daha çok Maternal Periferik (**MP**) alanda gözledik. GDM grubu plasentalarında ise **GLUT 4 protein** ekspresyonun plasentanin maternal yüz merkezi ve periferik alanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak gestasyonel diabetik plasentalarda fetal merkez alanına göre fetal periferik alanda GLUT 4 protein ekspresyonunda anlamlı bir artış gözlemlendi. Fetal periferik alandaki bu artış maternal yüzün merkezi ve periferik alanlarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. **Kontrol** ve **GDM** grupları arasında **GLUT 4 protein** ekspresyon düzeyleri immünohistokimyasal ve immün-floresans karşılaştırdığımızda kontrol grubunun tüm alanlarında ekspresyon düzeyleri GDM grubuna göre anlamlı olarak artış tespit ettik. **GLUT 4 protein** lokalizasyonu daha önceki çalışmalara benzer olarak daha çok sinsityotrofoblast hücrelerin sitozolü olmak üzere sinsityotrofoblast apikal ve bazal membranında, eritrosit hücrelerin membranında da gözlemlendi. Gestasyonel diabetik plasentalarda ise **GLUT 4 protein** ekspresyon düzeyi sinsityotrofoblast bazal membranında daha şiddetli olup iki membranda da azalma gözledik. Fetal kapiller ve eritrosit hücrelerinde ekspresyonu mevcuttu.

GLUT 4 proteinin homoloğu olan GLUT 12 proteini ile ilgi çok az bilgi vardır. Kalp, çizgili kas, adipoz doku, ince barsakda protein varlığı tanımlanmıştır (55). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise insan kondrositi, rat meme bezi ve fetal rat dokularında da gösterilmiştir. Plasental GLUT 12 proteini ilk trimesterde sinsityotrofoblast, ekstrasvillöz sitotrofoblast, villöz sitotrofoblast, vasküler düz kas ve stromal hücrelerde eksprese olmaktadır (126). GLUT 12 proteinin insülin tarafından nasıl regüle edildiği bilinmemekle beraber GLUT 4 proteininden sonra insülin bağımlı glukoz transport sisteminin 2. proteini olabilir (9). GLUT 12'nin insan plasentasındaki ekspresyonunu değerlendiren

çalışmalarda ilk trimester plasenta dokusunda özellikle sinsityotrofoblastta olmak üzere daha az oranda sitotrofoblastların sitozolü ve ekstrasvillöz trofoblast hücreler, vasküler düz kas ve villöz stromal hücreler protein varlığını ortaya koymuştur (76). Termde GLUT 12'nin villöz vasküler düz kas ve stromal hücrelerinde eksprese edildiği ancak sinsityotrofoblastta ise mevcut olmadığı bulunmuştur (76). Araştırmacılara göre gebelik boyunca plasentada GLUT 12 dağılımlında gözlenen spatiotemporal fark (128), insülin reseptörlerinin ekspresyonundaki değişikliklerle benzerlik göstermesi GLUT 12'nin insülin bağımlı glukoz taşınımında olası rolünü düşündürmektedir. Bu nedenle GLUT 12'nin plasentadaki işlevi GLUT 4'e benzer olabilir (128). Sinsityotrofoblastta yer alan diğer glukoz transport proteinleri hakkında çok az şey bilinmektedir (128). GLUT 12'nin varlığı ilk trimester sinsityumda gözlenmiştir. Ancak termde mevcut olmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda GLUT 9 sinsityal hücrelerde tanımlanmıştır (65). Ancak bu izoformların hiçbirinin materno-fetal geçişte önemli bir katkı sağlayacağı düşünölmemektedir (65).

GLUT 12 ve insülin reseptörlerinin ilk trimesterde sinsityotrofoblastta mevcut olduğu erken gebelikte maternal insülinin GLUT 12 yoluyla plasenta tarafından glukoz alımını düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Termde ise sinsityotrofoblastta GLUT 12 ve IRS mevcut olmadığını belirten çalışmalarda maternal ve fetal sirkölasyon arasında gerçekteşen transportta önemli olmadığını şeklinde belirtilmektedir (76). Termde GLUT 12'nin etkisi villöz vasküler düz kaslara ve ilişkili stromal hücelere glukoz alımı için önemli olabileceği vurgulanmaktadır (76). Bu çalışmalarda neticesinde GLUT 12 ve insülinin insan plasentasındaki glukoz taşınmasındaki rolünü açıklamak için daha fazla çalışma gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda term plasentada gruplar arasında ve grup içersinde alanlar arasında **GLUT 12**'nin immönohistokimyasal ve immönfloresan analiz sonuşlarımıza göre **GLUT 12 mRNA** ve **protein** ekspresyonunu termde sinsityotrofoblast, endotel ve stromal hücelerde varlığını kantitatif ve semi-kantitatif olarak gösterdik. Kontrol grubu plasentaların maternal yüzeyinde **GLUT 12** protein ekspresyon düzeyi fetal yüzeye göre daha yüksekti. GLUT 4'e benzer olarak Maternal Periferik (**MP**) alanda **GLUT 12 protein** ekspresyon düzeyi daha yüksek izlendi. GDM grubu plasentalarını alansal olarak değerlendirdiğimizde Fetal Periferik (**FP**) alanda

ekspresyon düzeyi en yüksek olup diğer alanların birbirleri arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. Kontrol ve GDM grubunu karşılaştırdığımızda her iki grubun Fetal Periferik (FP) alan dışında diğer alanlarda **GLUT 12 protein** ekspresyon düzeyinin GDM grubuna göre Kontrol grubunda daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızın data sonuçlarını değerlendirdiğimizde hiperglisemili gebelerde aslında başta **GLUT 12** olmak üzere **GLUT 4** ekspresyonu ciddi anlamda azaldığı ancak fetal periferik (FP) alanda her iki proteinin ekspresyon düzeylerinin sürdürüldüğünü gördük. Bu da bize gestasyon boyunca azalan IRS düzeyinin bu alanda da hala sürdürüldüğünü düşündürdü. Plasentanın fetal periferik alanında fizyolojik adaptif özelliklerin hiperglisemi akut etkilerinin minimize edilmesinde katkısı olabilir.

PI3K birçok RTK (aktive edici tirozin kinaz) (örneğin PDGFR: trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, EGFR: epidermal büyüme faktörü reseptörü ve IR: insülin reseptörü veya sitoplazmik tirozin kinazlar (Abl Src-ailesi, JAK ve ZAP70), intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olmayan reseptörler (sitokin reseptörler, B hücresi veya T hücresi reseptörleri ve integrinler) ile tarafından aktive edilir (97).

P110 proteini lipid kinaz aktivitesine ek olarak protein kinaz aktivitesinde sahiptir. Ser⁶⁰⁸ p85'i fosforile ederek p85-p110-PI3K aktivitesini %80 oranında azaltır. Bu durum, PI3K aktivasyonunun geçici olmasını sağlamak için negatif feedback mekanizması olabileceğini desteklemektedir. p110 α , p110 beta, p85 α ve PTEN'in ayrı alt birimlerinin rolünü belirlemeye yönelik çalışmalarda PI3K sinyalleşmesinde önemli bir paradoksun altını çizmişlerdir: p85 α 'nın seçici olarak ekspresyonunu azaltıldığında beklenmedik insülin sinyalleşmesi gerçekleştiğini gözlenmiştir (76). PI3K sinyalizasyonunun p85 α tarafından negatif regülasyonunu tanımlamak için IRS'nin sekanlanması ve PTEN'nin düzenlenmesi olmak üzere iki model ortaya çıkmıştır. Sekestasyon modelinde; serbest p85, IRS-1'i fosforileme etmek için p85-p110-PI3K ile yarışır. Sinyal vermeyen komplekslerde IRS-1'i sekestrize eder. Bu modeli desteklemek için transgenik farelerde insan plasental büyüme hormonunun p85 ekspresyonunu artırdığı ve insüline yanıtta p110-PI3K aktivitesi ile ilişkili IRS-1 azaltığı ve neticesinde insülin direncine neden olduğu

belirtilmektedir (76). İkinci modelde ise p85 α , PTEN bağlanarak ve fonksiyonunu güçlendirerek PI3K sinyalini negatif düzenler. p85 α ablasyonu kanserin ilerlemesinde sağlar (76). Bu nedenle, PTEN aktivitesinin ve fonksiyonun pozitif bir regülatörü olan p85 seviyeleri normalin altına düşmesi özellikle PTEN'ne duyarlı hücrelerde kansere yatkınlığı ve kanserleşmenin ilerlemesini artırabilir (76). *In vitro* insülin direnci hücre model çalışmalarında insülin direnci ilişkili PI3K/Akt yolağındaki PI3K p85 α , GLUT 4, GLUT 3, IRS-1 ve IRS-2 faktörlerin hiperglisemik ortamda mRNA seviyelerinde önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (102).

