

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA ADİPONEKTİNİN PLASENTAL  
GELİŞİMDEKİ ROLÜ**

**Ayşegül ERDOĞAN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Antalya, 2014**

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**BÜYÜME GERİLİĞİ OLUŞTURULMUŞ  
SIÇANLARDA ADİPONEKTİNİN PLASENTAL  
GELİŞİMDEKİ ROLÜ**

**Ayşegül ERDOĞAN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Dijle Kipmen Korgun**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir ( Proje No:2012.02.0122.005)

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

**Antalya, 2014**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu alışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 02.01.2014

**Tez Danışmanı** : **Doç. Dr. Diğle KİPMEN KORGUN**  
: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Üye** : **Prof. Dr. Tomris ÖZBEN**  
: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Üye** : **Prof. Dr. S. Gültekin YÜCEL**  
: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Üye** : **Prof. Dr. Mutay AYDIN ASLAN**  
: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Üye** : **Prof. Dr. Emin Türkay KORGUN**  
: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
: Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**ONAY:**

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..../..../..... tarih ve ..../.... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL**  
**Enstitü Müdürü**

## ÖZET

Plasenta, anne ile fetüs arasındaki birçok metabolik aktiviteyi düzenleyen bir organdır. Plasental gelişim trofoblast hücrelerinin koordineli olarak proliferasyonuna, differensiyasyonuna ve invazyonuna bağımlı olaylar serisidir. Maternal kanda fazla miktarda glukoz ve glukokortikoidlerin bulunması çeşitli plasental ve fetal patolojilere yol açmaktadır. Dolaşımdaki adiponektin, plasenta dokusu için hedef bir unsurdur. Ancak adiponektinin, preeklampsi, diyabet ve intrauterin büyüme geriliğinde (IUGR) plasenta ve fetüsü nasıl etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada gebeliğin 14, 16, 18, 20. günlerinde kontrol ve IUGR oluşturulan sıçan plasentalarında Adiponektin, AdipoR1, AdipoR2'nin protein ve mRNA düzeyleri western blot ve RT-PCR yöntemiyle belirlendi. Adiponektin sinyalizasyonu için AMPK ve eNOS proteinleri western blot yöntemiyle çalışıldı. Ayrıca serum adiponektin düzeyi de ELİSA yöntemi ile belirlendi.

Western blot sonuçlarında, kontrol gruplarına kıyasla IUGR gruplarında adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 protein miktarlarında artış tespit edildi. IUGR gruplarında kontrol gruplarına göre AMPK fosforilasyonunda 14. günde anlamlı azalma olduğu belirlendi. eNOS fosforilasyonunda gebeliğin 14 ve 18. günlerinde IUGR gruplarında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. Deksametazonun sıçan plasentasında ve embriyosunda önemli düzeyde ağırlık kaybına yol açmasının altında adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 proteinlerinin dolayısıyla AMPK sinyal yolağının rolü olduğu söylenilebilir.

RT-PCR sonuçlarında; adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 mRNA düzeylerinin kontrol gruplarına göre IUGR gruplarında yükseldiği tespit edildi.

Serum adiponektin düzeylerinin IUGR gruplarında kontrole göre anlamlı bir azalışın gösterdiği tespit edildi.

Sonuç olarak IUGR plasentalarında, adiponektin ve reseptörleri artış göstererek plasentanın normal gelişimini sağlamak için glukokortikoidlerin aksi yönünde etki gösterebilirler. Çalışma adiponektinin, glukokortikoidlerin plasental ve fetal gelişime negatif etkisini kompanse etmeye yönelik fonksiyonlara sahip olabileceğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** IUGR, Plasenta, Sıçan, Adiponektin, AdipoR1, AdipoR2, AMPK, eNOS

## ABSTRACT

The placenta is a regulator organ for many metabolic activities between mother and fetus. Placental development is a series of events that depend on the coordinated action of trophoblast cell proliferation, differentiation and invasion. Overexposure to maternal glucose and glucocorticoids causes several placental and fetal pathologies. Circulating adiponectin is a target component for placenta tissue. But it is not well known that how adiponectin affects placenta and fetus in preeclampsia (PE), diabetes and intrauterine growth retardation (IUGR).

In this study It was determined AdipoR1 and AdipoR2 proteins and mRNA levels in control and IUGR rats placentas at 14, 16, 18, 20. days by western and RT-PCR techniques. For adiponectin signal transduction, AMPK and eNOS proteins were measured by western blot technique. Also serum concentrations of adiponectin were assessed by Elisa method.

In western blot analyzes; it was demonstrated that adiponectin, AdipoR1 and AdipoR2 protein quantities were increased in IUGR groups than control. AMPK phosphorylation was significantly decreased in IUGR groups than control at 14. day. eNOS phosphorylation was significantly decreased in IUGR groups at 14,18. days. The reason of weight loss in dexametazon injected rat placenta and embryo can be related to AdipoR1 and AdipoR2 proteins which are members of AMPK signal pathway.

In the RT-PCR results, adiponectin, AdipoR1, AdipoR2 mRNA levels were elevated in IUGR groups compared to control.

It was established that the result of serum adiponectin levels were significantly diminished in IUGR group compared to control.

It can be concluded that adiponectin and its receptors upregulated to provide normal placental growth in IUGR placentas in contrary to glucocorticoids. This study emphasizes that adiponectin can have lots of functions to eradicate the glucocorticoids's adverse effects.

**Key words:** IUGR, Placenta, Rat, Adiponectin, AdipoR1, AdipoR2, AMPK, eNOS,

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, projelendirilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli katkılarda bulunan danışman hocam sayın Doç. Dr. Dijle Kipmen KORGUN'a,

Yardımları ile her zaman yanımda olan Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün değerli elemanlarına,

Deney hayvanları laboratuvarındaki çalışmalarında bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen laboratuvarın tüm çalışanlarına,

Araştırmaların her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Aslı ÖZMEN ve Gözde ÜNEK'e,

Desteklerini daima yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve nişanlım Ferhat HANİKOĞLU'na en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>TEŞEKKÜR</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	vii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	ix
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	xii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xiv
<b>GİRİŞ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>2.1.</b> İnsan Plasentasının Gelişimi ve Yapısı	3
<b>2.2.</b> Plasenta Morfolojisi	5
<b>2.3.</b> Plasentanın Fonksiyonu	6
<b>2.4.</b> Sıçan Plasentası	7
<b>2.5.</b> Sıçan ve İnsan Plasentası Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar	11
<b>2.6.</b> Plasenta Dolaşım Çeşitleri	13
<b>2.7.</b> Intrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)	14
<b>2.7.1.</b> IUGR Tipleri	15
<b>2.7.2.</b> IUGR İle İlişkili Faktörler	16
<b>2.7.3.</b> IUGR İle Apoptoz	18
<b>2.8.</b> Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri	19
<b>2.8.1.</b> Adipositokinler	20
<b>2.8.2.</b> Adipoz Dokudan Salınan Bazı Adipokinler	21
<b>2.9.</b> Adiponektin	25
<b>2.9.1.</b> Adiponektinin Yapısı ve Görevleri	26
<b>2.9.2.</b> Adiponektinin Hücre İçi Sinyalizasyonu	29
<b>2.9.2.1.</b> AMPK	31
<b>2.9.2.2.</b> eNOS	38

<b>MATERYAL VE METODLAR</b>	<b>40</b>
3.1. Materyaller	40
3.2. Denekler	40
3.3. IUGR Modelinin Oluşturulması	41
3.4. Doku Temini ve Hazırlama	41
3.5. Western Blot Tekniği	41
3.6. PCR Tekniği	44
3.7. Serum Adiponektin Düzeyleri	45
3.8. İstatistiksel Analiz	46
<b>BULGULAR</b>	<b>47</b>
4.1. Plasenta Ağırlıkları	47
4.2. Embriyo Ağırlıkları	48
4.3. Western Blot Bulguları	49
4.3.1. Adiponektin Ekspresyonu	49
4.3.2. AdipoR1 Ekspresyonu	50
4.3.3. AdipoR2 Ekspresyonu	51
4.3.4. AMPK Fosforilasyonu	52
4.3.5. eNOS Fosforilasyonu	53
4.4. PCR Bulguları	54
4.4.1. Adiponektin Ekspresyonu	54
4.4.2. AdipoR1 Ekspresyonu	55
4.4.3. AdipoR2 Ekspresyonu	56
4.5. ELİSA Bulguları	57
<b>TARTIŞMA</b>	<b>59</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>67</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>81</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>11 beta –HSD2</b>	: 11 beta-hidroksisteroid dehidrojenaz-2
<b>24 p<sup>3</sup></b>	: 24 p <sup>3</sup> reseptörü
<b>ACC</b>	: Asetil-KoA karboksilaz
<b>ACO</b>	: Açıl-KoA oksidaz
<b>Acrp 30 ~ apM1</b>	: Adiponektin
<b>AdipoR1</b>	: Adiponektin Reseptörü 1
<b>AdipoR2</b>	: Adiponektin Reseptörü 2
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>A-FABP</b>	: Adiposit yağ asidi-bağlanma proteini
<b>AGA</b>	: Gebelik yaşına göre normal
<b>AICAR</b>	: Aminoimidazol karboksiamid ribosid
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>AMPK</b>	: Adenozin monofosfat-aktive protein kinaz
<b>ASP</b>	: Asilasyon stimüle edici protein
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BMI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>BSA</b>	: Sığır serum albumin
<b>CaM</b>	: Hücre adezyon molekülü
<b>CaMKK</b>	: Ca <sup>+2</sup> /kalmodulin bağımlı protein kinaz
<b>Camp</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>CK</b>	: Sitokin
<b>cNOS</b>	: Yapısal nitrik oksit sentaz
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CPT-1</b>	: Karnitin palmitoil transferaz I
<b>CuSO<sub>4</sub></b>	: Bakır sülfat
<b>DHA</b>	: Dokozahexaenoik asit
<b>eNOS</b>	: Endotelial nitrik oksit sentaz
<b>ERK ½</b>	: Ekstraselüler sinyal regüle edici Kinaz 1/2
<b>FAD</b>	: Flavin adenin dinükleotid
<b>FMN</b>	: Flavin mononükleotid
<b>GADPH</b>	: Gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz
<b>GBP28</b>	: Jelatin bağlanma Proteini
<b>Glut4</b>	: Glukoz taşıyıcı Protein 4
<b>hCACTH</b>	: İnsan koryonik adreno-kortikotropin
<b>hCG</b>	: İnsan koryonik gonadotropin
<b>hCS</b>	: İnsan koryonik somatomammotropin
<b>hCT</b>	: İnsan koryonik tritropin
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli Lipoprotein
<b>HMG-KoA</b>	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz
<b>HMW</b>	: Yüksek moleküler ağırlıklı Adiponektin
<b>HUVEC</b>	: İnsan umbilikal ven endotel hücresi

<b>ICAM-1</b>	: Hücre içi adezyon molekülü-1
<b>IGF-</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IRS1</b>	: İnsülin reseptör substrat 1
<b>IUGR</b>	: İntrauterin Büyüme Geriliği
<b>iNOS</b>	: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
<b>KNaC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub></b>	: Potasyum sodyum tartarat
<b>L-ar</b>	: L-arjinin
<b>LCAC</b>	: Uzun zincirli yağ açıl-KoA
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LKB</b>	: serine/threonin kinaz
<b>LMW</b>	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Adiponektin
<b>MAPK</b>	: Mitojenin aktifleştirdiği protein kinaz
<b>MIF</b>	: Makrofaj inhibitör faktör
<b>MMW</b>	: Orta-Moleküler Ağırlıklı Adiponektin
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	: Sodyum karbonat
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NaOH</b>	: Sodyum Hidroksit
<b>NH<sub>2</sub></b>	: Amin
<b>nNOS</b>	: Nöronal kaynaklı NO
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Nitrit
<b>NO<sub>3</sub></b>	: Nitrat
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>fosfo- eNOS</b>	: Fosfo endotelial nitrik oksit sentaz
<b>P13K</b>	: Fosfotidilinositol-3-Kinaz
<b>PAI-</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>fosfo-AMPK</b>	: Fosfo Adenozin monofosfat-aktif protein kinaz
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PEPCK</b>	: Fosfo-enolpiruvat karboksikinaz
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PG-F<sub>2</sub>-<math>\alpha</math></b>	: Prostaglandin F <sub>2</sub> -alfa
<b>PG-I<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin I <sub>2</sub>
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	: Peroxisom proliferator-aktif edici reseptör alfa
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroxisom proliferator- aktif edici reseptör gamma
<b>PPP</b>	: Fosfoprotein fosfataz ailesi
<b>S1P</b>	: Sfingozin-1-fosfat
<b>SAA<sub>3</sub></b>	: Serum amiloid A3
<b>SDS</b>	: Sodyum dodesil sülfat
<b>SGA</b>	: Gebelik yaşına göre küçük
<b>SNP</b>	: Tek-nükleotid polimorfizm
<b>SNS</b>	: Hipotalamik-empatik sinir sistemi
<b>SREBP1c</b>	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c
<b>TBS</b>	: Tris buffer saline