P85 α proteini PI3K'nin en iyi düzenleyici alt birimi olarak bilinir (76). Bu sebeple p110 katalitik alt biriminin stabilizasyonu ve düzenlenmesinde en iyi tanımlanmış fonksiyonlara sahip proteindir. P85 α proteini, p110-PI3K aktivitesini düzenlemesinin yanı sıra hücre fonksiyonları düzenlemek için organize, entegre ve sıralı bir mekanizma oluşturup bu fonksiyonların kombinasyonu şeklinde de kullanılabilir (76). Bazı çalışmalar, bazı hücre tiplerinde p85 α proteinlerinin p110 α ile tamamen bağlı olduğunu ancak bazı hücre örneklerinde ise p85 α ekspresyonun p110 α 'dan daha fazla olması nedeniyle tamamen bağlı olmadıklarını belirtmektedir (97). Örneğin obez ve Tip 2 diyabetik farelerin iskelet kaslarında büyüme hormonuna yanıt olarak p85 ekspresyonu büyük miktarda artarken p110 proteinin ekspresyonunda bu artış gözlenmemektedir (97). Bu artış (p85-p110 kompleksinde yok), plasental büyüme hormon tarafından indüklenen artan p85 ekspresyonunun, normal gebelikte fizyolojik adaptasyonlarla ilişkili olduğu ve maternal glukoz alımını kısıtlayarak gelişmekte olan fetus için gerekli besinlerin sağlanmasını insülin direncini oluşturarak sağladığı öne sürülmüştür (97). Yaptığımız çalışmada **p85 α** RT-PCR sonuçlarına göre; gruplar kendi içersinde alanları değerlendirildiğinde, kontrol grubu alanlarında anlamlı bir farklılık tespit edilmeyip GDM grubu içersinde maternal merkezi alanda **p85 α mRNA** ekspresyon düzeyinin fetal merkezi ve periferik yüzeye göre anlamlı bir artış tespit edildi. Kontrol ve GDM grubu arasında Fetal merkezi ve periferik alanlar ile merkezi periferik alanları birbirleri ile karşılaştırdığımızda **p85 α mRNA** ekspresyon düzeyinde anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Ancak, GDM grubu maternal Merkez alanında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit ettik. Bu

alanda artan **p85 α** düzeyi ve azalan GLUT 4 ve GLUT 12 ekspresyonun düzeyleri nedeniyle daha önceki çalışmalara benzer olarak p85 α kaynaklı insulin direncinin gerçekleştiği ve bu direncin plasentanın özellikle maternal merkez alanında olabileceğini düşündük.

İnsülinin birçok metabolik ve antiapoptotik etkisi IRS proteinlerinin fosforilasyonunu gerektiren sinyalizasyon yolları ile ortaya çıkmaktadır. İnsülinin hücresel düzeydeki etkileri MAPK yolağı ya da PI3K yolağı üzerinden gerçekleşmektedir. MAPK yolağı ile hücrenin büyüme ve gelişme üzerine etkisi bulunur (85). PI3K yolağı hücresel metabolizmanın kontrolünde özellikle glukoz transportu ve kullanımı, hücre büyümesinin regülasyonu, proliferasyonunu, translayonunu, motilitesini, intrasellüler veziküler transportunu, özellikle protein biyosentezi ve apoptozisi önlemede fonksiyon görürler (85). Reseptör tirozin kinazların (RTK) aktivasyonu ile reseptörün tirozin proteinlerinin otofosforilasyonu gerçekleşir. Bu da PI3K'nin regülatör alt birimi olan p85 proteini etkinleştirir. Bu protein, insülin reseptör substratları tarafından dolaylı olarak aktive edilebilirler. PI3K katalitik alt birimi p110 proteinini aktivasyonu ile fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP2)'i fosfatidilinositol-3,4,5-fosfata (PIP3) dönüştürür (10). PDK'ların en iyi bilinen substratlarından biri Protein Kinaz B (PKB veya Akt) dir. PKB'nin hedefleri arasında hücrenin sağkalımı, farklılaşmaya, plastisiteye ve apoptoze aracılık eden birçok sinyal molekülleri bulunmaktadır (10). PI3K/Akt yolağının aktivasyonunda büyüme faktörleri ve sitokinler, hormonlar, antijenler ya da toksik ajanlar, inflamatuvar sitokinler rol oynayabilir (85). Proinflamatuvar TNF α her iki yolağı pro-apoptotik ve anti-apoptotik yolları aktive edebilir; kaspaz 8 ve kaspaz 10 aktivasyonu ile apoptotizisini sağlayabilir fakat NF- α B yoluyla apoptotizisi inhibe edebilir, anti-apoptotik genlerin Bcl-2 ekspresyonunu aktive edebilir. cIAP1/2, TNF α 'nın TRAF2'ye bağlanmasını sağlayarak inhibisyonuna neden olur. Böylelikle FLIP proteinin kaspaz 8 aktivasyonu engellenir (85). Bu nedenle yapılan çalışmalarda TNF α 'nın hem diabetik plasentaların villöz stromal hücrelerinde apoptozisinin normalden düşük olduğu veya normale göre villöz sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast nükleuslarında daha fazla apoptozis gözlenen çalışmalar bulmak mümkündür (11). Genellikle *in-vitro* çalışmalarda trofoblast hücrelerde

TNF α 'nın apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (120). Phillips ve arkadaşları tarafından trofoblastlarda çok sayıda farklı ölüm reseptörünün ekspresyonu gösterilmiştir. Farklılaşma sırasında, sitotrofoblast hücrelerinin, Bcl-2 ve Mcl-1 gibi antiapoptotik proteinleri ve aynı zamanda proapoptotik kaspazların ekspresyonları belirtilmiştir. Sitotrofoblastta efektör kaspazlar 3 ve 6 inaktiftir. Gestasyonel diabette artan TNF α ekstremsel ölüm sinyalizasyonunu aktive ederek reseptörde timerizasyonu ile reseptörün sitoplazmik kısmında bulunan adaptör proteinler, prokaspaz 8 ve prokaspaz 10 gibi proenzimleri indükleyerek ölümü uyaran sinyal kompleksi (Death inducing signaling complex, DISC) oluşmasını sağlar. Kaspaz kaskadlarının aktivasyonu ile DISC kompleksinde sinyal oluşumu sitotrofoblastlarda inaktif kaspaz 3 ve kaspaz 6'yı aktive eder ve hücre ölümü gerçekleşir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda diabetik gebe plasental dokusunda sitokinlerin %200 (IL)-1 β ve %58 TNF α ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (131). Stepwise regresyon analizlerinde gebelikte artan TNF α 'nın insülin duyarlılığında azalmanın %50'den fazla sorumlu olduğu gösterilmiştir (133-136). GDM'li gebelerden elde edilen plasental ekstraktların yüksek glukoz koşulları altında önemli ölçüde TNF α salınması nedeniyle, artmış plasental sitokin salınımı glukoz konsantrasyonu ile ilişki olabilir. Bu veriler doğrultusunda plasenta; insülin aktivitesinde, glukoz metabolizmasının kontrolünde büyük bir rol oynayabilir ve inflamatuvar mediatörler ile metabolizma arasında fonksiyon gösterebilir (131). Diabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi vasküler hastalıkların patogeneğinde oksidatif stres oluşturan TNF α , siklooksijenaz 2 indükleyerek prostaglandinlerin sentezini uyarır. Ardından birkaç kaspadı aktive ederek inflamasyonlu hücrelerin apoptozisini artırır. TNF α , IRS-1 tirozin fosforilasyonunu baskılayarak IR ve IRS-1 inhibe eder. Çalışmalarda adipoz doku, iskelet ve kap kasında GLUT 4 ekspresyonunu azalttığıda gösterilmiştir. Aynı zamanda pankreas beta hücrelerinde proinflamatuvar aktivitesi nedeniyle hücrelerin apoptozisine ve dolayısıyla diabetes mellitus gelişimine katkı sağladıkları belirtilmektedir. Mevcut literatür araştırmalarımıza dayanarak normoglisemili ve GDM ile komplike olmuş gebelerde TNF α özellikle gebeliğin son trimesterinde salgılandığı ve GDM'li gebelerde TNF α seviyesinin ise yüksek olduğunu tespit ettik. Retrospektif çalışmalarda TNF α konsantrasyonundaki farklılar ise vücut kitle indeksi etkisi dışılsa bile GDM'li gebelerde daha yüksek tespit