<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Transforming büyüme faktörü alfa
<b>TGF-</b>	: Transforming büyüme faktörü beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrotizan faktör alfa
<b>UCP-1</b>	: Mitokondrial uncoupling protein 1
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	İnsan plasentasının termdeki görünümü	5
2.4.1.	Sıçan plasenta gelişiminin erken safhaları	8
2.4.2.	Sıçan plasenta gelişimi	8
2.4.3.	Sıçanlarda term plasentanın genel görünümü	9
2.4.4.	Üç sıra halinde düzenlenmiş labirent trofoblast hücreleri	10
2.5.	Sıçan ve insan plasentalarının karşılaştırılması	13
2.8.	Endokrin organ olarak adipoz doku	20
2.8.1.	Adipositin etkileri	21
2.9.	Adiponektin formları	26
2.9.1.1	Adiponektin geninin kromozomal lokalizasyonu ve polimorfizminin şematik gösterimi	26
2.9.1.2.	Adiponektin reseptör-1 geninin kromozomal lokalizasyonu ve polimorfizminin şematik gösterimi	27
2.9.1.3.	Adiponektinin görevleri	28
2.9.2.1.	Adiponektinin sinyal yollarına etkisi	29
2.9.2.2.	Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığı ile intraselüler sinyalizasyon yolları (A ve B)	30
2.9.2.1.1.	AMPK'nın hücre içi enerji homeostazındaki rolleri	32
2.9.2.1.2.	AMPK'nın yapısı	32
2.9.2.1.3.	AMPK'nın regülasyonu	33
2.9.2.1.4.	AMPK'nın iskelet kasındaki yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etkisi	34
2.9.2.1.5.	İskelet kası ve AMPK etkisi	35
2.9.2.1.6.	AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri ve insülin duyarlılığı	35
2.9.2.1.7.	Karaciğerde AMPK ve adiponektinin etkileri	36
2.9.2.1.8.	AMPK ve eNOS arasındaki ilişki	37
4.1.	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait plasenta ağırlıkları	48
4.2.	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait embriyo ağırlıkları	49
4.3.1.	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait Adiponektin protein ekspresyonları	50
4.3.2.	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR1 protein ekspresyonları	51
4.3.3.	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 protein ekspresyonları	52

<b>4.3.4.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-AMPK/AMPK protein ekspresyonları	<b>53</b>
<b>4.3.5.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-eNOS/eNOS protein ekspresyonları	<b>54</b>
<b>4.4.1.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait Adiponektin mRNA düzeyleri	<b>55</b>
<b>4.4.2.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR1 mRNA düzeyleri	<b>56</b>
<b>4.4.3.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 mRNA düzeyleri	<b>57</b>
<b>4.5.</b>	Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait serum Adiponektin düzeyleri	<b>58</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.4.</b>	Sıçan plasental gelişiminde görülen oransal değişimler	<b>10</b>
<b>2.5.</b>	İnsan ve sıçan plasentalarında trofoblastların karşılaştırılması	<b>12</b>
<b>2.7.</b>	IUGR ve gebelik yaşına göre normal (AGA)/yenidoğanların karşılaştırılması	<b>15</b>
<b>2.7.2.</b>	İntrauterin büyüme geriliği ile ilişkili faktörler	<b>17</b>
<b>2.8.2.</b>	IUGR’de ve SGA’da leptin, adiponektin, kortizol miktarları	<b>24</b>
<b>3.5.</b>	Western blotta kullanılan ayırma jeli ve toplama jeli	<b>42</b>
<b>3.6.</b>	RT-PCR deneyi için kullanılan oligonükleotid primerler	<b>45</b>
<b>4.1.</b>	14-20. günler arası gruplara ait plasenta ağırlıkları (ortalama $\pm$ SEM, p değerleri, n değerleri)	<b>47</b>
<b>4.2.</b>	14-20. günler arası gruplara ait embriyo ağırlıkları (ortalama $\pm$ SEM, p değerleri, n değerleri)	<b>48</b>
<b>4.5.</b>	14-20. günler arası gruplara ait serum Adiponektin miktarları (ortalama $\pm$ SEM, p değerleri)	<b>58</b>

# GİRİŞ

## 1.1. Hipotezin Temeli ve Amaç

Sperm tarafından döllenmiş oositin fertilizasyonu sonucunda zigot oluşur. Zigot peşpeşe bölünerek yeni hücreler oluşturmaya başlar. Bu ilk hücreler vücuttaki tüm dokuları oluşturacak olan kök hücrelerdir. Kök hücreler sınırsız bölünür ve her türlü vücut hücresine dönüşür. Çeşitli aşamalardan geçerek embriyo taslağını oluştururlar. Embriyo hızla büyür, canlılığın organ ve sistemleri gelişir. Gelişen bu canlıya ilk sekiz haftadan sonra fetüs denir. Embriyo, yüklü miktarda besine ihtiyaç duyar. Besin maddelerini plasentadan sağlar. Placenta, anne ile fetüs arasındaki birçok metabolik aktiviteyi düzenleyen bir geçiş bölgesidir ve gebeliğin sonucunu etkileyen kritik bir organdır. Placenta, metabolik ve endokrin aktiviteleri henüz tam anlamıyla açıklanamamış kompleks bir organ olup ömrü sınırlıdır. Fetüsle anne arasındaki etkileşimler, özelleşmiş fetö-maternal yüzeyin gelişimi ile mümkün hale gelir. Bu yüzeyin gelişimi plasentasyonun bir parçasıdır. Plasentasyon, plasentanın oluşumu ve gelişiminin yanısıra organı desteklemek üzere ilişkili maternal dokuların anatomik modifikasyonlarını da içerir [1].

Fetüsün sağlıklı gelişebilmesi için, doğru ve tam bir plasental gelişim gereklidir. Plasental gelişimin normal olmayışı, erken embriyonik ölümlerin en büyük nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Plasental gelişimin sağlıklı olabilmesi, doğru ve eş zamanlı bir şekilde proliferasyonun, hücrelerin differansiyasyonunun ve invazyonun gerçekleşmesine bağlıdır [2].

Plasentada vasküler yatakta ortaya çıkacak değişiklikler intrauterin fetal anoksi ve beslenme bozukluklarına yol açarak fetüsün gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Örneğin gebelikte görülen hipertansiyon mekanizması tam olarak açıklanamamış bir yolla hem perinatal mortalite ve morbiditeyi artırmakta, hem de anne hayatını tehlikeye sokmaktadır. Benzer biçimde maternal diyabet, nedeni belli olmayan intrauterin gelişme gerilikleri gibi durumlarda plasentada ortaya çıkan hücresel düzeydeki değişikliklerin pek çoğu bilinmemektedir [3]. Sağlıklı bir plasental gelişim doğru ve eş zamanlı bir şekilde proliferasyon ve normal bir fizyolojik ölüm şekli olan apoptozun gerçekleşmesi ile mümkündür [4].

İnsan ve sıçan plasentaları arasında farklılıklar olsa da yapısal ve gelişimsel olarak oldukça büyük benzerlikler göstermektedir. Bu nedenle sıçan plasentası plasental gelişim çalışmalarında sıkça kullanılan bir modeldir [5]. Plasental ve fetal gelişim üzerinde maternal çevrenin oldukça büyük etkisi vardır. Plasental gelişimdeki aksaklıklar nedeniyle insanlarda düşük, preeklampsi ve fetüste büyüme geriliği oluşmaktadır [6]. İntrauterin büyüme geriliği (IUGR), perinatal morbidite ve nöronal gelişimde aksaklıklar ile postnatal yaşamda diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili önemli bir klinik problemdir. Bu problemin çözümü için

yöntemler geliştirilemediği gibi altında yatan patofizyolojik mekanizmalar da henüz tam olarak anlaşılabilir değildir [7].

Erken doğum riski olan gebeliklerde genel bir uygulama olarak anneye glukokortikoid tedavisi uygulanmaktadır. Fetüsün artan glukokortikoid seviyelerine maruz kalması IUGR'a neden olabilir. Dekametazon enjekte edilen sıçanlarda plasental ve fetal ağırlıklarda azalma olduğu gösterilmiştir [8].

Birçok hücrede anti-inflamatuar, anti-anjiyogenik, anti-aterosklerotik ve anti-proliferatif etkileri olan adiponektin plasenta tarafından da üretilmektedir. Normal ve büyüme geriliği oluşturulmuş sıçanların plasentalarında adiponektinin etkisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Bu çalışmada normal ve büyüme geriliği oluşturulmuş sıçanların plasentalarında adiponektin ve adiponektin ile ilişkili sinyal iletim yollarının plasental gelişim üzerine olan rolleri açıklanmaya çalışıldı.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnsan Plasentasının Gelişimi ve Yapısı

**Fertilizasyon ve İmplantasyon:** Fertilizasyon, spermiyumun ovumu döllemesi ile gerçekleşir ve bu dölleme sonucunda zigot oluşur. Fertilizasyondan yaklaşık 1,5 gün sonra da zigot ilk mitoz bölünmesini gerçekleştirir ve iki hücreli hale gelir. Yeni oluşan hücrelere blastomer denir [9-11].

Zigot, fertilizasyondan sonra yaklaşık 3. günde morula olarak adlandırılan 12-16 blastomerden oluşan dut benzeri bir hücre kümesi halini alır. Morulayı oluşturan blastomerler hücre yüzey adhezyon moleküllerinin yardımıyla sıkıca bir araya gelerek bir hücre topu oluştururlar. Bu evreye sıkışma ya da kompaktlaşma evresi denir. Kompaktlaşma evresi ile birlikte morulayı oluşturan blastomerler iki hücre kümesine farklılaşırlar. Merkezde olanlar ve daha sonra embriyoyu oluşturacak hücreler, iç hücre kitlesi (embriyoblast) olarak adlandırılır. İç hücre kitlesini dıştan çevreleyen dış hücrelere trofoblast denir ve plasenta trofoblastlardan gelişir [12]. Dışta trofoblastların içte ise embriyoblastların bulunduğu bu yapıya Blastosit denir. Blastosist embriyoblast kutbundan endometriyum'a gömülmeye başlar ki bu olaya implantasyon denir. İmplantasyon blastosist'in uterus yüzey epiteline tutunumu, bazal laminayı geçmesi ve sonunda uterus stromasına tutunması ile sonlanır. İnsan blastosistinin 6 – 7. günde uterusu implante olduğu gösterilmiştir [9-13].

İmplantasyonun 3 evresi olduğu bilinmektedir [14]. İlk evre blastosist ile endometriyum epitelinin apozisyon evresidir. Apozisyon evresinde uterus kavitesine gelen blastosist, endometriyal yüzeye embriyonik kutuptan yaklaşır ve adeta birbirlerine bakarlar. Trofoblastlar endometriyumun luminal kısmında bulunurlar ve adhezyon başlar [15]. Endometriyal epitelin ufak çıkıntıları olan pinopodlar, blastosistinin dışını oluşturan sinsityotrofoblastlar ile birbirlerinin içine geçen tarzda karşılaşır ve birbirlerine yapışırlar (Adhezyon evresi). Adhezyon, siklusun 20-21. günlerinde embriyo ile endometriyum arasında lokal parakrin haberleşme sonucunda gerçekleşir [16]. Adhezyon evresinde blastosistinin endometriyuma yapışması sabitlenir. Blastosist-epitel ilişkisi sağlandıktan sonra invazyon evresi başlar. İnvazyon esnasında embriyonun trofoblast hücreleri luminal epitelten ve bazal laminadan içeri geçerek stromaya girer ve maternal vasküler yatağı invaze ederler [17]. Trofoblastların stromayı invaze etmeleri ile eş zamanlı olarak stromada desidualizasyon reaksiyonu meydana gelir. Bunun olabilmesi için de endometriyumun proliferatif ve sekretuar değişiklikleri zamanında geçirmiş olup, onu invaze eden trofoblastlara bu reaksiyonu verecek durumda olması gerekir [18].

**Desidualizasyon:** Endometriyumda, implantasyon ve gebelik fizyolojisine yanıt olarak meydana gelen değişikliklere desidualizasyon denir. Desidualizasyon, endometriyal stromal hücrelerin genişlemesi, adeta epitelooid yapı kazanması ile karakterizedir [9, 19]. Menstrual döngünün 23. gününde desidualizasyon işaretleri

belirgin hale gelir. İmplantasyon bölgesi ile ilişkisine göre desidua üç tabaka halinde isimlendirilir [9, 20, 21].

**a) Desidua Bazalis:** İmplantasyon bölgesinde, plasentanın anneye ait bazal plak bölümünü oluşturur.

**b) Desidua Kapsülaris:** Embriyoyu kuşatan, embriyonun uterus boşluğuna bakan (abembriyonik kutup üzerindeki) desiduanın yüzeysel tabakasıdır.

**c) Desidua Parietalis (desidua vera):** İmplantasyon bölgesi haricinde geriye kalan desidua tabakasıdır. Başlangıçta tipik gebelik mukozası görünümünde olup 4. aya kadar 1 cm kalınlığa erişir [9, 20].

**Trofoblastların Farklılaşması:** Embriyoblastı çevreleyen trofoblastlar, gelişimin 7,5 – 8. gününde 2 hücre grubuna farklılaşırlar. Bunlar;

a) Sitotrofoblast denilen tek çekirdekli hücrelerden oluşan iç tabaka,

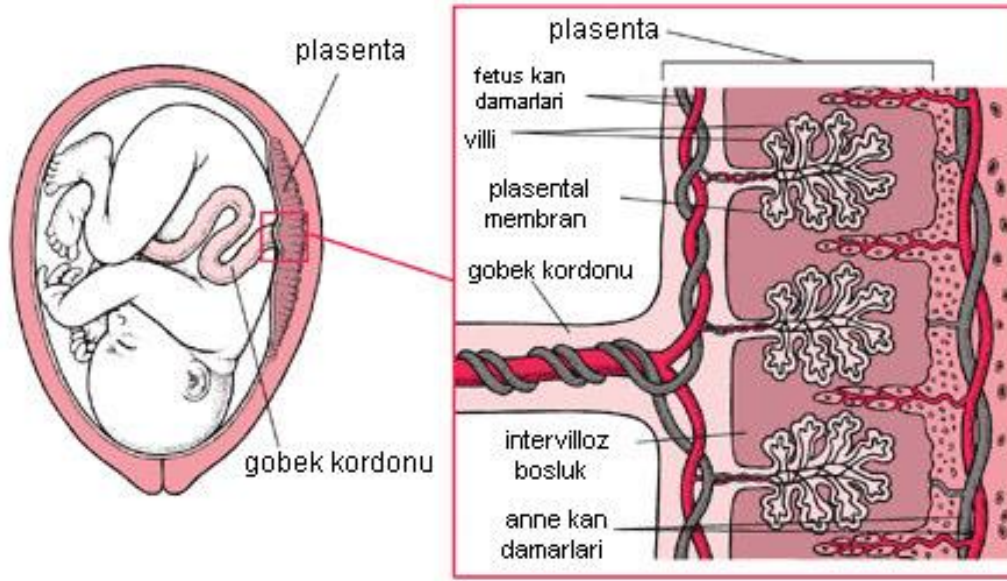
b) Sinsityotrofoblast denilen, hücre sınırları pek belirgin olmayan çok çekirdekli hücrelerden oluşan bir dış tabakadır [9-11].

Sitotrofoblastların farklılaşması ile iki farklı hücre tipi ortaya çıkar [19, 22].

**Villöz trofoblastlar,** plasenta villus ağacının gaz ve madde alışverişinin yapıldığı bölümüdür.

**Ekstravillöz trofoblastlar,** göç ile anne desiduasını invaze eder, endometriyum–miyometriyum sınırını geçerek miyometriyumun yüzeysel 1/3 kısmına tutunmayı sağlarlar. Kök ya da tutundurucu villusları oluştururlar [23, 24].

Plasentanın uterus'a başarılı bir şekilde tutunmasının gerçekleşmesi için ekstravillöz trofoblastlar çeşitli görevleri yerine getirirler. Bunlar spiral arterlerin şekillenmesi, hipoksiye uyum, çoğalma, farklılaşma, hareket, hücre dışı maddeye tutunma ve hücre dışı maddenin sindirilmesidir [24].



Şekil 2.1. İnsan plasentasının termdeki görünümü [9].

## 2.2. Plasenta Morfolojisi

Plasenta maternal ve fetal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Plasenta, embriyonun anne uterusuna tutunması, canlılığının ve gelişiminin sürdürülmesinde çok önemli bir işlev görür. Ayrıca embriyonun beslenmesi, solunumu, boşaltımı ile gelişiminde gerekli hormonları salgılama gibi çok yönlü işlevleri de yerine getirir [25].

Tüm bunlarla beraber plasenta sadece mekanik bir bariyer ya da pasif bir transport organı değildir; iki yönlü transfer sürecini kontrol eder. Bir yandan fetüse ulaştırılacak olan besinleri modifiye ederken diğer taraftan da kendi aktivitelerini desteklemek için kendi enerji metabolizmasını düzenler [26]. Plasentanın oluşumu yani plasantasyon, fetüsün ekstraembriyonik dokuları ile anne endometriyal dokuları arasındaki karmaşık bir etkileşim sonucunda olur [25].

Üçüncü haftanın sonunda anne ile embriyo arasındaki fizyolojik değişimler için gerekli olan anatomik düzenlenmeler sağlanır. Dördüncü haftanın sonunda anneye embriyo arasındaki embriyo gaz değişimi, beslenme ve metabolik artık ürünler konusunda kolaylıklar sağlayan kompleks bir damar ağı gelişir. Koryon villusları, sekizinci haftanın başına kadar koryon kesesini her tarafından örter. Bu kese büyürken koryon villusları, yakın komşuluk içinde bulunduğu desidua kapsularis tarafından sıkıştırılır ve kan dolaşımı azalır. Bu villuslar daha sonra dejenere olurlar ve kısmen damarsız bir alan olan düz koryon'u oluştururlar. Bu villuslar ortadan kalkarken, desidua bazalis ile ilişkisi olanlar hızla sayılarını arttırmırlar, dallanırlar ve genişlerler. Bu saçaklanmış koryon kesesi artık koryonik villus adını alır. Fetus büyüdükçe uterus, koryon kesesi ve plasentada büyür. Hacim olarak büyümesi ve plasentanın kalınlaşması, fetüs yaklaşık 18. haftaya (20 haftalık gebelik) ulaşıncaya kadar hızlı bir şekilde devam eder. Tam gelişmiş bir plasenta,

desiduanın yaklaşık %15-30'unu kaplar ve ağırlığı yaklaşık fetüs ağırlığının 1/6'sı kadardır.

### 2.3. Plasenta Fonksiyonu

Plasentanın temel görevi gelişmekte olan fetüsün gereksinim duyduğu besin maddelerini anneden fetüseye aktarmak, fetüsün metabolizma neticesi ürettiği atık ürünleri annenin dolaşımına aktarmak ve yine anne ile fetüs arasında oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlamaktır.

İlk kez 1559 yılında Realdus Columbus bu geçici organa "yuvarlak kek" anlamına gelen plasenta adını vermiştir. 1796 yılında oksijenin keşfinden sadece 22 yıl sonra Erasmus Darwin plasentanın görevinin insanlardaki akciğer ve balıklardaki solungaçlar ile benzer olduğunu ileri sürmüştür. Zannedilenin aksine bebeğin kanı ile annenin kanı asla birbiriyle temas etmezler. Bebeğin kanı ile annenin kanı arasında pek çok tabaka bulunur. Kandaki maddeler bu tabakalar yardımıyla değiş tokuş edilir.

Plasenta karmaşık bir yapıdır sadece geçirgen bir zar değildir. Bazı maddeler plasentadan olduğu gibi geçerken bazılar geçiş sırasında metabolize olur bazıları ise hiç geçemezler. Öte yandan glukoz ve oksijen gibi bazı maddelerin bir kısmı geçiş sırasında plasenta tarafından kullanılır.

**Gaz Transportu**, oksijen ve karbondioksit gibi gazlar kısmi basınçlarındaki farklılıklar yardımıyla transfer edilirler. Örneğin anne kanındaki oksijen, fetüs kanındaki göre daha fazla olduğu için doğal olarak annenin kanından fetal tarafa doğru geçiş gösterir [27].

**Besin maddeleri**, plasenta ve fetus için temel enerji kaynağı glukozdur. Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon ile fetüseye taşınır.

**Hormon üretimi**, madde alışverişinin yanısıra plasenta; ovaryum, uterus, meme dokusu ve fetüs üzerinde etkili pekçok hormon ve hormon benzeri maddenin üretiminden de sorumludur.

**Steroid hormonlar**, plasentada iki ana tür seks steroidi üretilir. Bunlar östrojen ve progesterondur.

**Protein hormonlar**, hemen her memelide değişik türlerde protein yapısında hormonlar ve benzeri maddeler de üretilir. Bu maddeler hem anne, hem fetüs hem de plasentanın fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Bunlar; insan koryonik gonadotropin (hCG), insan koryonik somatomammotropin (hCS), insan koryonik tirotropin (hCT), insan koryonik adreno-kortikotropin'dir (hCACTH) [28].

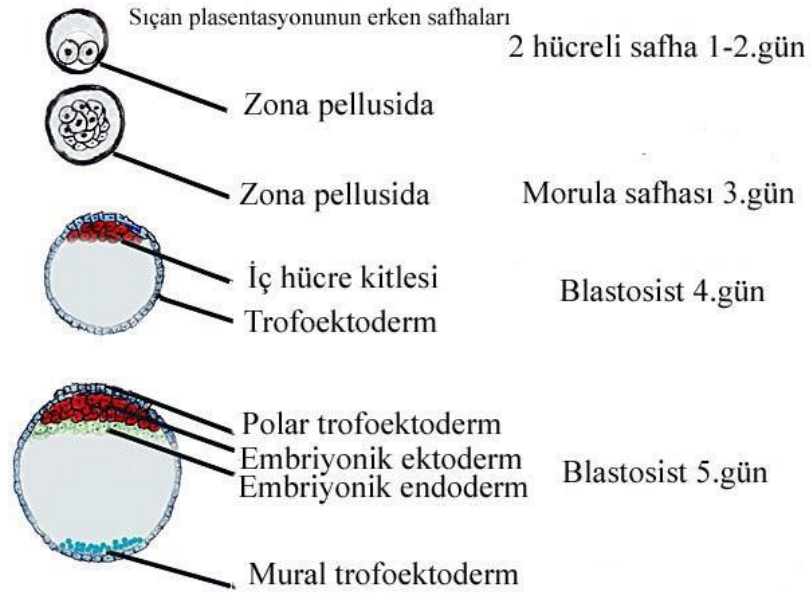
#### 2.4. Sıçanlarda Plasenta Gelişiminin Morfolojik Olarak İncelenmesi

Plasental bozuklukların moleküler mekanizmasını açıklamaya yönelik deney hayvanlarında birçok genetik çalışma yapılmaktadır. Bu bozukluklar; abortus, uterus içi büyüme geriliği ve preeklampsiyi içermektedir. Türler arasındaki moleküler benzerlikleri test etmek amacıyla insan ve sıçan plasentaları arasındaki yapısal farklılık ve benzerlikleri anlamak gerekmektedir [29]. İnsan ve sıçan plasentaları aralarında farklılıklar barındırır da yapısal ve gelişimsel olarak büyük benzerlikler göstermektedir. Bu nedenle sıçan plasentaları, plasental gelişim çalışmalarında sıkça kullanılan bir modeldir [5].

Plasenta, türler arasında farklılıklar gösterebilir. Sıçan ve insan plasentaları, fetal plasenta/labirentin şekli nedeniyle her iki türde de diskoidal olarak sınıflandırılır. Sıçanlarda tek, insanlarda ise çoklu kotiledon vardır. İnsanlarda kotiledonlar tek bir diske benzeyen sağlam bir demet oluştururlar. Her iki plasenta tipi de koryoallantoliktir. Maternal ve fetal yapılar arasındaki tabaka sayısına göre sıçan plasentaları hemotrikoryal, insan plasentaları ise hemomonokoryal olarak isimlendirilir [30, 31].

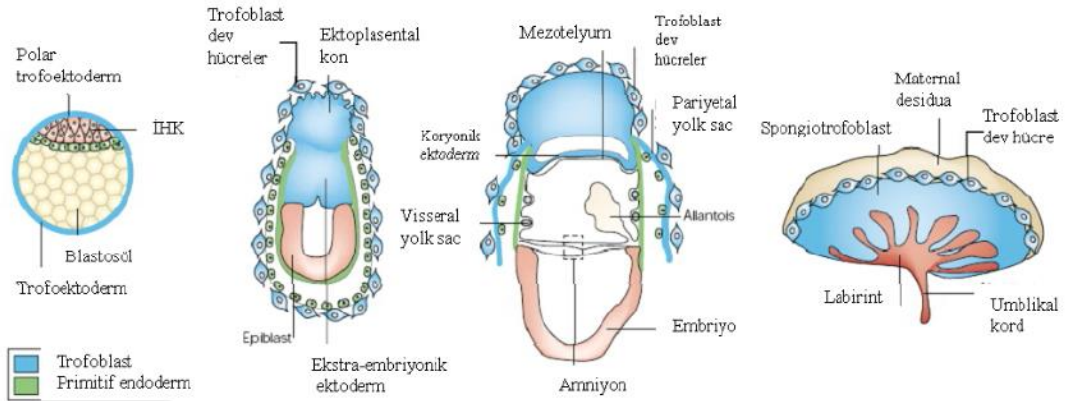
Kemirgen ailesinin bir üyesi olan *Rattus norvegicus* türü sıçanların ortalama ağırlıkları 250 gr'dır. Gebelik süreleri genellikle 21 gün olup yavru sayısı 14'e kadar ulaşabilir, ortalama yavru sayısı ise 7'dir [32, 33].

Sıçanlarda gebeliğin 1-2. günlerinde embriyo yarıklanır ve iki hücreli olur. 3. günde morula ve 4. gün civarında blastosist evreleri görülür. 4. günün sonunda ise blastosist, trofoektoderm ve iç hücre kitlesine farklılaşır. 5. günde trofoektoderm tabakası, trofoektoderm hücrelerinin iç hücre kitlesine komşuluk yapıp yapmamalarına göre 2 farklı trofoblasta ayrılır: İç hücre kitlesinin üzerinde yer alan polar trofoblastlar ve blastosist boşluğunu çevreleyen mural trofoblastlar (Şekil 2.4.2). Yarıklanma boyunca ve morula safhasına kadar blastomerler totipotenttir. Morulada bir hücrenin kaderi bulunduğu yere göre belirlenir. Dıştaki hücreler trofoblastı ya da trofoektodermi (gelecekte ki plasentaları) ve içteki hücreler iç hücre kitlesini (gelecekte ki embriyoyu) oluşturur. Zona pellusida gebeliğin 5. gününde blastosistten kaybolmaya başlar ve blastosist 5. günün sonunda uterus lümeninin antimezometriyal bölgesine implante olur. 6. günde blastosist büyüklüğü artar ve uzar. İmplantasyon alanındaki stromal hücrelerde desidualizasyon görülür [34, 35].



Şekil 2.4.1. Sıçan plasenta gelişiminin erken safhaları [34].

İmplantasyondan sonra iç hücre kitlesinin üzerindeki polar trofoblastlar proliferere olmaya devam ederler ve iç hücre kitlesini blastosölik kaviteye doğru iterler. Bu hücreler apikal olarak göç eder ve birbirlerinin üzerine yığılırlar. Embriyonik 7-8. günlerde ise ekto-plasental kon ve ekstraembriyonik ektodermi oluştururlar. Ekto-plasental kon daha sonra da koryoallantoyik plasentanın spongiyotrofoblast tabakasını oluşturur (Şekil 2.4.2) [34-36].

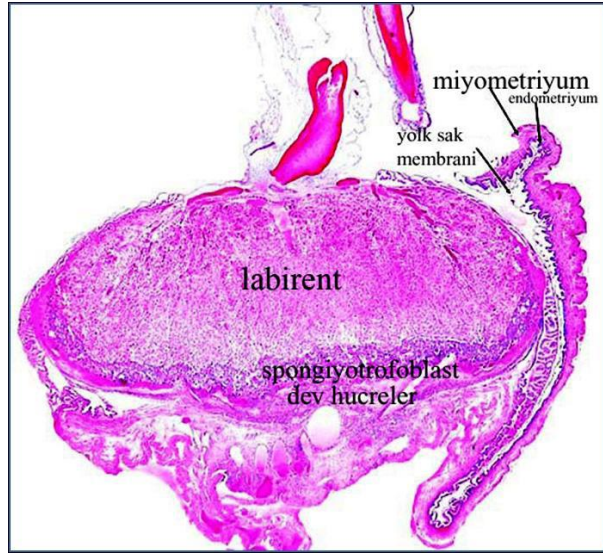


Şekil 2.4.2. Sıçan plasentası gelişimi [29].

Sıçanlarda plasenta olgun yapısına gebeliğin 12. gününde ulaşır ve hücresel özelliklerine bağlı olarak embriyodan maternal bölgelere doğru 4 kısım halinde görülür (Şekil 2.4.3) [37].