edilmiştir (85). Bu bilgiye paralel olarak TNF α , gebelikte sadece yağ dokusu kaynaklı olmayıp plasenta tarafından da salgılanmaktadır. GDM'de aşırı TNF α miktarınının adipoz doku üretiminden ziyade plasental sekresyondan kaynaklandığı şeklinde öngörülmektedir. Gebelikte insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransın prolaktin, insan koryonik gonadotropin (hCG) gibi plasental hormonların aşırı salgılanmasından bağılı olmayıp esas olarak yüksek TNF α ve daha az olarak leptin ve kortizol seviyelerine bağılı olduğu şeklinde belirtilmektedir (85). Yaptığımız TNF α immünohistokimyasal boyama semi-kantitatif değerlendirmemizde, kontrol grubuna göre GDM grubunun tüm alanlarında TNF α protein ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit ettik. Grupları kendi içersinde alanlarını değerlendirdiğimizde, kontrol grubunun alanları arasında TNF α protein ekspresyonunda istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. GDM grubunu kendi içersinde alanlarını karşılaştırdığımızda fetal yüzeye maternal yüzeyde TNF α protein ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit edildi. Bu artışın özellikle maternal Merkez alanında gerçekleştiği gözlemlendi. Bu da bize özellikle bu alanda yüksek glukoz konsantrasyonunun daha etkin olduğu plasantanın derinliğine doğru gidildikçe fetal yüzeye yakın sinsityotrofoblast yüzey epiteli ile etkileşim gösteren maternal glukoz konsantrasyonundaki düşüklükten kaynaklı olabileceğini düşündük.

Yapılan bazı çalışmalarda GDM ve PGDM'li gebe plasentalarında kontrol grubuna plasentalarına kıyasla azalmış apoptik indeks gözlenmiştir. GDM'deki artmış plasental ağırlığı, belirgin şekilde azalmış trofoblast apoptozisi ile ilişkilendirilmektedir (130). Halbuki bazı araştırmacılar ise *in vivo* ve *in vitro* villöz sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast nükleuslarında belirgin apoptozisi bildirmişlerdir (129). Çalışma analizlerindeki uyumsuzluk plasental örnekleme, gestasyonel yaş ve teknik farklılıklardan kaynaklı olabileceği şeklinde de belirtilmektedir. Bu nedenle, insan diabetik plasentalarındaki proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengeyi kontrol etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hayvan diabet modelleri ve insan diabetik gebe plasentalarında aktif kaspaz-3'ün plasental etkinliği hakkında çok az şey bilinmektedir (129). Dansitometik analizlerde aktif kaspaz-3 polipeptit fragmanlarının kombine düzeylerinin, kontrol grubuna göre GDM'li gebe plasentalarında anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (130).

Bizim çalışmamızda ise A. kaspaz 3 protein ekspresyonun kontrol grubuna göre GDM'li grubun tüm alanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. GDM grubunun alanları arasında A. kaspaz 3 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde bu artışın plasentanın fetal yüzeyine göre maternal yüzeyde anlamlı olarak arttığını tespit ettik. Kontrol grubunun alanları arasında A. kaspaz 3 protein ekspresyonunda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu bize insülin direnci ve artan sitokinler neticesinde, plasentanın maternal yüzeyi primer olarak etkilenen yüzey olabileceğini düşündürdü.

İnsan plasentası trofoblast tabakasında apoptotik hücre ölümlerinin kontrol eden düzenleyici faktörler bilinmemektedir. Birçok molekül farklı modellerde apoptozisin indüklenmesi ve önlenmesi ile ilişkili olabilir. Hücre ölüm yolları ile ilişkili proteinlerden biri olan Bcl-2 ekspresyonunun apoptozisi önlenmesi veya en aza indirilmesinde sorumlu anti-apoptotik bir faktördür. Bcl-2 proteinin, diabetik gebelerden alınan plazma örneklerinde ekspresyonunun normoglisemik gebelere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal ve RT-PCR analizlerinde benzer olarak plasental Bcl-2 gen ekspresyonunun anlamlı olarak düşük olduğu gösteren çalışmalarda mevcuttur (130). Birkaç çalışmada hiperglisemi ve apoptozis arasındaki pozitif ilişki bildirilmiştir. Yaptığımız immünohistokimyasal boyama Bcl-2 protein ekspresyonu semi-kantitatif değerlendirmemizde, kontrol grubuna göre GDM grubunun tüm alanlarında Bcl-2 protein ekspresyonunda anlamlı bir artış tespit ettik. Grupları kendi içersinde alanlar arasında Bcl-2 protein ekspresyonunu karşılaştırdığımızda, hücre sağkalımını sağlayan Bcl-2 protein ekspresyonunun ise hem kontrol hem de GDM grubu plasentalarında fetal yüze göre maternal yüzde anlamlı bir artış tespit ettik. Gebelik ilerledikçe Bcl-2 ekspresyonunun azalmasını doğumla ilişkili muhtemel bir biyolojik değişimden kaynaklı olması ve plasental villuslarda apoptozisi indüklemesi mümkün olabilir. Ancak çalışmamızda gestasyonel diabetik plasentalarda Bcl-2, Aktif kaspaz 3 ve TNF α protein ekspresyonu kontrol grubuna daha yüksek tespit ettik. Bunu hiperglisemik koşullarda ise artan sitokinlerin bu mekanizmayı hücrenin apoptozisini daha fazla etkileyebilir. Aynı zamanda artan apoptotik ölümler ile apoptozise uğramayan hücrelerde ise Bcl-2 ekspresyon düzeylerinde de artışa

neden olabilir. Normal programlanmış ölüm yollarının düzensizliği, diabette görülen malformasyonların kaynağı olabilir.

Kontrol ve GDM grubu plasentaların Fetal Merkez (FM), Fetal Periferik (FP), Maternal Merkez (MM) ve Maternal Periferik (MP) alanlarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 12 ve PI3K p85/p110 α gen ekspresyonlarının birbirleri ile olan ilişkisini Spearman rho korelasyon testi ile analiz ettik. Yaptığımız çalışmada ilk kez plasentanın farklı alanlarındaki işleyişin kontrol grubuna ait plasentalara göre gestasyonel diabetik plasentalarda alansal olarak GLUT proteinleri ve PI3K p85/p110 α proteinlerin birbirleri ile olası ilişkisindeki değişiklikleri gösterdik. Plasentanın Fetal Merkez (FM) alanını ele aldığımızda kontrol grubu plasentalarında GLUT 1, GLUT 3, GLUT 4, GLUT 12, PI3K p85 α ve PI3K p110 α arasında pozitif korelasyon izlendi. Ancak, gestasyonel diabetik plasentalarda sadece GLUT 4 'ün PI3K p85 α ile PI3K p110 α arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Bu bulgu doğrultusunda hiperglisemik koşullarda plasentanın fetal merkezi alanında GLUT 1 ve GLUT 3 proteinlerin ekspresyon düzeyinin sınırlandırılmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Kontrol grubu plasentaların fetal ve maternal merkezi alanlarında GLUT 1'in PI3K p110 α ile pozitif korelasyon göstermesi GLUT 3 'ün ise PI3K regülatör ve katalizör alt birimleri olan p85 α ve p110 α ile korelasyon göstermemesi dikkat çekiciydi. Aynı zamanda GLUT 1'in fetal ve maternal merkezi alanda PI3K p110 α ile pozitif korelasyon göstermesi GLUT 1'in translokasyonunun plasentanın plasentanın merkezi alanlarında hem glukoz konsantrasyonuna hem de PI3K p110 α seviyesine bağlı olması mümkün olabilir. GLUT 1'in plasentanın tüm alanlarında GLUT 4 ile pozitif korelasyon gösterdiği ve plasentanın sadece merkezi alanlarında (fetal ve maternal yüzler) PI3K p110 α ile pozitif korelasyonu nedeniyle kontrol grubu plasentaların fetal ve maternal merkezi alanlarında GLUT 1 ve GLUT 4 proteinlerin fetoplazental bariyerde esas rol oynayan glukoz transport proteinleri olabileceğini tahmin etmekteyiz. Kontrol grubu plasentalarında GLUT 4'ün maternal merkezde PI3K p85 α ve PI3K p110 α ile pozitif korelasyonunun GDM'li plasentaları karşılaştırdığımızda burdaki ilişkinin PI3K p110 α ile sürdürüldüğünü ancak PI3K p85 α ile korelasyonunun bulunmamasını nedenini