- I. Labirent
- II. Spongiyotrofoblast tabakası
- III. Trofoblast dev hücre tabakası
- IV. Maternal desidial katman

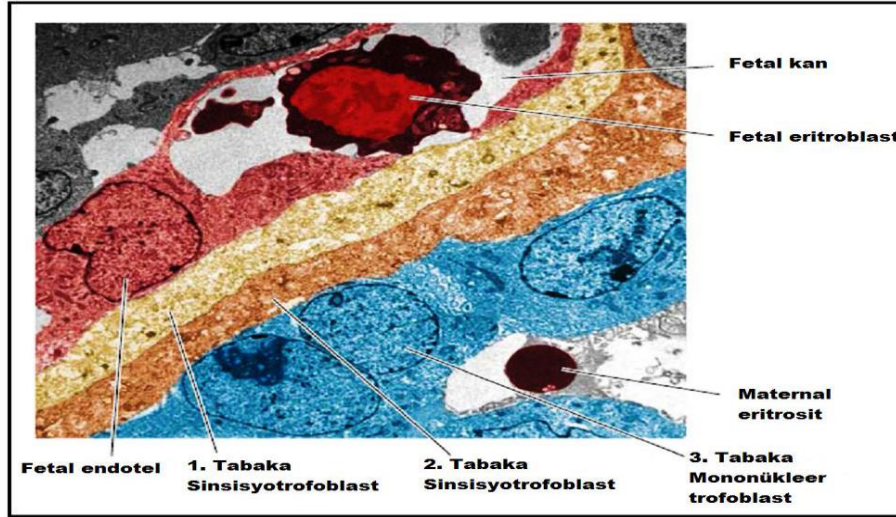
Bu tabakaların her biri gebeliğin farklı günlerinde gelişmeye başlar ve gelişimlerini tamamlarlar [37-41]. Doku homeostazisi yani yeniden yapım ve yıkımın bir düzen içinde oluşu, apoptozis / proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır [42, 43].



Şekil 2.4.3. Sıçanlarda term plasentanın genel görünümü [44].

#### I. Labirent:

Ekstraembriyonik ektodermden gelişir ve fetal ve maternal kısımlar arasında besin ve gaz değişimine olanak sağlar. Labirent tabakası gebeliğin 9. gününde oluşmaya başlar [39]. Labirent trofoblast tabakası 3 tabakalıdır. 1. tabaka maternal kan ile doğrudan temasta bulunan sitotrofoblast hücreleri, 2. ve 3. tabaka ise sinsityotrofoblastlardan oluşur (Şekil 2.4.4) [5]. Labirent tabakasının hücresel özellikleri gebelik süreci boyunca değişiklik gösterir [44].



Şekil 2.4.4. Üç sıra halinde düzenlenmiş labirent trofoblast hücreleri [5].

## II. Spongiyotrofoblast tabakası:

Ektoplasental kondan köken alır ve plasentanın maternal yüzeyini sınırlandırır. Aynı zamanda trofospongiyum olarak da adlandırılır. Bu tabakada fetal kan damarları bulunmaz [45, 46]. Gebeliğin 13. gününden sonra glikojen trofoblast hücreleri sıçan plasentasında gruplar halinde görülmeye başlar ancak sayıları gebeliğin ilerlemesiyle azalır [47, 48].

## III. Trofoblast dev hücre tabakası:

Maternal desidua ve bağlantı zonu arasında sınır oluşturan trofoblast dev hücreler, endoreduplikasyon sonucu oluşan poliploid hücrelerdir [49]. Trofoblast dev hücreleri implantasyon zamanında invaziv hücrelere farklılaşıp, uterus epitel hücrelerini fagosite ederler [50]. Annede lokal immün sistem, ovaryum, metabolizma ve kan hücresi üretimini düzenleyen bazı sitokinler ve hormonlar üretirler [51].

## IV. Maternal desidual katman:

Gebeliğin erken dönemlerinde endometriyumda şekillenen desidua hücreleri katmanıdır. Gebeliğin sonuna doğru atrofiyeye gider.

Tablo 2.4. Sıçan plasental gelişiminde görülen oransal değişimler [39].

12.GÜN	20.GÜN
Labirint zon %20	Labirint zon %60
Bazal zon %25	Bazal zon %15
Desidua bazalis+subplasental bölge+metriyal gland %55	Desidua bazalis+subplasental bölge+metriyal gland %25

Sıçanlarda gelişimin 14. gününde sıçan plasentasının 12. gündeki plasentaya göre oldukça gelişmiş olduğu belirlenmiştir. Labirint tabakası daha gelişmiş ve bu tabakada fetal damarlar içerdikleri eritroblastlar ile ayırt edilmiştir. Labirint tabaka



içerisinde yer yer glikojenik hücrelerin yer aldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda villuslara ait dallanmalar gözlenmiştir. Bağlantı zonunda, 12. günde gözlenmeyen glikojenik hücreler oldukça fazla sayıda yer almaktadır. Gebeliğin 16. gününde labirent tabakanın büyümeye devam ettiği ve bağlantı zonu ile aynı büyüklüğe ulaştığı belirlenmiştir. 14. güne kıyasla, bağlantı zonunda gözlenen glikojenik hücre yoğunluğunda azalma olduğu, maternal desiduada ise 14. günden çok daha yoğun glikojenik hücre bulunduğu tespit edilmiştir. Gebeliğin 18. gününde kontrol grubuna ait plasentada labirent tabakasının büyümüş olduğu ve plasentanın büyük bir kısmını kapladığı tespit edilmiştir. Spongiotrofoblast tabakası küçülmüş ve glikojenik hücreler azalmıştır. Gelişimin 20. gününde bağlantı zonu oldukça küçülmüştür. Labirent tabakası adeta plasentanın tamamını oluşturmaktadır. Glikojenik hücreler yok denecek kadar azdır

## **2.5. İnsan ve Sıçan Plasentası Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar**

### **Fetal Plasenta ve Labirent:**

İnsan fetal plasentası ile kemirgen labirent tabakası, fetal ve maternal kanın fizyolojik değişimine olanak sağladıkları için fonksiyonel olarak analogtur. Her iki türde de bu bölge, fetal yüzünde ekstraselüler matriks tarafından desteklenen bir trofoblast tabakası tarafından sınırlanır ve koryonik plak olarak bilinir. İnsan plasentası villöz tiptedir, koryonik villi sayısız dal ve alt dal içeren bir ağaca benzer. Sıçan plasentası ise ana koryonik çıkıntılarının dalları çok daha fazla birbiriyle bağlantılı olduğundan labirent tiptedir [44-53]. Bu farklılığın bir sonucu olarak insan fetal plasentasında maternal kanın dolaştığı boşluk (intervillöz boşluk) sıçan labirent tabakasından daha geniştir [53, 54].

### **Bazal Plak ve Spongiyotrofoblast Tabakası:**

İnsan bazal plağı ve bunun kemirgen plasentasında homoloğu olan bağlantı zonu, fetal plasenta / labirent oluşumunun maternal yüzünü oluşturur. Bu yapılarda fetal kan ve kan damarları yoktur. İki türde de bu bölgede sitotrofoblastlar vardır. Kemirgenlerde bağlantı zonunda iki tip sitotrofoblast vardır, Spongiyotrofoblastlar ve glikojenik hücrelerdir. Glikojen hücrelerinin stoplazmaları açıktır, kümeler teşkil ederler ve glikojen içeren çok sayıda vakuelleri vardır. İlk olarak gebeliğin 13. gününün sonunda görülmeye başlarlar. Gebeliğin 16. gününde sayıları artar, gebeliğin son döneminde ise sayıları oldukça azalma gösterir. Fonksiyonları tam olarak bilinmez [31, 48-51, 53-55].

### **Ekstravillöz Trofoblastlar ve Dev Hücreler:**

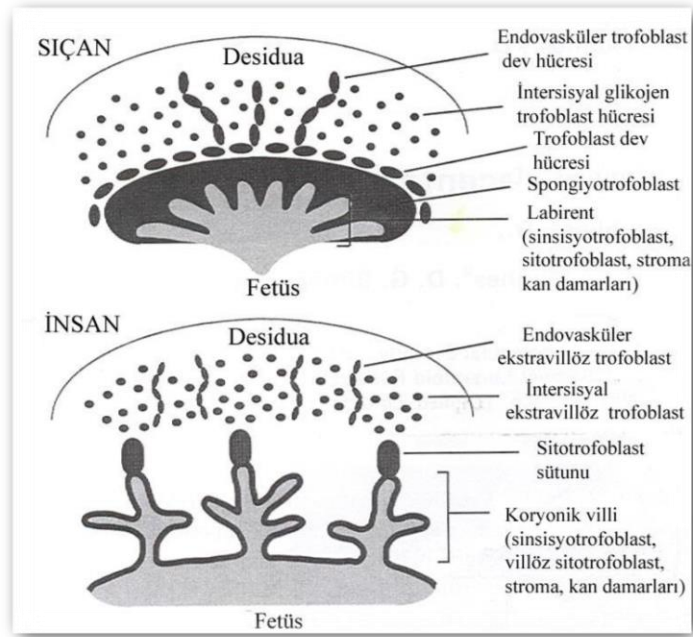
Sıçan plasentasında görülen dev hücrelerin insan ekstravillöz trofoblastlarıyla analog olduğu düşünülmektedir [56]. İnsanda iki ya da daha fazla çekirdeklidir ve mononükleer ekstravillöz trofoblastların birleşmesiyle ya da sitoplazmik bölünme olmaksızın çekirdek bölünmesiyle oluştuğu sanılır [57]. İnsanlarda invazyon işlemi invazif ekstravillöz trofoblast hücreleri tarafından gerçekleştirilirken, sıçan plasentasında trofoblast dev hücreleri implantasyona ve invazyona aracılık eder [58].

**Tablo 2.5.** İnsan ve sıçan plasentalarında trofoblastların karşılaştırılması [31].

	<b>İnsan</b>	<b>Sıçan</b>
<b>A. İnvaziv ve Endokrin işlevi olan Trofoblast</b>		
Adlandırma	Ekstravillöz Sitotrofoblast	Trofoblast Dev Hücreler
İnvaziv olma	Evet	Evet
Proliferasyon	Hayır	Hayır
DNA içeriği	Mononükleer poliploid (4N-16N)	Mononükleer poliploid (100N' e kadar)
<b>B. Transport ve Bariyer işlevi olan Trofoblast</b>		
Adlandırma	Koryonik Villi	Labirint
Hemokoryal	Evet	Evet
Sinsisyotrofoblast yüzeyi	Evet	Evet
-Hücre füzyonu ile oluşma	Evet	Evet
-Nükleer DNA içeriği	Diploid	Diploid

**Plasental Yatak ve Desidua Bazalis :**

İnsan desidua bazalisi ve altındaki miyometriyumu plasental yatak olarak isimlendirilir. İnsanda trofoblast invazyonu miyometriyumun 1/3' üne kadar uzanırken, kemirgenlerde desidua bazaliste kalır. Ancak sıçanda miyometriyuma kadar geçtiği ileri sürülmektedir [59]. İnsan plasenta yatağı ve kemirgen desidua bazalisi maternal arter ve ven içerir. Sonuçta, insan plasental yatağı kemirgen desidua bazalisine analog olabilir (Şekil 2.5.) [60].



Şekil 2.5. Sıçan ve insan plasentalarının karşılaştırılması [31].

## 2.6. Dolaşım Çeşitleri

### Plasental Dolaşım:

Fetüs ve anne dolaşımının karşılaştığı çok ince bir zar olan plasenta zarında (plasenta bariyeri) madde değişimi yapılır ve çok sayıda koryon villus dalları bu bölgede geniş bir yüzey sağlarlar. Anne ve fetüs arasındaki başlıca madde değişiminin yapıldığı yer, ana koryon villuslarından doğan çok sayıda koryon villus dallarıdır.

### Fetal Plasental Dolaşım:

Oksijen içeriği düşük fetal kan göbek kordonu içindeki iki adet umbilikal arter aracılığı ile plasentaya ulaşır. Göbek kordonu ile plasentanın birleşim yerinde bu arterler dallara ayrılır.

### Maternal Plasental Dolaşım:

Desidua bazalisdeki yaklaşık 80-100 adet spiral arterden intervillöz boşluğa kan boşalır. Spiral arterden kan akımı pulsatildir. Anne kan basıncının yüksekliği nedeniyle fişkırtır tarzda akar.

### Fetal Dolaşım:

O<sub>2</sub>'den zengin kan plasentadan umbilikal ven ile fetüse ulaşır. Plasentadan gelen kanın yaklaşık 1/2'si hepatik sinüzoidlerden, geri kalan kısmı karaciğeri by-pass ederek duktus venosus içinden Vena cava inferiora girer. Duktus venosus'taki kan akışı umbilikal vene yakın bir sfinkter ile düzenlenir. Sfinkter gevşediğinde duktustan daha fazla kan; sfinkter kasıldığında ise portal sinus → portal ven → hepatik sinüzoid yoluyla akar. Sfinkter, umbilikal vende venöz akış fazla olduğunda kalbin aşırı yüklenmesini önler. Vena cava inferior, sağ atriüma girer. Vena cava

inferior aracılığıyla alt ekstremitelerden, abdomen ve pelvisten gelen O<sub>2</sub>'den fakir kanı da içerdiğinden sağ atriuma giren kan, umbilikal vendeki kadar iyi olmasa da hala O<sub>2</sub>'den zengindir. Sağ atriumdan foramen ovale içinden sol atriuma geçer ve burada pulmoner venlerle akciğerden dönen O<sub>2</sub>'den fakir kanla karışır. Sol atriumdan kan sol ventriküle geçer ve yükselen aorta ile kalbi terkeder. Vena cava inferior dan gelen O<sub>2</sub>'den zengin kanın birazı sağ atriumda kalarak vena cava superior ve koroner sinüs'ten gelen az O<sub>2</sub>'li kanla karışır ve sağ ventriküle gelir. Orta düzeyde O<sub>2</sub> içeren bu kan, truncus pulmonalis ile akciğerlere gitmek üzere kalbi terk eder ancak kanın büyük bölümü duktus arteriosus ile aortaya geçer. İnen aortadaki kanın % 40-50'si umbilikal arterlerle plasentaya temizlenmek için giderken, kalan kısmı organların ve vücudun alt yarısının kan kaynağını sağlar.