student t analizleri ile birlikte değerlendirdiğimizde bu alanda PI3K p85 α gen ekspresyon seviyesinin kontrole göre anlamlı olarak artığını tespit ettik. PI3K p110 α gen ekspresyon seviyesinin ise kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak azaldığını gözledik. Bu nedenle bu alanda serbest p85 α ekspresyonunda artışından kaynaklı olarak total p85 α seviyesinin etkilediğini ve neticesinde PI3K p110 α ile benzer bir korelasyonun kurulmadığını varsaydık. Kontrol grubu plasentaların tüm alanlarında GLUT 4 ve GLUT 12 arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu korelasyonun plasentanın fetal ve maternal periferik alanlarında daha kuvvetli olduğunu tespit ettik. Aynı zamanda değerlendirdiğimiz diğer mRNA ekspresyon düzeylerine göre (GLUT 1, GLUT 3, PI3K p85/p110 α) ok kuvvetli bir ilişki tespit edildi. Buda bize GLUT 12'nin hem glukoz konsantrasyonuna hem de insüline ya da sadece insüline duyarlı bir protein olup olmama durumundaki net olmayan regülasyonu hakkında GLUT 12'nin daha çok insülin hormonuna bağlı yanıtta glukoz translokasyonun gerçekleştirdiğini düşündürdü. Artan insülin direnci, GLUT proteinleri arasından en fazla GLUT 12 proteinin ekspresyonun azaldığı gözlendi. Maternal yüzeyin özellikle insülin yanıtta rol oynayan yüzey olduğunu düşündük. Plasentanın bu yüzeyinin Maternal Merkezi (MM) alanın ise hiperglisemik şartlarda insülin direncinin oluşturulmasında en fazla katkısı bulunan alan olabileceğini öngördük. Plasentanın Periferik alanında ise tüm proteinlerin birbirleri ile olan korelasyonu merkezi alanına göre daha fazlaydı. Fetal periferik (FP) alanın fetoplasental bariyerde esas rol oynayan alan olabilir. Kontrol olgu grubunun plasentalarının fetal yüzeyinde GLUT 3 ile GLUT 4 arasındaki kuvvetli pozitif ilişki plasentanın maternal yüzeyinde ise oldukça zayıftı. Ancak GDM'li olgu gruplarının plasentalarında GLUT 3 ile GLUT 4 arasındaki ilişki fetal yüzeye göre maternal yüzeyde daha kuvvetli bir ilişkisi vardı. Student t Testi ile alanlardaki ekspresyon seviyesini değerlendirdiğimizde maternal yüzeyde kontrol grubuna göre GDM'li olgu gruplarında GLUT 3 ekspresyonu artarken GLUT 4 ekspresyonu anlamlı olarak azalmaktadır. Buda bize gestasyonel diabetik plasentalarda maternal yüzeyin daha çok glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak GLUT translokasyonunu gerçekleştirdiğini düşündürdü. Bu bilgiler ışığında plasentanın maternal ve fetal hormonal stimülasyonlara verilen yanıt ile tüm alanlarında glukoz konsantrasyonun ve plaseenta tarafından glukozu tüketim miktarının farklı olduğunu düşündük. Plasentanın genel

morfolojisininde göz önünde bulundurduğumuzda plasental disk yapısının orta ve komşuluğundaki bölgelerde daha kalın ve kotiledonların daha geniş yüzey ve yüksekliğe sahip olması periferde ise kalınlığın daha ince ve zayıf, küt kotiledon yapısına sahip olması bölgesel olarak glukoz tüketim miktarındaki farklılıklardan kaynaklı bu tip varyasyonlar mümkün olabilir.

Gestasyonel diabetik plasentalarda fetal ve maternal periferik alanlardaki PI3K p85 α ile PI3K p110 α arasındaki korelasyonunu değerlendirdiğimizde her iki alanda da pozitif korelasyon gözledik. Fetal periferik alanda bu korelasyonun daha güçlü olduğunu gözledik. Aynı zamanda her iki alanda PI3K p85 α ile GLUT 4 arasında mevcut olan pozitif korelasyonu birbirine yakın tespit ettik. Bu nedenle fetal periferik (FP) alanda kontrol grubuna benzer olup bu alanda doğrudan insüline yanıt olarak PI3K p85/p110 α kompleks yapının aktive ya da inaktif olduğunu düşündürdü. Çünkü bu alanda p85 α gen ekspresyon seviyesi p110 α gen ekspresyon seviyesinden farklı değildi. Bu alanda GLUT 4, p85 α ve p110 α 'nın maternal insülin yerine fetal insülin tarafından sınırlandırıldığını düşündük. Fetal periferik (FP) alanda p85 α ile GLUT 1 korelasyonunun maternal periferik (MP) alanda GLUT 1 yerine GLUT 3 daha güçlü pozitif korelasyonu gözledik. GLUT 4 ile GLUT 3 arasında benzer olarak fetal periferik (FP) alanda güçlü korele ilişkisini gördük. Bu güçlü ilişkinin kontrol grubu plasentalarında da benzer olduğunu ancak kontrol grubu plasentaların GLUT 4 ile GLUT 12 arasındaki pozitif korelasyonunun GDM grubu fetal periferik (FP) alanında tespit etmedik. Bu bilgiler doğrultusunda GDM ile komplike olmuş gebe plasentalarda azalan GLUT 4 ve p85 α seviyelerinin fetal alanda korunmaya çalıştığını varsaydık. Bu bulguların doğrultusunda bu özelliğin, plasentanın yüksek glukoz içerikli maternal kanın akut etkilerine karşı plasentanın daha dip kısımlarında fetale bakan yüzeyindeki villuslarda adaptatif bir özellik olabileceğini düşünmekteyiz. GDM grubu plasentaların tüm alanlarında GLUT 12 gen ekspresyonunun diğer üç alana göre fetal periferik alanda daha fazla eksprese edilmesine rağmen GLUT 12 'nin sadece maternal periferik alanda GLUT 4 ile pozitif bir korelasyonunu gördük. GLUT 4'ün tüm alanlardan birden fazla proteinle ekspresyonu mevcut olduğunu düşündüğümüzde maternal insülin direncinde ilk önce GLUT 4 benzer fonksiyonlara sahip olan GLUT 12'de bu korelasyonun

bozulabileceğini düşündük. Fetal tarafta özellikle sınırlandırılması nedeniyle gebeliğe bağlı fizyolojik olarak artan insülin direncine karşı koruyucu adaptif bir özellik olduğunu düşündük. Fetal merkezi (FM) alan ile maternal merkezi (MM) alanlarda GLUT 4'ün P85 α ile p110 α korelasyonlarını karşılaştırdığımızda Fetal Merkezi (FM) alanda GLUT 4'ün PI3K p110 α ile daha güçlü pozitif korele olup aynı zamanda PI3K p85 α ile de pozitif korelasyonu tespit ettik. Ancak Maternal Merkez (MM) alana baktığımızda GLUT 4'ün PI3K p110 α ile pozitif korelasyonu gözlemlendi. GDM'li grupta p85 α 'nın alanlara göre gen ekspresyonunu Student t ile değerlendirdiğimizde Maternal merkezi alanda GLUT 4 gen ekspresyonunun oldukça yüksek olması maternal merkezi alanda p85 α artışın insülin direncini artırarak artan hipergliseminin akut etkilerinin en aza indirilmesi yönünde olabileceğini düşündük.

Gebeliğin 24-28. haftalarda 75 g OGTT yükleme testi uygulanan gebelerin kan-glukoz düzeylerinin 0. Saat, 1.saat ve 2.saat glukoz değerlerindeki değişikliklerin GDM tanısı almayan herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan kontrol grubu ve GDM tanısı alan olgu grupların plasentalarında eksprese edilen GLUT (GLUT1-3-4-12) gen ekspresyon düzeyleri ile PI3K p85 α ve PI3K p110 α gen ekspresyon düzeylerini grupların hem kendi içersinde hem de birbirleri arasındaki olası ilişkinin hem alansal hemde total gen ekspresyon seviyelerini araştırdık. Bu değişen kan glukoz düzeylerin gen ekspresyonları üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan datalar bulgulara gösterdik.

Kontrol grubu olgularına ait kan glukoz konsantrasyonları; 0.saat,1. Saat ve 2.saat düzeyleri değerlendirdiğimizde glukoz seviyesindeki artışın, fetal yüzeyde GLUT 3 gen ekspresyonunun başlarda arttığı ancak sonrasında ise azaldığını gözledik. Bu durumu ilk trimesterde uteroplental dolaşım henüz yeni iken GLUT 3 ekspresyon seviyesi az olup gebelik ilerledikçe artan GLUT 3 ekspresyonuna benzettik. Bu nedenle glukozu affinitesi yüksek olan bu proteinin uteroplental dolaşımdan karşılanan glukozun plasentanın öncesinde kendi metabolizmasında hızlıca kullanabilmesi için artış gösterebileceğini düşündük.

GDM grubu olgularına ait kan glukoz konsantrasyonları; **0.saat düzeyleri** değerlendirdiğimizde Fetal Periferik (FP) alanda GLUT 12 ve PI3K p85 α ekspresyonun glukoz konsantrasyonu **<100 mg/dL** düzeyinde yüksek olduğu, bu değerin üzerinde ise anlamlılığının bulunmadığını tespit ettik. **0. Saat kan glukoz düzeyi <85 mg/dL ile 85 ve üzerine mg/dL** göre GLUT 1 ort, GLUT 3 ort, GLUT 4 ort ve GLUT 12 ort gen ekspresyon düzeylerinin düşük olması ilginç olup gestasyonel diabetlilerde açlık glukoz değerinin **100 ve üzerinde mg/dL** olması halinde gen ekspresyonu ile olası ilişkisi olabileceğini düşündük. Çünkü kan glukoz **100 ve üzeri mg/dL** düzeylerinde düşük olarak bulduğumuz bu verilerde anlamlılık tespit edilmedi. Kan glukoz düzeyinin **75 ile 80 mg/dL** arasında Kontrol grubunda GLUT3 ort gen ekspresyonu yüksek olup GDM'li grupta ise GLUT 4 ort ve GLUT 12 ort düzeyleri daha düşük bulundu. Burda gestasyonel diabetik gebelerde öncelikle insüline duyarlı glukoz taşıyıcı protein ekspresyonlarında farklılık olabileceğini düşündük. GDM grubu 1. Saat kan glukoz düzeyi 180 ve üzerinde seyreden gebelerin plasentalarında esas olarak GLUT1 ort. ve GLUT12 ort. ekspresyon anlamlı olarak azalma tespit ettik. **2. Saat kan glukoz düzeyi 140 ve üzeri mg/dL** seyreden gebelerde GLUT 1 ort gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu verilerimiz immünohistokimyasal ve moleküler analiz veri sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Kontrol ve GDM grubu arasında kan glukoz konsantrasyonunu belirlediğimiz düzeylerle karşılaştırdığımızda **1. Saat 160 ile 200 mg/dL** arasında gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı farklılıkların olduğunu tespit ettik. Kontrol grubuna GDM'li grupta GLUT 12 ort, p110 α ort gen ekspresyon düzeylerinde azalma GLUT 3 ort gen ekspresyon düzeyinde ise artış gözlemlendi. 2. saat kan konsantrasyon düzeyi **140 ile 200 mg/dL** arasında ise özellikle kontrol grubuna göre GDM grubunda GLUT 1 gen ekspresyon düzeyinde azalma GLUT 3 ekspresyon düzeyinde ise artış gözlemlendi. Bu veriler ışığında kan glukoz konsantrasyon düzeylerini plasental GLUT ve PI3K p85/p110 α gen ekspresyon düzeyleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak **0.saat 100 ve üzeri, 1. Saat 160 ve üzeri mg/dL ve 2. Saat 140 ve mg/dL üzerinde** gen ekspresyon düzeylerinde farklılık gözledik. Bu sebeple benzer çalışmalar ile desteklenmesi, kan glukoz konsantrasyonu

ile özellikle GLUT gen ekspresyon düzeyleri ile olası ilişkisi değerlendirilerek GDM tanı kriter düzeylerine farklı bir yönden katkı sağlanabilir.

6. Sonuç ve Öneriler

Yıllardan beri süregelen araştırmalara rağmen gestasyonel diabetik plasentalarda olası GLUT proteinlerinin ekspresyon seviyesindeki değişiklikleri üzerine tek bir görüş birliğine varılamamıştır. Literatürde GLUT mRNA ve protein seviyesi için farklı görüşler mevcuttur. Bu veriler ışığında, plasentanın farklı alanlarında gestasyonel diabetin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen bu moleküllerin reseptör düzeyinde mi, intrasellüler sinyalizasyonundaki bozukluklardan mı ya da her ikisinin de etkileyip etkilemediği gösterildi. Bu veriler ışığında sitokinlerin, protein kinazların ve özellikle Glut 12'nin plasentadaki fonksiyonu hakkında daha fazla ve ayrıntılı bilgi sağlandı.

Yaptığımız araştırmanın tüm verilerini sonuç olarak genel özetlediğimizde gestasyonel diabetik plasentalarda gebelik ile birlikte fizyolojik olarak artan hipergliseminin akut etkilerine karşı plasentanın farklı alanlarında GLUT ve PI3K p85/p110 α gen ekspresyonlarında farklılıklar olduğunu tespit ettik. Kontrol grubu plasentalarında genel anlamda hem reseptör düzeyinde hem de postreseptör düzeyinde pozitif korelasyonu görürken gestasyonel diabetik plasentalarda daha çok post reseptör düzeyine kaydığını söyleyebiliriz. Plasentanın her alanında glukoz tüketim oranındaki farklılıklar ve adaptif özellikler nedeniyle Kontrol grubu plasentalarında GLUT1 proteinin primer glukoz taşıyıcı proteini olarak görev yaptığını insüline yanıtta da hem GLUT4 'ün hem GLUT 12 korele bir şekilde çalıştığını ve bu mekanizmanın p110 bağlı p85 α ve p110 α kompleksi sayesinde rol oynadığını söyleyebiliriz. Ancak gestasyonel diabetik plasentalarda p85 α ile p110 α arasındaki oranın bozulduğu ve gestasyonel diabetik plasentalarda insüline yanıt olarak glukoz geçişini sağlayan proteinin GLUT 4 proteini görev alabilir diyebiliriz. Aynı zamanda GDM'li grupta glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak primer glukoz transport gerçekleştiren proteinin GLUT 1 proteini yerine GLUT 3 proteini fonksiyon gösterebilir. Alansal olarak değerlendirdiğimiz veri sonuçlarına göre plasentanın Fetal periferik (FP) alandaki gen ekspresyon düzeylerinin korunmaya çalışıldığı ancak

plasentanın maternal yüzeyinde daha fazla Maternal Merkezi alanda bu mekanizmanın bozulduğunu düşünmekteyiz.