#### **Fetal Plasental Dolaşım:**

Oksijenden fakir kan fetüstan umbilikal arter aracılığı ile plasentaya gelir. Plasental bariyerden geçerek gerekli metabolitler maternal dolaşıma verilirken oksijenden zengin kanın içindeki metabolitler plasental bariyeri geçip umbilikal ven aracılığıyla fetüse iletilir [61].

#### **2.7. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)**

IUGR perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. SGA (Small for gestational age) terimi büyüme geriliği ile doğan bebekler için kullanılan bir tanımlamadır. Doğum ağırlığında gebelik yaşına göre %10 oranında gerileme olması SGA olarak kabul edilir. Ancak SGA ve IUGR terimleri tam olarak birbirinin yerini tutmamaktadır. IUGR, sadece fetüsler için kullanılırken SGA yenidoğanlar için de kullanılmaktadır. IUGR önemli bir klinik problemdir. Genel populasyon içinde prevalansı %8'dir. Ölü doğumların %52'si, açıklanamayan fetal ölümlerin %72'si, perinatal mortalitenin %10'u IUGR ile ilişkilidir [62].

Gelişmiş ülkelerde fetüsün uterus içinde gelişiminin geri kalması % 4-8 kadar iken gelişmekte olan ülkelerde bunun görülme sıklığı % 6-30'dur. IUGR olan bebeklerin ağırlığı 2500 gr'dan azdır Neonatal mortalite ve morbidite de doğum ağırlığı, en önemli göstergedir [63]. Anne veya fetüsü direkt etkileyen pek çok faktör IUGR nedeni olabilir. IUGR ile perinatal morbidite ve mortalite arasında korelasyon vardır. Bu nedenle IUGR erken tanısı önemlidir [64].

İntrauterin büyüme geriliği sonucunda; perinatal ölüm veya prematüre komplikasyonları görülebilir. IUGR'a bağlı olarak erken neonatal dönemde hipoglisemi, hipotermi, hipokalsemi, polistemi, nekrotizan enterokolit, persistan fetal sirkulasyon ve uzun dönemde nörolojik gelişim bozuklukları görülebilecek komplikasyonlardır [65, 66].

**Tablo 2.7.** IUGR ve Gebelik yaşına göre normal (AGA) / yenidoğanların karşılaştırılması [66].

	IUGR	AGA	pdeğerleri
Annenin Yaşı	30.8±6.9	31.2±4.3	NS
Annenin Boyu	161±6	167±6	<0.05
Annenin Ağırlığı	59.4±8.5	60.3±8.9	NS
Anne BMI (cm/kg)	22.9±3.1	21.4±2.5	NS
Gebelik Yaşı	265.6±9.7	272.3±7.1	<0.05
Doğum Sayısı	17/3	9/11	<0.05
Yenidoğan Ağırlık	2.37±0.26	3.16±0.26	<0.05
Dişi/Erkek Fetus	7/13	8/12	NS
Doğum Tipi	8/12	14/6	<0.05

### 2.7.1. IUGR Tipleri

IUGR simetrik ve asimetrik olarak karakterize edilir:

1- **Simetrik (orantılı) tip**, hücre hiperplazisinin hakim olduğu gebeliğin erken döneminde fetal büyümenin etkilenmesi ile oluşur. Bütün dokularda hücre sayısının azalması ile sonuçlanır. Fetüsün ağırlık, boy ve baş çevresi etkilenir ve orantılı olarak küçüktür. İntrauterin büyüme geriliği ile doğan infantların %20-30'unda simetrik IUGR vardır. Doğumdan sonra normal düzeye ulaşmaları pek olası değildir [67-69].

Simetrik IUGR olan infantlarda intrauterin enfeksiyonlar, kromozomal anormallikler, dismorfik sendromlar ve intrauterin toksinler (alkol) büyümenin gecikmesindeki nedenler olarak başlıca etkenlerdir [70].

2- **Asimetrik (orantsız) tip**, en sık görülen tiptir. Hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği gebeliğin son döneminde fetal büyümenin etkilenmesi ile oluşur. Asimetrik büyüme geriliği olan infantta önce ağırlık daha sonra boy etkilenir. Rölatif olarak normal veya korunmuş baş çevresi vardır [70].

Asimetrik IUGR olan bebeklerin boyu ve baş çevresi normal iken vücut ağırlığı, cilt altı yağ dokusu, göğüs ve karın çevresi düşüktür. Organlar çeşitli derecelerde etkilenmesine rağmen beyin ve iskelet büyümesi genellikle etkilenmediğinden doğumdan sonra çoğunlukla büyümeyi yakalarlar [67, 68, 70].

Asimetrik IUGR preeklampsi, kronik hipertansiyon ve uterin anomaliler gibi maternal medikal durumlar ile birlikte görülür [70].

IUGR gözlenen fetüsler ileride metabolik sendrom, hipertansiyon, koroner kalp yetmezliği, dislipidemi, obezite, zayıflayan glukoz toleransı, Tip 2 diyabet ve osteoporoz gibi pek çok hastalığa yatkın hale gelmektedir [71].

Kortikosteroid hormonlar, fetüs ve plasenta gelişimi için gerekli süreçleri düzenlerler. Glukokortikoidler, maternal immün yanıtı, implantasyonu, trofoblast büyümesini, invazyonu, fetüs ve plasenta gelişimini etkilemektedir. Uterus içinde plasenta ve embriyo/fetüs maternal ya da fetal kaynaklı fizyolojik glukokortikoide maruz kalırlar. Fetüs ve plasentanın uterus içi aktif glukokortikoidlerin artan konsantrasyonlarına maruz kalmalarında üç mekanizma vardır:

I) Maternal kortizol konsantrasyonlarının artışı (maternal stres esnasında ortaya çıkar)

II) Desidua, plasenta ya da fetüste kortizol metabolizmasında artış

III) Anneye sentetik glukokortikoidlerin uygulanması (erken-doğum riski olan gebeliklerde genel bir uygulama)

Gebeliğin ortalarından sonlarına doğru fetüsün artan glukokortikoid seviyelerine maruz kalmasının olumsuz etkilere yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bu etkiler; IUGR, erken doğum riski, post-natal hipertansiyon, hipotalamus- hipofiz-adrenal aksta post-natal aktivite artışıdır [8].

IUGR görülen gebeliklerde plasenta ağırlıklarında çok net bir azalma gözlenmektedir. Göbek kordonu normal plasentalarda genellikle merkezi olarak yer almaktadır ancak IUGR görülen plasentalarda sıklıkla ekzentrik ve membranöz duruşlu oldukları gözlenmiştir [8]. IUGR görülen plasentalarda, plasental immaturite, fetoplasental vaskülopati ve terminal villus eksikliği gibi çeşitli patolojiler görülmektedir. Bu patolojilerin yetersiz trofoblast invazyonu, dolayısıyla uteroplasental arterlerin yetersiz dilatasyonu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [20, 72, 73].

Bununla birlikte sitotrofoblastlarda sayısal olarak azalma ve villöz sayısında azalma nedeniyle intervillöz aralıkta artış görülmektedir [74-76]. Ayrıca villuslarda materno-fetal değişim yüzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir [76].

## 2.7.2. IUGR İle İlişkili Faktörler

### **Fetal büyümeyi etkileyen faktörler:**

Fetüs; büyüme ve enerji üretimi için maddelere gereksinim duyar. Gazlar ve gıdalar plasental zar yoluyla anneden fetüseye serbest olarak geçerler. Glukoz büyüme ve fetal metabolizma için temel enerji kaynağıdır. Aminoasitlere de ayrıca gereksinim duyulur. Bu maddeler anne kanından fetüseye plasental bariyer aracılığıyla geçerler. Glukoz metabolizması için gereksinim duyulan insülin, fetal pankreas tarafından salgılanır. Plasental bariyerin bu hormona karşı rölatif geçirgeniz olması nedeniyle fetüseye ulaşan hiçbir maternal insüline ait belirgin bulgu yoktur. İnsülin, büyüme hormonu ve bazı küçük polipeptidlerin (IGF-1) fetal büyümeyi stimüle ettiklerine inanılır. Maternal, fetal ve çevresel etkenler gibi birçok faktör prenatal büyümeyi etkileyebilir. Maternal vasküler rahatsızlık, uterus içi enfeksiyon, sigara içimi ve alkol tüketimi gibi hamilelik boyunca devam eden faktörler, IUGR olan

fetüsler veya SGA bebekler oluşmasına yol açarken, maternal beslenme bozukluğu gibi son trimester sırasında etkili faktörler sıklıkla normal uzunluk ve baş büyüklüğüne sahip olmalarına rağmen, düşük doğum ağırlığı olan fetüsler meydana getirir. Düşük kaliteli diyet sonucu meydana gelen ciddi maternal beslenme bozukluğunun fetal büyümenin azalmasına neden olduğu bilinmektedir .

### **Genetik faktörler ve büyüme geriliği:**

Genetik faktörlerin intrauterin büyüme geriliğe neden olabildikleri iyice tanımlanmıştır. Bir ailede bu durumun tekrarlayan olguları çekinik genlerin anormal büyümenin nedeni olabileceğini göstermiştir. Son yıllarda yapısal ve sayısal kromozomal farklılıklarında gecikmiş fetal büyüme olgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Down sendromlu bebeklerde intrauterin büyüme geriliği gözlenmiş ve intrauterin büyüme geriliği trizomi 18 sendromlu fetüslarda oldukça karakteristiktir . Çok sayıda genetik ve çevresel faktör IUGR'ne neden olmaktadır. Genetik yapı intrauterin büyüme potansiyelinde önemli rol oynar, ancak uterinal çevre fetal büyümenin en önemli belirleyicisidir [77].

**Tablo 2.7.2.** İntrauterin büyüme geriliği ile ilişkili faktörler [77].

<b>Fetal Nedenler</b>	Fetal distres Çoğul gebelik Eritroblastozis fetalis Nonimmün hidrops fetalis Kromozom anomalileri
<b>Plasental Nedenler</b>	Plasental disfonksiyon Plasenta previa Abrupsiyo plasenta İnfarktüs tümörler Plasental tümörler
<b>Uterinal Nedenler</b>	Bikornuat uterus Serviksin erken dilatasyonu
<b>Maternal Nedenler</b>	Hiperemesis gravidarum Besin alımının yetersizliği Madde kullanımı Preeklampsi Kronik hastalık İnfeksiyonlar
<b>Diğer Nedenler</b>	Erken membran rüptürü Polihidroamnios İatrojenik Travma

### 2.7.3. IUGR ve Apoptoz

Düşük doğum ağırlığı plasentanın anormal yapısından kaynaklanabilir. Normalde plasentanın ağırlığı fetüsünki ile orantılıdır. Bu nedenle her ikisinin ağırlıklarındaki oransal bir azalma fetüsün IUGR olacağı anlamına gelmez. Çünkü küçük plasenta fetüsün daha hızlı büyümesine izin vermez. Aslında aralarında yakın boyut ilişkisinin olması oldukça doğaldır. Çünkü plasentanın fonksiyonel kapasitesinin sınırı fetüsün ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeye oldukça yakındır [78].

Plasentanın fonksiyonel alanı sendroma bağlı olarak preeklempside ve özellikle de hipertansiyonda genelde azalır. Bunun plasentada primer defekt mi yoksa plasental yatakta sekonder vasküler lezyon mu olup olmadığı bilinmez. Bu nedenle bu ve buna benzer durumları genelde ifade etmek için uteroplental yetersizlik teriminin kullanılması önerilmiştir. Fetal büyüme geriliği olaylarında plasentada görülen üç tip patolojik değişikliğe işaret edildi:

1. İleri olgunlaşma
2. Çoklu mikroinfarktüsler
3. Çok sayıda damarsız villus yapısı [78].

Fetal büyüme genetik ve çevresel etkenlere bağlıdır, ancak plasenta aracıdır; plasenta fonksiyonu iyi ise büyüme iyidir [79]. Büyüme geriliği, eksojen (deksametazon) ya da endojen glukokortikoidler vasıtasıyla oluşmaktadır. İkincisi, 11 beta-HSD2'nin inhibe edilmesiyle oluşmaktadır [80].

Fetal programlanma mekanizmaları, hipotalamus hipofiz böbreküstü bezi işleyişi ve dokudaki glukokortikoid reseptör dağılımıyla ilgilidir [80]. Bu programlanma organizmanın pek çok sisteminde, gelişmenin duyarlı dönemlerinde bir faktörün etkisiyle ortaya çıkar ve ömür boyu kalıcı değişikliklere neden olabilir [129]. Apoptoz, plasentanın normal gelişmesi için gereklidir [81].

Son çalışmalarda insan plasentasında hem pro- hem de anti-apoptotik proteinlerin birlikte bulunduğu gösterilmiştir [82]. Plasentada apoptozu düzenleyen mekanizmalardaki bazı anormalliklerin sinsisyotrofoblast hücrelerinin fonksiyonlarını engelleyerek materno-fetal transport mekanizmasının bozulmasına yol açtığı [83] ve bunun sonunda da IUGR'nin görüldüğü [84] bilinmektedir. İnsan gebeliğinde apoptoz, daha çok gebeliğin 5–7. haftalarında ve üçüncü trimesterde gerçekleşir [85, 86]. Apoptoz trofoblast hücrelerinde daha çok görüldüğü halde endotel ve stromal hücrelerde daha azdır [81]. IUGR görülen embriyoların plasentalarında villus dejenerasyonuna da apoptoz neden olmaktadır [81].