Bu verilerle birlikte plasentanın glukoz transport ile hücre sağkalımını, trofoblast bölgelerinde düşük apoptoz ve yüksek inflamasyon nedeni ile uterusda mevcut koşullarda fetal büyümeyi optimize etmek için gestasyonel diabetik plasentalardaki fonksiyonel adaptasyonları açıklayabilir şekilde ifade edebiliriz. Sonuç olarak, değişmiş plasental fenotip ve genotipin bir sonucu olarak fetüse sağlanan besin miktarındaki zararlı değişikliklerin yetişkin sağlığı ve morbite üzerinde uzun vadeli bir etkisi olacağını tahmin etmekteyiz. Aynı zamanda gestasyonel diabetik plasentalardaki apoptotik ve enflamatuvar süreçlerin plasentadaki rolünü daha iyi açıklamaya çalışan araştırmalar sayesinde, GDM'li gebelerde plasenta ve fetal büyümeyi aşırı indükleyen mekanizmalara karşı terapötik yaklaşımlara yol açacağını düşünmekteyiz.

7. Kaynaklar

1. American Diabetes Association
2. Boyd E. Internatinal Association of Diabetes and Pregnancy Study Recommendations on the diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010 Mar; 33(3):676-682
3. International Diabetes Federation (IDF)
4. World Health Organization 2015 (WHO)
5. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2010;202:643–9.
6. Hod M, Yogev Y. Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes Is it all about the sugar ?. 2007 Diabetes Care 30 Supp:2.
7. Araújo J.R., Keating E., Martel F. Impact of Gestational Diabetes Mellitus in the Maternal-to-Fetal Transport of Nutrients 2015 ; 15:1
8. Fogarty NM, Mayhew TM, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. A quantitative analysis of transcriptionally active syncytiotrophoblast nuclei across human gestation. Journal of Anatomy 2011;219(5):601e10
9. Gude N.M., Stevenson JL., et all. GLUT12 expression in human placenta in first trimester and term. Placenta (2003),24,566-570
10. Zhu R, Huang YH, Tao Y, Wang SC, Sun Ch, Piao HL, Wang XQ, Du MR, Li DJ. Hyaluronan up-regulates growth and invasion of trophoblasts in an autocrine manner via PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathways in early human pregnancy. Placenta. 2013 Sep;34(9):784-91. Epub 2013 Jun 24. PubMed PMID: 23806178.
11. Sgarbosa F., Barbisan F.L., et all. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. August 2006.
12. Belkacemi L., Kjos S., et all. Reduced apoptosis in term placentas from gestational diabetic pregnancies. Journal of developmental origins of health and disease. 2013
13. Liu T., Fang Z., Yong D. Correlation between the inflammatory factors and adipocytokines with GDM and their change in Puerperium. 2012 Jun;47(6):436-9
14. Gomes C.P.Torloni M.R., et all. Cytokine levels in Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review of the literatüre. 18 feb. 2013

- 15.** Vrachnis N., et all. Role of adipokines and other inflammatory mediators in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinology*, 2012:549748
- 16.** Benirschke, K, Kaufmann, P ve Baerge, R. Pathology of the human Placenta. s.l.: Springer, 2006.26742-5
- 17.** Demir R. İnsan Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi. 1. Baskı Ankara: Palme Yayıncılık, 219–179.1995
- 18.** Madazlı R. Plasenta. Nobel Tıp Kitapeleri, 2008:978-975-420-631-9.
- 19.** Blackburn S. Prenatal period and placental physiology. Maternal, fetal & neonatal physiology. 4thed. Maryland Heights: Saunders;2013:79-85
- 20.** Harem İ.S. Trofoblastların yapısal özellikleri. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 2(1) 48-53;2013
- 21.** Burton GJ, Kaufmann P, Huppertz B. Anatomy and genesis of the placenta. *Physiology of Reproduction*. 3rd ed. Elsevier, New York, 2006.
- 22.** Pijnenborg R. Trophoblast invasion and placentation in the human: Morphological spectrs. *Trophoblast Res*. 4:33–47,1990
- 23.** Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1296-302.
- 24.** Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Sep;92(1):35-43. Review.
- 25.** Hess A.P., Hamilton AE, Talbi S, Dosiou C, Nyegard M, Nayak N, Genbecev- Krtolica O, Mavrogianis P, Ferrer K, Kruessel J, Fazleabas AT, Fisher SJ, Giudice LC. Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biol Reprod* 2006.
- 26.** Kenna Degner B.S., Ronal R.M. Establishment of the Human Uteroplacental Circulation: A Historical Perspective. *Reproductive Sciences*, 2017, Vol. 24(5)753-761.
- 27.** Kolahi KS, Valent A., et all. Cytotrophoblast, Not Syncytiotrophoblast, Dominates Glycolysis and Oxidative Phosphorylation in Human Term Placenta. *Scientific Reports* 7, Article number:42941 (2017)

- 28.** Lecuit M., Nelson M., et all. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: Role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. PNAS April, 2004, 101 (16)6152-6157.
- 29.** Avagliano L., et all. Histology of Human Placenta. Histopathology, smgebook, August, 2006
- 30.** Bushway ME, Gerber SA, Fenton BM, Miller RK, Lord EM, Murphy SP. Morphological and phenotypic analyses of the human placenta using whole mount immunofluorescence. Biol Reprod. 2014 May;90(5):110.
- 31.** Moore KL., Persaud TVN., et all. The Developing Human,Clinically Oriented Embryology. Saunder Elsevier, 8th Edition, 2008.
- 32.** Joan W.W. Formation and Role of Placenta .Larsen, 3rd ed.pp.20-22,37-44.
- 33.** Castellucci M., et all. Villous sprouting: Fundamental mechanisms of human placental development. Human Reproduction ,2000, Vol.6, No.5 pp485-494.
- 34.** Demirhan B. Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi. Perinatoloji Dergisi 1:246-255,1993
- 35.** Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies?. Blood, 3 November 2011. Volume 118, number 18.
- 36.** Evain D.B., Malassine A. Human placenta as an endocrine organ. Science Direct, Growth&Research 12 (2003) S34-S37.
- 37.** Carlson BM. Placenta and Extraembryonic Membranes. Human Embryology and Developmental Biology (Fifth Edition),2014.
- 38.** Kliman HJ. Placental Hormones. Yale University. November 3,1993.
- 39.** Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2012 Feb;12(1):16-23.
- 40.** Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 7:497-499.1996
- 41.** Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgrad Med J. 2016 Feb;92(1084):63-9.
- 42.** International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, 8th Edition,2017.
- 43.** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Diabet önleme ve kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014)

- 44.** Brink HS, Alkemade M, van der Lely AJ, van der Linden J. Investigating screening for diabetes in women with a history of gestational diabetes. *Neth J Med.* 2016 Dec;74(10):429-433.
- 45.** Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta.* 2015 Dec 7;451(Pt A):14-20.
- 46.** Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease*, pp140-169
- 47.** Oğuz A. Gestasyonel Diyabet. *KSU Tıp Fak. Der,* 2016;11(1):26-
- 48.** Ilsley NP. Glucose Transporters in the human placenta. *Placenta*, 2000, 21, 14-22
- 49.** Augustin R. Critical Review. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. May 2010.
- 50.** Cura AJ., et all. The role of Monosaccharide Transport Proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism and homeostasis. *Compr Physiol.*2012 Apr 1;2(2):863-914
- 51.** Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life.* 2010 May;62(5):315-33.
- 52.** Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pazura-Turowska M, Sawicki W, Cendrowski K. Placental Expression of Glucose Transporter Proteins in Pregnancies Complicated by Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42(2):209-217.
- 53.** Pyla R, Poulouse N, Jun JY, Segar L. Expression of conventional and novel glucose transporters, GLUT1, -9, -10, and -12, in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Mar;304(6):C574-89.
- 54.** Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*, 2007;113(1):1e13
- 55.** Lager S., Powell TH. Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. *Journal of Pregnancy*,2012, Article ID 179827, 14 pages
- 56.** Acosta O., Ramirez VI., et all. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Feb;212(2):227.e1-7.