Kısacası, IUGR ile apoptoz arasında sıkı bir ilişki vardır [81]. Plasental apoptozu tetikleyen fizyolojik sinyaller hakkında çok az bilgi mevcuttur [81]. Pek çok çalışma prenatal dönemde etkili olan faktörlerin, ileri ki yaşamda

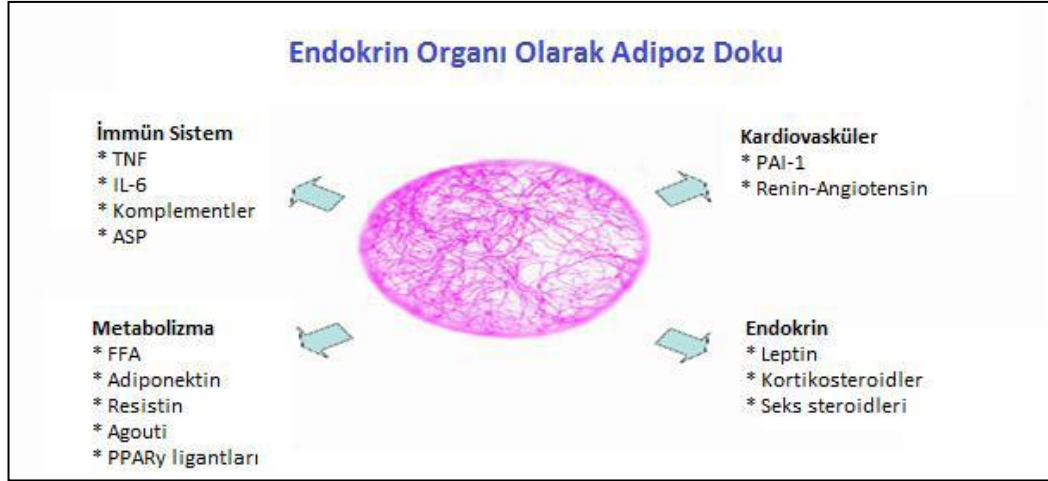


kardiyovasküler ve metabolik düzensizliklerin önemli belirleyicileri olduğunu ortaya koymuştur [80].

Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarla düşük doğum ağırlığının yetişkin dönemde hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin rezistansı, tip-2 diyabet ve iskemik kalp hastalığı ölümlerine yol açtığı belirlenmiştir [87]. Büyük plasentalı küçük bir bebek normal plasentalı büyük bir bebeğe göre, ergin devresinde üç kat daha fazla hipertansiyon riski taşımaktadır [88]. Doğum öncesi glukokortikoide maruz bırakılan kemirgenlerde ve bazı başka türlerde doğum ağırlığının azaldığı, hayat boyunca sürekli hipertansiyon, hiperglisemi, hiperinsülinemi görüldüğü, ayrıca bu hayvanlarda değişik davranışların ve nöroendokrin bozuklukların olduğu görülmüştür [80].

## 2.8. Yağ Dokusu ve Yağ Hücresi

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Adipoz doku, hücrelerinin içerdiği lipit damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır [89]. Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserit halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma verebilir. Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz doku stromal hücrelerinden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir [89]. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Bugüne kadar tanımlanan adipositokinlerin obezite ve metabolik sendroma katkıları öngörülmekle birlikte, patogenezdeki karmaşık ilişkiler ağı tam olarak açıklanamamaktadır [90]. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır [91]. Enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Yağ hücresinden RAS proteinleri, leptin, grelin, apelin, A-Fabp, resistin, obestatin, Tümör nekroz faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), anjiyotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), visfatin, vaspin, prostaglandin- $I_2$  (PG- $I_2$ ), prostaglandin F $2$ - $\alpha$  (PG-F $2$ - $\alpha$ ) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (Şekil 2.8.) [91].



**Şekil 2.8.** Endokrin organ olarak adipoz doku [92].

Adipoz doku, metabolizmada, endokrin, immün ve kardiyavasküler sistemde birçok göreve sahiptir [92].

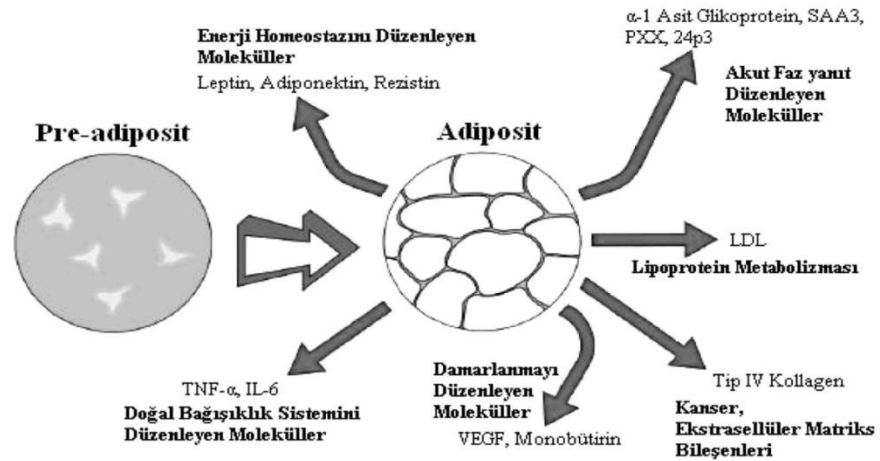
### 2.8.1. Adipositokinler

Adipoz doku tarafından üretilen hormonlar insan vücudundaki diğer birçok işleyişi etkilediği gibi önemli olarak lipid ve karbonhidrat metabolizmasını da etkilemektedirler. Sıklıkla kabul gören görüş adipoz dokudaki endokrin disfonksiyonun obezite ve insülin direnci/ diyabet arasındaki nedensel ilişkilerden birine neden olabileceği yönündedir. Her ne kadar mekanizması açıklanamamış olsa da epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin kanser gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Son günlerde yapılan birçok çalışmada adipoz doku tarafından üretilen hormonlar tümör stromasının (=destek doku) ve barındırdığı malign hücrelerin gelişimini ve proliferasyonunu önemli ölçüde etkilediği belirtilmiştir. Çalışmaların çoğu leptinin in vitro koşullarda kanser hücresi gelişimini potansiyelize ettiğini göstermekteyken, adiponektinin zıt bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokunun obezite nedenli endokrin disfonksiyonunun farklı doku ve organlarda karsinogenez gelişimine doğrudan etkisi olup olmadığına karar verebilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Adipositokinler 3 farklı grupta tanımlanabilirler,

1. Başka organlarda üretilip adipoz dokuya etkileyen (uyaran) hormonlar (örn. TNF-alfa).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar ( resistin)
3. Beyaz adipoz dokudaki çoğunluğu ya da tamamı adipositler tarafından üretilen hormonlar (leptin ve adiponektin).

Adipositokinler fizyolojik görevlerine göre de sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre adipositokinler iki gruba ayrılabilir: Resistin, TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi “insülin direncine neden olan faktörler” ve leptin, adiponektin ve son günlerde tanımlanan visfatin gibi “insülin duyarlılığını arttıran faktörler” [93].



Şekil 2.8.1. Adipositin etkileri [94].

Adiposit; enerji homeostazını, doğal bağışıklık sistemini, damarlanmayı ve akut faz yanıt düzenleyen molekülleri, lipoprotein metabolizmasını, kanser ve ekstrasellüler matris bileşenlerini ciddi şekilde etkilemektedir.

### 2.8.2. Adipoz Dokudan Salınan Bazı Önemli Adipositokinler

**Apelin:** 1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Vücudun çeşitli bölümlerinde endotel hücrelerinden üretilen bu peptid, adipoz dokunun yeni bir üyesidir [95]. Apelin; birçok bölgeden; genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid olarak sentezlenir. Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır [96].

**Resistin:** Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan, 114 amino asitli ve sisteinden zengin bir polipeptittir [97]. İnsan resistini ise 108 amino asitli olup cys-26 da disülfid köprüleriyle bağlı dimerik yapıda bir proteindir [98]. Resistin, obezite ve metabolik sendrom ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur [99]. Resistin aynı zamanda Adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) fosforlanmasını azaltır [100].

**Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (A-FABP):** Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)'ler doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidleri yüksek affiniteyle geri dönüşümlü olarak bağlayan sitoplazmik proteinlerdir [101].

**Grelin:** Grelin temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik bir hormondur [102].

**Obestatin:** Obestatin rat midesinden izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin grelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preprogrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur [103].

**Visfatin:** Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipositokin olarak tanımlanmıştır [93].

**Vaspin (Viseral Adipoz Doku-Serin Proteaz inhibitör Derivesi):** Serpinlerin grubunda yer alan, visseral ve subkutan beyaz adipoz dokudan izole edilen yeni bir adipokindir [61].

**İnterlökin-6 (IL-6):** IL-6 yaklaşık 26 kDa' luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitelyum hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir [104].

**Adipsin ve ASP (Asilasyon Stimüle Edici Protein):** Adipsin, yağ hücresinden salgılanan serin amino asidi içeren, insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin proteindir. ASP, 14 kDa molekül ağırlığında, arginin içeren serum proteindir [104, 105].

**Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) Proteinleri:** RAS'a ait birçok protein yağ dokusunda üretilmektedir [104, 106].

**Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1):** PAI-1 serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir.

**TGF- $\beta$ :** TGF- $\beta$ , değişik hücreler tarafından üretilir, çok sayıda hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Adezyon, migrasyon, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi gibi hücresel olaylarda etkindir.

**Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF):** İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır.

**Metalotionin:** Metalotionin adipositlerden salgılanan metal bağlayıcı bir proteindir [107].

**Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF):** Yağlanma ile birlikte artan VEGF, endotel hücrelerin proliferasyonuna sebep olur. Ayrıca vaskülogenez ve anjiyogenezde rol oynar. VEGF'nin sentezi TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IL-1-  $\beta$  ile başlatılır.

**İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ):** Yağ dokusu makrofajlarından salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonu, endotel hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyon medyatörlerinin ve akut faz proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Prostaglandin sentezini artırır, vasküler endotel

hücre proliferasyonunu sağlar ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır.

**TNF- $\alpha$ :** TNF- $\alpha$  eskiden kaşektin, sitotoksin, sitotoksik faktör, farklılaşmayı inhibe edici faktör, hemorajik faktör, makrofaj sitotoksik faktör ve nekrosin gibi isimlerle bilinirdi . TNF- $\alpha$  primer olarak aktive olmuş monositler, makrofajlardan ve daha az bir miktarda aktive olmuş T hücreler, B hücreler, naturel killer hücreler, mast hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar, keratinositler, mikroglia, astrositler, kuppfer hücreleri, düz kas hücreleri, sinoviyal yüzeyi döşeyen hücreler ve bazofiller gibi diğer birçok hücre tipi tarafından üretilir [108-115]. TNF- $\alpha$  üretimi IL-10, TGF- $\beta$ , siklosporin A, PGE<sub>2</sub> deksametazon, pentoksifilin tarafından inhibe edilir .

TNF- $\alpha$  hem spesifik hem de non spesifik biyolojik cevapların medyatörüdür ve immün ile inflamatuvar reaksiyon arasında önemli bir bağlantıdır. Ancak TNF'ler iki ucu keskin kılıç gibidir, bu sitokinlerin kontrolsüz fazla üretimi kötü katabolik etkilere, doku hasarına ve ölüme yol açabilir [111, 115-117].

Düşük konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın lokal etkisi inflamasyonun lokal bölgesinde lökositlerin birikimidir. TNF- $\alpha$  inflamatuvar lökositlerin mikroorganizmalar ya da tümör hücrelerine karşı savaşmaları için aktivasyonunu sağlar. Mononükleer-fagositler ve diğer hücre tiplerince sitokin sentezini ( IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  kendisi, CK'lar) uyarır. Ayrıca virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etkisi vardır .

**Leptin:** Leptin 16 kDa ağırlığında sitokinlere benzeyen ve 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur. Vücutta leptinin adipoz dokuda sentezlenmesinin yanı sıra, plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, meme ve hipofiz bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diüurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Leptin üretiminde vücuttaki adipositlerin büyüklüğü ve yerleşimi etkilidir. Büyük yağ hücreleri küçük yağ hücrelerinden daha fazla oranda leptin içermektedir. Cilt altı yağ dokusundan visseral yağ dokusuna göre daha fazla miktarda leptin salgılanmaktadır. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını, enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Fizyolojik olarak, sempatik aktiviteyi artırır, iştahı ve insülin direncini azaltır. Endotelde nitrik oksit (NO) düzeyini artırır. Leptin direnci, insülin direnci ile beraber Peroxisome proliferatör-aktive edici reseptör gamma (PPAR- $\gamma$ ) ve adiponektin aktivitesinde azalmaya yol açar. Leptin vücutta interlökin ve TNF- $\alpha$  üretimini artırmaktadır. Plazma leptin seviyesi yüksekliği ile

kardiyovasküler olayların gelişme riski artar. Leptin eksikliği veya rezistans durumları ise insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır [118].

**Leptin, İnsülin Direnci ve SGA İlişkisi;** leptin, vücut ağırlığını hipotalamustaki doyumluk merkezi ile yağ dokusu arasındaki negatif geri bildirim üzerinden düzenlerken, besin alımını azaltır, vücut ısısını ve enerji harcanmasını artırır [119].

Serum leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı ve vücut yağ indeksi arasında sıkı bir korelasyon mevcuttur [120]. Vücut yağ kitlesine oranlandığında çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek leptin düzeyleri göze çarpmaktadır. Aslında hafif düzeyde olan leptin direnci çocukluk döneminde dinamik enerji ihtiyaçları açısından faydalıdır. SGA'lı yenidoğanlarda serum leptin düzeyleri, normal ağırlıktaki yenidoğanlara göre belirgin derecede düşüktür [121].

IUGR ve SGA'lı yenidoğanların leptin, adiponektin ve kortizol miktarları karşılaştırıldığında, SGA'lı yenidoğanların adiponektin ve kortizol miktarları IUGR'den daha yüksektir. IUGR grubunda da leptin düzeyi fazladır (Tablo 2.8.2.)

**Tablo 2.8.2.** IUGR'de ve SGA'da leptin, adiponektin, kortizol miktarları [122].

	Leptin ( $\mu\text{g/L}$ )	Adiponektin ( $\text{mg/L}$ )	Kortizol ( $\mu\text{g/dL}$ )
IUGR	32.5 $\pm$ 8	5.4 $\pm$ 0.9	33.3 $\pm$ 3.8
SGA	20.4 $\pm$ 2.1	11.8 $\pm$ 1.3	33.8 $\pm$ 2.7
P değerleri	<0.05	<0.05	NS

NS:non-significant

Michael ve arkadaşları gebe sıçanlarda maternal serum seviyelerini 18. gün civarında en yükseğe ulaştığını ve sonra 21. güne kadar azaldığını bulmuşlardır [123]. Gelişme dönemi esnasında, serum leptin düzeyleri vücut kitle indeksi ve cinsiyetten bağımsız olarak belirgin olarak yüksek bulunmuştur [124].

Benediktsson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SGA'lı çocuklarda, serum leptin düzeyleri düşük saptanmış ve büyüme hormonu tedavisine verdikleri cevapla doğru orantılı olarak serum seviyeleri giderek yükselmiştir [125, 126]. Buradan da anlaşılacağı üzere serum leptin düzeyi gelişme dönemi açısından iyi bir belirteçdir. Gebelik yaşına göre büyük doğan ve intrauterin gelişme geriliği olan bebekler arasında leptin düzeylerindeki farklar yağ kitlesi ile ilişkili olabileceği gibi, hem fetal leptini hem de vücut yağını düzenleyen insülinin de etkisi olabilir [127, 128].

Bazı çalışmalar, fetal plazma leptin konsantrasyonunun dişilerde erkeklerden daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür [129, 130]. Ancak zıt görüşte çalışmalar da mevcuttur [131, 132].

## 2.9. Adiponektin

Adiponektin (Acrp30 ve apM1) kan şekeri düzenlenmesi ve yağ asidi yıkımı da dahil olmak üzere bir dizi metabolik olayda rol oynayan protein yapısında bir hormondur. Adiponektin özellikle yağ dokusundan kana salınır. Adiponektinin kandaki düzeyi, vücuttaki yağ oranıyla ters orantılıdır. Adiponektin düzeylerinin azalması, tip 2 diyabet, obezite, ateroskleroz ve alkol ile ilişkili olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkilidir.

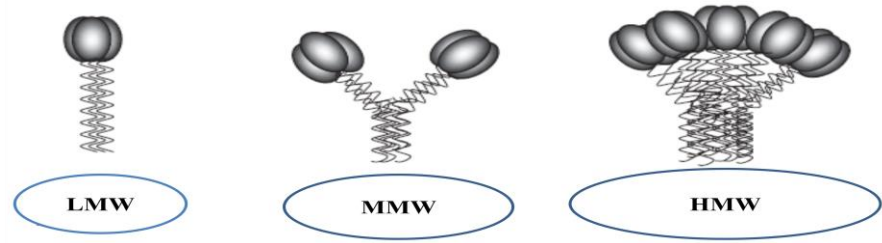
Adiponektin yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipokindir. Metabolik sendromda rol oynar. Plazmada 2-30 mg/mL seviyesinde bulunur. Adiponektin anti-enflamatuar, antiaterosklerotik ve antidiyabetonejik bir proteindir. İnsülin, yağ hücrelerinden salınımını düzenler. Adiponektinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlenmesinde katkıda bulunmaktır. Adiponektin globüler ve kollajen komponentlerden oluşur. Adiponektinin globüler kısmı, dizilimi hariç, yapısal olarak TNF- $\alpha$ 'ya çok benzer. Adiponektinin hem kollajen hem de globüler yapısı biyolojik olarak aktif kabul edilir ve 2 şeklin benzer aktivite gösterip göstermediği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponektin düzeyleri leptin düzeyleri gibi düşük ve anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek bulunmuştur.

Farelere adiponektin verildiğinde kan glukozunun azaldığı ve insülin direncinin zayıfladığı görülmüştür. Adiponektinin endotelial adezyon moleküllerinin dağılımında, anti-inflamatuar süreçlerde ve insülin duyarlılığı üzerinde etkisi mevcuttur [133, 134].

Diğer taraftan adiponektin, TNF- $\alpha$  üretim ve aktivitesini azaltır. Adiponektin, endotelial adezyon molekülü olan (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) aktivitelerini anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponektin, resistin ve visfatin gibi insülin etkinliğini düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonlarında salgılanmasını düzenler.

Adiponektinin kollajen yapısındaki kısmı, kompleman faktör C1q, sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D, mannoz bağlayıcı protein ile aynı ailedendir. Bu özelliklerinden dolayı bir lipopolisakkarid (LPS) olan endotoksine yüksek affinite ile bağlanır. Bu etkiden dolayı endotoksemideki etkinliği, anti-inflamatuar özelliğinden çok LPS olan ilişkisine bağlanmıştır.

Adiponektinin üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; Düşük-moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, Orta-moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve Yüksek-moleküler ağırlıklı (HMW) 12-18-mer adiponektin (Şekil 2.9) [134, 135].

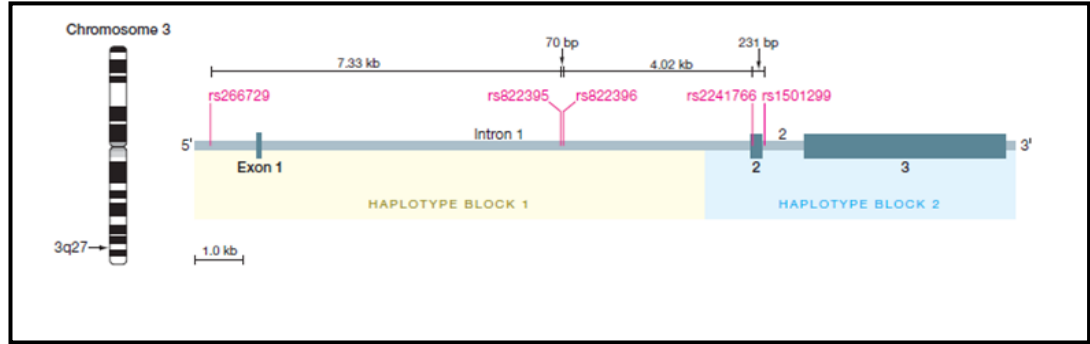


Şekil 2.9. Adiponektin formları [136].

### 2.9.1. Adiponektinin Yapısı ve Görevleri

Acrp30 ve apM1 olarak da bilinen adiponektin kromozom 3q27 bölgesinde lokalizedir, 15,8 kb uzunluğundadır ve 82 single nükleotid poliformizim (SNP) bulundurur (Şekil 2.9.1.1) [137, 138].

İlk olarak fare adiposit hücre dizisinden salgılanan 3T3-L1 isimli bir protein olarak tanımlanmıştır. İnsan adiponektini bundan 1 yıl sonra tanımlandı ve APM1 olarak isimlendirildi (Adipose most abundant gene transcript=Adipoz dokunun yoğun olarak salgıladığı gen transkripti) [139, 140].



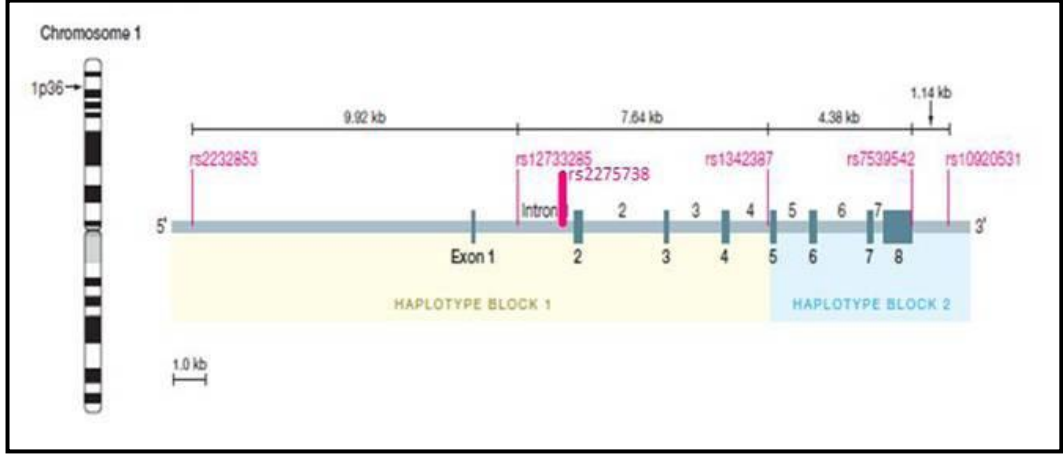
Şekil 2.9.1.1. Adiponektin geninin kromozomal lokalizasyonu ve polimorfizminin şematik gösterimi [138, 141].

Adiponektin moleküler ağırlığı 30 kDa olan her ne kadar kahverengi adipoz dokudaki T37'i hücrelerinden salındığı bazı araştırmalarda rapor edilse de esas olarak beyaz adipositlerden salınan bir proteindir [142].

Adiponektin molekülü 244 amino asitten oluşmaktadır; N-ucunda 18 aminoasit uzunluğunda bir sinyal peptidi bulunmaktadır. C-ucunda 22 parçalı küresel (=globüler) bir bölge bulunmaktadır. C-ucunda C1q ile homolog (=benzer) küresel bir bölge bulunmaktadır. Adiponektin reseptörlerinin yapısı yakın bir zamanda ortaya çıkarılmıştır ve iki izoformu tanımlanmıştır [143].

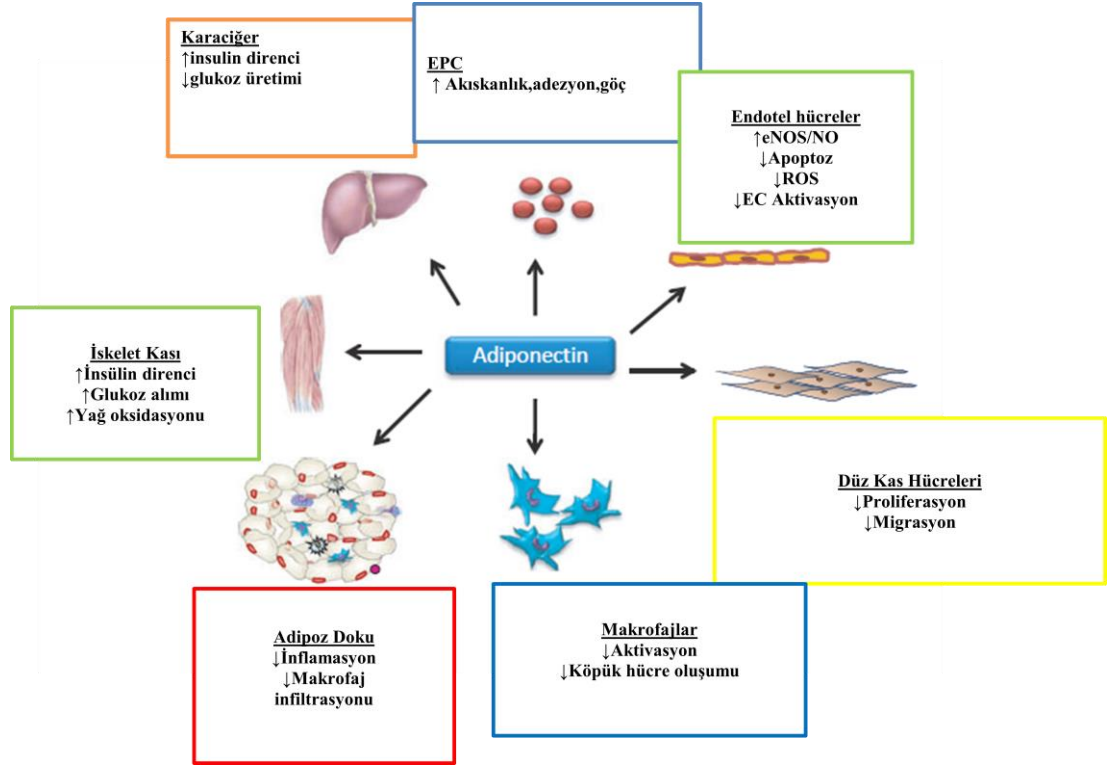


**Adiponektin'in reseptörleri,** Adiponektinin etkileri **AdipoR1** ve **AdipoR2** olarak adlandırılan iki farklı reseptör üzerinden gerçekleşmektedir Adiponektin reseptörlerinden olan AdipoR1 geni 1p36.13-q41 bölgesinde lokalizedir ve 8 exon içermektedir (Şekil 2.9.1.2). Yapılan araştırmalarda da vücut kitle indeksi ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Adiponektin ve reseptörleri kolon dokusunda da eksprese edilmektedir [138]. AdipoR1 pek çok dokuda bulunurken, AdipoR2 primer olarak hepatik dokularda bulunmaktadır [144].



Şekil 2.9.1.2. Adiponektin reseptör 1 geninin kromozomal lokalizasyonu ve polimorfizminin şematik gösterimi [138].

**Adiponektin'in görevleri,** Adiponektin, adipoz dokuda yer alan ve preadipozitlerin diferansiasyonunu düzenleyen ve matür adipositlerin oluşumunu kolaylaştıran önemli bir otokrin/parakrin faktördür. Adiponektin ayrıca bir endokrin faktör olarak da fonksiyon göstererek hedef organlar üzerinde gösterdiği etkiler yoluyla tüm vücut metabolizmasını etkilemektedir. Adiponektin multimerleri farklı biyolojik etkiler sergilemekte, özellikle yüksek moleküler ağırlıklı multimer faydalı etkilerin (örneğin daha yüksek insülin hassasiyeti, azalmış viseral adipoz doku kütlesi, azalmış plazma trigliseritleri ve artmış HDL kolesterol düzeyi) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Adiponektin trigliseritten zengin lipoproteinler ve HDL'nin katabolizmasından sorumlu anahtar enzimlerin (lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz) seviyelerini ve aktivitelerini etkileyerek plazma lipoprotein düzeylerini etkilemektedir. Bu sayede adiponektin, plazmadaki aterojenik ve antiaterojenik lipoproteinlerin dengesini etkileyerek ve köpük hücre oluşumunda görev alan hücresel işlevleri modüle ederek aterosklerozun ortaya çıkışını etkilemektedir. Adiponektin reseptörleri aracılığı ile birçok sinyal yolağında farklı olaylar gerçekleşir. Örneğin, adiponektin bu iki reseptör aracılığı ile mitokondrial biyogenez, glukoz ve yağ metabolizması, apoptozda etki göstermektedir [136].