- 57.** Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics*. 2007 Apr;8(2):113-28.
- 58.** Barta E, Drugan A. A theoretical model of glucose transport suggests symmetric GLUT1 characteristics at placental membranes. *J Membr Biol*. 2014 Aug;247(8):685-94.
- 59.** Oppelt SA, Zhang W, Tolan DR. Specific regions of the brain are capable of fructose metabolism. *Brain Res*. 2017 Feb 15;1657:312-322.
- 60.** Pujol-Giménez J, Barrenetxe J, González-Muniesa P, Lostao MP. The facilitative glucose transporter GLUT12: what do we know and what would we like to know? *J Physiol Biochem*. 2013 Jun;69(2):325-33.
- 61.** Gorovits N., et al. What We Know about Facilitative Glucose Transporters. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 2003, Vol. 31, NO. 3, pp. 163-172
- 62.** Sharawy MH, El-Awady MS, Megahed N, Gameil NM. Attenuation of insulin resistance in rats by agmatine: role of SREBP-1c, mTOR and GLUT-2. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016 Jan;389(1):45-56.
- 63.** Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2018 Oct 14.
- 64.** Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):121-38.
- 65.** Brown K, Heller DS, Zamudio S, Illsley NP. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. *Placenta*. 2011 Dec;32(12):1041-9.
- 66.** Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep 12;15(9):16153-85.
- 67.** Amir Shaghaghi M, Murphy B, Eck P. The SLC2A14 gene: genomic locus, tissue expression, splice variants, and subcellular localization of the protein. *Biochem Cell Biol*. 2016 Aug;94(4):331-5.
- 68.** Roy VK, Krishna A. The expression pattern of the glucose transporter GLUT-5 in the testis during the spermatogenic cycle of the vespertilionid bat *Scotophilus heathi*. *Gen Comp Endocrinol*. 2013 Sep 15;191:59-64.

- 69.** Anolescu A, Salas-Burgos AM, Fischbarg J, Cheeseman CI. Identification of a hydrophobic residue as a key determinant of fructose transport by the facilitative hexose transporter SLC2A7 (GLUT7). *J Biol Chem*. 2005 Dec 30;280(52):42978-83.
- 70.** Li Q, Manolescu A, Ritzel M, Yao S, Slugoski M, Young JD, Chen XZ, Cheeseman CI. Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Jul;287(1):G236-42.
- 71.** Ng HY, Lee YT, Kuo WH, Huang PC, Lee WC, Lee CT. Alterations of Renal Epithelial Glucose and Uric Acid Transporters in Fructose Induced Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(6):1822-1831.
- 72.** Aruana BT, Byrne FL, Knights AJ, Quinlan KGR, Hoehn KL. Characterization of Glucose Transporter 6 in Lipopolysaccharide-Induced Bone Marrow-Derived Macrophage Function. *J Immunol*. 2019 Jan 30. pii: ji1801063.
- 73.** Jurcovicova J. Glucose transport in brain- effect of inflammation. *Endocr Regul*. 2014 Jan;48(1):35-48.
- 74.** Banerjee A, Anuradha, Mukherjee K, Krishna A. Testicular glucose and its transporter GLUT 8 as a marker of age-dependent variation and its role in steroidogenesis in mice. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol*. 2014 Nov;321(9):490-502.
- 75.** immermann MT, Urrutia R, Cousin MA, Oliver GR, Klee EW. Assessing Human Genetic Variations in Glucose Transporter SLC2A10 and Their Role in Altering Structural and Functional Properties. *Front Genet*. 2018 Jul 25;9:276.
- 76.** Gude NM, Stevenson JL, Rogers S, Best JD, Kalionis B, Huisman MA, Erwich JJ, Timmer A, King RG. GLUT12 expression in human placenta in first trimester and term. *Placenta*. 2003 May;24(5):566-70.
- 77.** Cura AJ, Carruthers A. Role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism, and homeostasis. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):863-914. Review.
- 78.** Solakoğlu Z. Apotoz Varlığı ya da Yokluğu Bir Hastalık Nedeni. *Klinik Gelişim*, 2008.
- 79.** Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007 Jun;35(4):495-516. Review.

- 80.** B. Favaloro, N. Allocati., et al. Role of Apoptosis in disease. Aging, May 2012, Vol.4, No 5
- 81.** Coşkun G., Özgür H. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. Arşiv 2011;20:145
- 82.** Ersöz R., Karataş A. Apoptozis Hakkında Bilinenler (Literatür Taraması). Düzce Tıp Dergisi 2012; 14(2):87-101
- 83.** Öktem S., Özhan MH. Apoptozisin Önemi. Toraks Dergisi, 2001;2(1):91-95
- 84.** Dinarello CA. Historical Review of Cytokines. Eur J Immunol. 2007 November;37(Suppl 1): S34-S45.
- 85.** Swirska J., Zwolak A., et al. Gestational diabetes mellitus-literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis. Ginekologia Polska 2018;89,9:522-527
- 86.** Emral R. Adipnektin ve Diğer Sitokinler. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:409-420
- 87.** Khan MM. Role of Cytokines. Chapter 2. Immunopharmacology, Springer, LLC 2008.
- 88.** Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evaluation (Tumor Necrosis Factor- alpha and Interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Crit Care Med 1997; 25: 1813-1819.
- 89.** Gomes CP., Torloni MR., et al. Cytokine Levels in Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review of the Literature. 18 FEB 2013.
- 90.** Gao XL, et al. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. Chin Med J (Engl). 2008 Apr 20;121(8):701-5.
- 91.** Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2014 Nov;1843(11):2563-2582.
- 92.** Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, Cantley LC, Kahn CR. Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. J Biol Chem. 2003 Nov 28;278(48):48453-66
- 93.** Zheng Z, Amran SI, Zhu J, Schmidt-Kittler O, Kinzler KW, Vogelstein B, Shepherd PR, Thompson PE, Jennings IG. Definition of the binding mode of a new class of

phosphoinositide 3-kinase α -selective inhibitors using *in vitro* mutagenesis of non-conserved amino acids and kinetic analysis. *Biochem J*. 2012 Jun 15;444(3):529-35.

94. Chang HJ, Shin HS, Kim TH, Yoo JY, Teasley HE, Zhao JJ, Ha UH, Jeong JW. Pik3ca is required for mouse uterine gland development and pregnancy. *PLoS One*. 2018 Jan 18;13(1):e0191433.

95. Kessler A, Uphues I, Ouwers DM, Till M, Eckel J. Diversification of cardiac insulin signaling involves the p85 α /beta subunits of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Jan;280(1): E65-74.

96. Zhu R, Huang YH, Tao Y, Wang SC, Sun Ch, Piao HL, Wang XQ, Du MR, Li DJ. Hyaluronan up-regulates growth and invasion of trophoblasts in an autocrine manner via PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathways in early human pregnancy. *Placenta*. 2013 Sep;34(9):784-91.

97. Mellor P, Furber LA, Nyarko JN, Anderson DH. Multiple roles for the p85 α isoform in the regulation and function of PI3K signalling and receptor trafficking. *Biochem J*. 2012 Jan 1;441(1):23-37.

98. Vogt S., et al., *Cur top Microbiol. Immunol*, 2011;347:79-104

99. Ito Y, Hart JR, Ueno L, Vogt PK. Oncogenic activity of the regulatory subunit p85 β of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Nov 25;111(47):16826-9.

100. Philippon H, Brochier-Armanet C, Perrière G. Evolutionary history of phosphatidylinositol- 3-kinases: ancestral origin in eukaryotes and complex duplication patterns. *BMC Evol Biol*. 2015 Oct 19;15:226.

101. Li H, Cao G, Zhang N, Lou T, Wang Q, Zhang Z, Liu C. RBP4 regulates trophoblastic cell proliferation and invasion via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018 Sep;18(3):2873-2879.

102. Feng C, Jin Z, Chi X, Zhang B, Wang X, Sun L, Fan J, Sun Q, Zhang X. SHBG expression is correlated with PI3K/AKT pathway activity in a cellular model of human insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jul;34(7):567-573.

- 103.** Song GY, Na Q, Wang D, Qiao C. Microarray expression profile of lncRNAs and mRNAs in the placenta of non-diabetic macrosomia. *J Dev Orig Health Dis.* 2018 Apr;9(2):191-197.
- 104.** Xu XY, Zhang Z, Su WH, Zhang Y, Feng C, Zhao HM, Zong ZH, Cui C, Yu BZ. Involvement of the p110 alpha isoform of PI3K in early development of Mouse embryos. *Mol Reprod Dev.* 2009 Apr;76(4):389-98.
- 105.** Saleh RA., Dkhil MAM. Structural Changes of Placenta in Preeclamptic Patients: Light and Electron Microscopic Study. *Turk J Med Sci*,2008; 38(3):219-225
- 106.** Bobadilla R.A., Van Bree R., et al. Placental effects of systemic tumour necrosis factor-alfa in an animal model of gestational diabetes mellitus. *J. placenta.* 2010.09.01742.
- 107.** Jirkovská M, Kučera T, Dvořáková V, Jadrníček M, Moravcová M, Žižka Z, Krejčí V. Impact of maternal diabetes type 1 on proliferative potential, differentiation and apoptotic activity in villous capillaries of term placenta. *Placenta.* 2016 Apr;40:1-7.
- 108.** Garzia E., Clauser Roberta., et al. Prolactin and proinflammatory cytokine expression at the fetomaternal interface in first trimester miscarriage. July 2013 *Fertility and Sterility.* Doi:10.1016/j.fernstert.2013.02.053
- 109.** Wolf HJ, Desoye G. Immunohistochemical localization of glucose transporters and insulin receptors in human fetal membranes at term. *Histochemistry.* 1993 Nov;100(5):379-85.
- 110.** Gude NM, Stevenson JL, Murthi P, Rogers S, Best JD, Kalionis B, King RG. Expression of GLUT12 in the fetal membranes of the human placenta. *Placenta.* 2005 Jan;26(1):67-72.
- 111.** Ramos A, Caimari F, Pujol IM, et al. In women with gestational diabetes mellitus factors influencing growth have a larger effect on placental weight than on birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jul;202:60-5.
- 112.** Unek G., Ozmen A., et al. The Proliferation Mechanism of Normal and Pathological Human Placentas Running title: Human Placental Proliferation. *Histology and Histopathology*, 2016; 32(4):11832

- 113.** Huynh J., Dawson D., et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta* 36(2015)101-114
- 114.** Al-Okail MS, al-Attas OS. Histological changes in placental syncytiotrophoblasts of poorly controlled gestational diabetic patients. *EndocrJ.* 1994 Aug;41(4):355-60.
- 115.** Leonce J, Brockton N, Robinson S, Venkatesan S, Bannister P, Raman V, Murphy K, Parker K, Pavitt D, Teoh TG, Regan L, Burchell A, Steer P, Johnston DG. Glucose production in the human placenta. *Placenta.* 2006 Apr;27 Suppl A:S103-8. Review.
- 116.** Basak S., Vilasagaram S., et all. Insulin-dependent, glucose transporter 1 mediated glucose uptake and tube formation in the human placental first trimester trophoblast cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2018; s11010-018-3396-7.
- 117.** Knipp GT., Audus KL., et all. Nutrient transport across the placenta. *Advanced Drug Delivery Reviews* 38(1999) 41-58.
- 118.** Osmond DTD., King RG., et all. Placental glucose transport and utilisation is altered at term in insulin-treated, gestational-diabetic patients. *Diabetologia* (2001) 44: 1133-1139.
- 119.** Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine.* 2017 Mar;55(3):799-808.
- 120.** Illsley NP., Sellers MC., et all. Glycaemic regulation of glucose transporter expression and activity in the human placenta. *Placenta.* 1998 Sep;19(7):517-24
- 121.** Baumann M.U., Deborde S. Et all. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine.* 2002 Oct;19(1):13-22.
- 122.** Bolleau P., Mrejen C., et all. Overexpression of GLUT3 placental glucose transporter in diabetic rat. *J Clin Invest.* 1995 Jul; 96(1): 309–317.
- 123.** Zhang B., Jin Z., et all. Expression and correlation of sex hormone-binding globulin and insulin signal transduction and glucose transporter proteins in gestational diabetes mellitus placental tissue 30 June 2016.

- 124.** Zhang W, Su R, Lin L, Yang H. ARHGEF11 affecting the placental insulin signaling pathway in fetal macrosomia of normal glucose tolerance pregnant women. *Placenta*. 2018 Mar; 63:7-14.
- 125.** Dong H., et al. Fang K., Diosgenin and 5-Methoxypsoralen ameliorate insulin resistance through ER- α /PI3K/Akt-Signaling pathways in Hepg2 cells. 31 Aug 2016 doi:10.1155/2016/7493694
- 126.** Wood IS, Hunter L, Trayhurn P. Expression of Class III facilitative glucose transporter genes (GLUT-10 and GLUT-12) in mouse and human adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 15;308(1):43-9.
- 127.** Stanirowski PJ, Szukiewicz D, et al. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;32(4):650-659.
- 128.** Stanirowski PJ., et al. Expression of Glucose Transporter Proteins in Human Diabetic Placenta. *Can J Diabetes xxx*(2017)1-9
- 129.** Aires MB, Dos Santos AC. Effects of maternal diabetes on trophoblast cells. *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):338-44.
- 130.** Magee TR, Ross MG, Wedekind L, Desai M, Kjos S, Belkacemi L. Gestational diabetes mellitus alters apoptotic and inflammatory gene expression of trophoblasts from human term placenta. *J Diabetes Complications*. 2014 Jul-Aug;28(4):448-59.
- 131.** Kinalski M., Kuźmicki M., et al. Tumor necrosis factor- α system in patients with gestational diabetes. *Przegl Lek*. 2006;63(4):173-5.
- 132.** Belkacemi L, Kjos S, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Reduced apoptosis in term placentas from gestational diabetic pregnancies. *J Dev Orig Health Dis*. 2013 Jun;4(3):256-65.
- 133.** Crocker IP, Barratt S, Kaur M, Baker PN. The in-vitro characterization of induced apoptosis in placental cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts. *Placenta*. 2001 Nov;22(10):822-30.
- 134.** McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF α , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without

gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.*2006 Mar-Apr;22(2):131-8.

135. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, Lu CM. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:926932

136. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes*, 2003 Dec;52(12):2951-8.

8.EKLER

EK-1



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2974-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu Gebelerde Tümör Nekroz Faktör Alfa ve Reaktif Oksijen Türlerinin Glukoz Transport Proteinleri Üzerine Etkileri Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Başak BAYKARA Histoloji ve Embriyoloji A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/27-23	Tarih:20.10.2016
Doç.Dr.Başak BAYKARA'nın sorumlusu olduğu "Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu Gebelerde Tümör Nekroz Faktör Alfa ve Reaktif Oksijen Türlerinin Glukoz Transport Proteinleri Üzerine Etkileri Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	katilandı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELİÇEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	katilandı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seta KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	Sözlü

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/18-42	Tarih:13.07.2017
	Doç.Dr.Başak BAYKARA'nın sorumlusu olduğu "Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu Gebelerde Tümör Nekroz Faktör Alfa ve Reaktif Oksijen Türlerinin Glukoz Transport Proteinleri Üzerine Etkileri Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait 07.07.2017 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Çalışma başlığının "Gestasyonel Diabetik Plasentalarda, P13K p85 / p110 Alfa ve Glukoz Transport Proteinleri Korelasyonu" olarak değiştirilmesi, -Araştırma yönteminde yapılan değişiklikler, ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	Katlıbradı



SELMA AYDEMİR

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası

25573107550

Doğum Tarihi

14.09.1988

İletişim Adresi

DEU Tıp Fak. İnciraltı yerleşkesi Balçova/İzmir

Telefon

(555) 609 48 10

e-posta

selma.aydemiir@gmail.com

Eğitim Bilgileri

29 Ağustos 2014- 19 Mart 2019 (4 yıl 6 ay)

Yüksek Lisans, Tezli Program, Dokuz Eylül Üniversitesi, TÜRKİYE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji (YL)

Ağırlıklı Genel Ortalaması:3.09/4.0

07 Eylül 2011-17 Temmuz 2013 (2 yıl 10 ay)

Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE Üniversitesi, TÜRKİYE
Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Diploma Numarası: 2012/04/0582

Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.05/4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İngilizce (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Fransızca (Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)