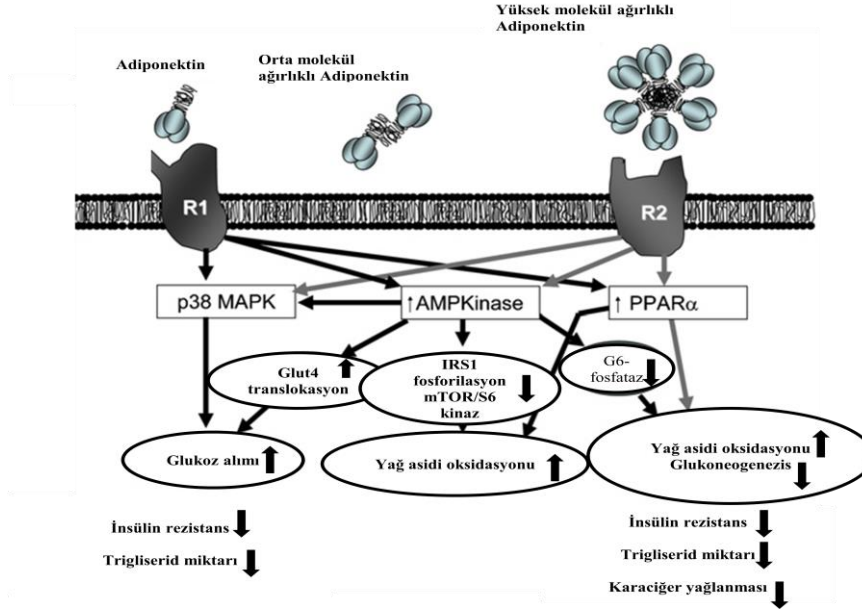


**Şekil 2.9.1.3.** Adiponektinin görevleri [136].

Adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır. İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir. Yakın zamanlı çalışmalarda adiponektinin özellikle adipoz doku homeostazında ve metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıkların patogeneğinde oynadığı rol vurgulanmaktadır. Adiponektinin bu pleiotropik etkileri onu obezite ile ilişkili durumlara yönelik çekici bir terapötik hedef haline getirmektedir [138, 145].

Adiponektinin şimdiye kadar tanımlanmış en önemli fonksiyonları anti-aterojenik, antienflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı etkileridir. Adiponektin yetmezliğinin ateroskleroz ve insülin direncinin esas nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala açığa çıkartılmayı beklemektedir [146, 147].

## 2.9.2. Adiponektinin Hücre İçi Sinyalizasyonu



Şekil 2.9.2.1. Adiponektinin sinyal yollarına etkisi [136].

Adiponektinin, reseptörleri olan AdipoR1 ve AdipoR2'ye bağlanması sonucu adenosin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK), PI3K (Fosfatidilinozitol-3-Kinaz), P38/P42/P44 MAPK (mitojen ile aktif protein kinaz) ve JUN kinaz yolunu aktive etmektedir [143, 148, 149].

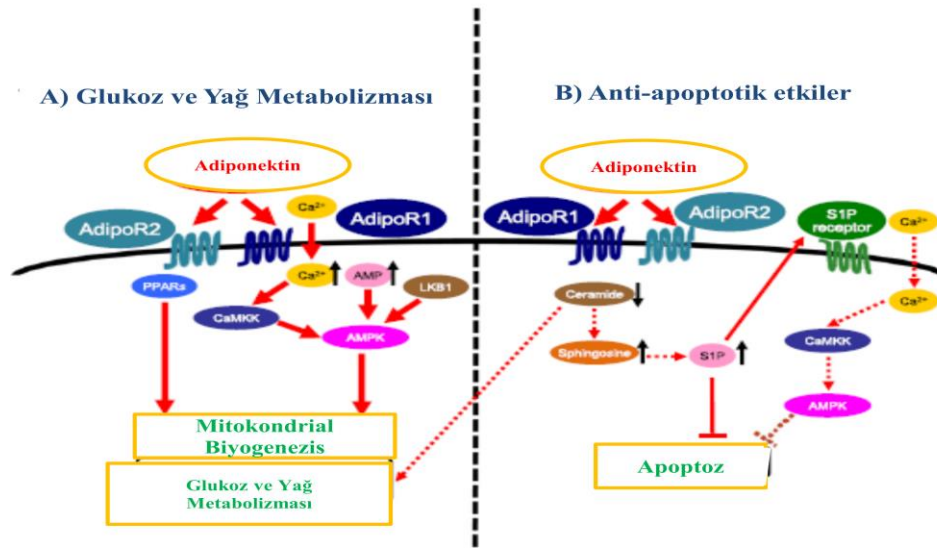
Adiponektinin bu üç büyük oligomerik formu reseptör 1 ve reseptör 2 aracılığı ile p38 MAPK, AMPK ve PPAR $\alpha$  yollarını etkileyerek birçok metabolik olaylarda yer alır [136]. Yağ asidi oksidasyonu, Glut4 alımı, glukoz translokasyonu artar. İnsülin rezistansı, trigliserid, insülin reseptör substrat-1 (IRS1) fosforilasyonu azalır. MAPK yoluyla; MAP kinazlar, mitojenlerin aktifleştirdiği protein kinaz süper ailesinde yer alan protein olan serin/treonin kinazlardır. Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler, hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında oldukça önem taşımaktadırlar. Bu sinyal iletimi basamakları, embriyogenez, yaşama, çoğalma, farklılaşma ve apoptoz işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır [150].

MAP kinazlar dört ana gruba ayrılır;

1. p38 MAP Kinaz ailesi ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ),
2. Hücre dışı sinyallerle aktive olan kinazlar ( ERK1/2)
3. c-Jun NH<sub>2</sub>- terminal kinaz ailesi (JNK1/2/3)
4. ERK5 (92)

MAP kinaz yolu reseptör aracılı uyarının hücre içine iletiminden sorumlu bir kinaz basamağı olarak çalışır. MAPKKK'nın (MAP kinaz kinaz kinaz) aktivasyonundan sonra sırasıyla MAPKK (MAP kinaz kinaz) ve MAPK (MAP kinaz) aktive olur. MAPK ise diğer protein kinazları ve/veya nükleusta transkripsiyon faktörlerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve hücrenin biyolojik cevabı oluşur [151-155].

Adiponektin endotelial hücrelerde AMPK bağlı sinyal mekanizmalarıyla eNOS fosforilasyonuna da katkıda bulunur ve eNOS ekspresyonunu aktivitesini artırmaktadır. Makrofajlarda antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini stimüle ederek matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 üretimini artırır ve böylelikle aterosklerotik plakların stabilizasyonunda rol oynar. Çöpçü reseptör ekspresyonunu baskılayarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü inhibe eder ve makrofajlarda intraselüler kolesterol ester içeriğini azaltmaktadır. Ayrıca aterosklerotik plaklarda düz kas proliferasyonunu baskılamaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri ile arasında negatif ilişki bulunmaktadır. İskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu artırır. PPAR- $\gamma$  aktivitesini, insülin duyarlılığını artırır ve insüline cevap olarak yükselir (PPAR- $\gamma$  aktivitesini yansıtır). Tiazolidindionlar, plazma adiponektin seviyesinde artışa sebep olabilmektedir. Glukoz alımı ile düzeyi pozitif yönde ilişkilidir. İskelet kasında serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır [156].



Şekil 2.9.2.2. Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığı ile intrasellüler sinyalizasyon yolları (A ve B) [157].

Adiponektin tarafından antiapoptotik etkiler yarım saat içinde regüle edilirken, glukoz ve yağ metabolizması birkaç dakika içinde regüle edilir. Scherer ve arkadaşları [158] adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığı ile hepatic seramid miktarını düşürdüğünü, insülin duyarlılığını geliştirdiğini bulmuşlardır. İskelet kası ve karaciğerde adiponektin; AMPK'yi uyarır ekstrasellüler Ca<sup>+2</sup>,un hücreye girmesini sağlar ve intrasellüler ortamda Ca<sup>+2</sup> artırır.  $\beta$  hücrelerinde ve karaciğerde; adiponektin seramid miktarını azaltır ve Sifingozin1-fosfat (S1P)'yı artırır. Scherer

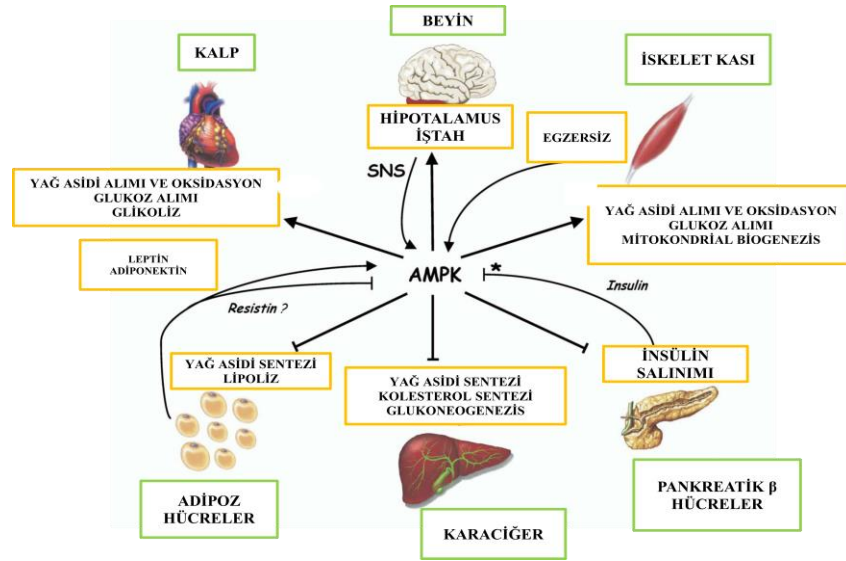
ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, adiponektinin S1P'yi artırarak apoptotik hücre ölümlerine karşı koruma sağladığı bulunmuştur [158].

### 2.9.2.1. AMPK

AMPK, AMP ile aktive edilmiş protein kinaz'dır ve önemli bir enerji sensörüdür. AMPK; hücrede enerji azlığının bir göstergesi olan AMP/ATP oranı yükseldiğinde aktifleşen bir enzimdir. Çok sayıda proteini fosforilleyerek hücrede yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırıcı, lipid ve glukoz sentezini inhibe edici etkiler oluşturur. Ökaryotik hücrelerde AMPK kaskadı enerji homeostazını sağlamak için gelişmiş sistemlerden biridir. ATP seviyesinin düşmesine cevaben AMPK aktive olur. Metabolik stress beraberinde beslenme yetersizliği, uzun egzersizler, iskemi, hipoksi, artan AMP/ATP veya ADP/ATP oranları AMPK'nın aktivasyonunu tetikleyen unsurlardır. Fakat hücresel sistem; katabolik yollarla ATP üretimini başlatır ve anabolik yollarla ATP tüketimini sağlayarak dengeyi korur [159-165].

AMPK'nın protein kinaz aktivitesinin; asetil-KoA karboksilaz (ACC) ve HMG-KoA redüktaz enzimleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. ACC ve HMGR karaciğer sitozolindeki sorumlu kinazlar tarafından inaktive edilirler ve fosfataz muamelesi ile reaktive olurlar. Carling'in rat karaciğerinde yaptığı çalışmada sorumlu kinazların (HMGR kinaz ve ACC kinaz) aynı yapıda olduğu belirlendiği zaman, bu basamaklardaki etkili unsurun AMPK olduğu 1989 yılında kesin olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışmalar enerji homeostaz eksikliğinde insanlarda birçok hastalık göstermiştir (Tip 2 diyabet, obezite ve kanser gibi). Bu enerji metabolizmasında anahtar rolü AMPK üstlenir [166].

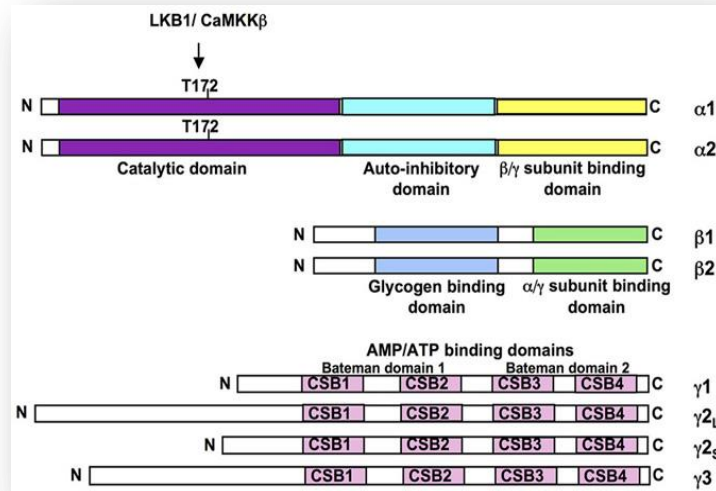
AMPK'nın kalpte, beyinde, iskelet kasında, karaciğerde, pankreatik beta hücrelerinde, adipoz doku hücrelerinde pek çok farklı önemli rolleri vardır. Leptin ve adiponektin; iskelet kasında AMPK'yı aktive eder, yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder. İskelet kasında AMPK'nın leptin aktivasyonu SNS'ye (hipotalamik-sinaptik sinir sistem aksisi) yol açar. Adiponektin; karaciğerde de AMPK'yı aktive eder, yağ asidi oksidasyonunu arttırır, glukoneogenezisi ise azaltır. Resistin; AMPK'yı inhibe eder. AMPK,  $\beta$  hücrelerindeki insülin sekresyonunu durdurur. İnsülin; AMPK aktivasyonunu iskemide ve hipotalamusta inhibe eder (Şekil 2.9.2.1.1) [167].



Şekil 2.9.2.1.1. AMPK'nın hücre içi enerji homeostasidaki rolleri [167].

### AMPK'nın Yapısı:

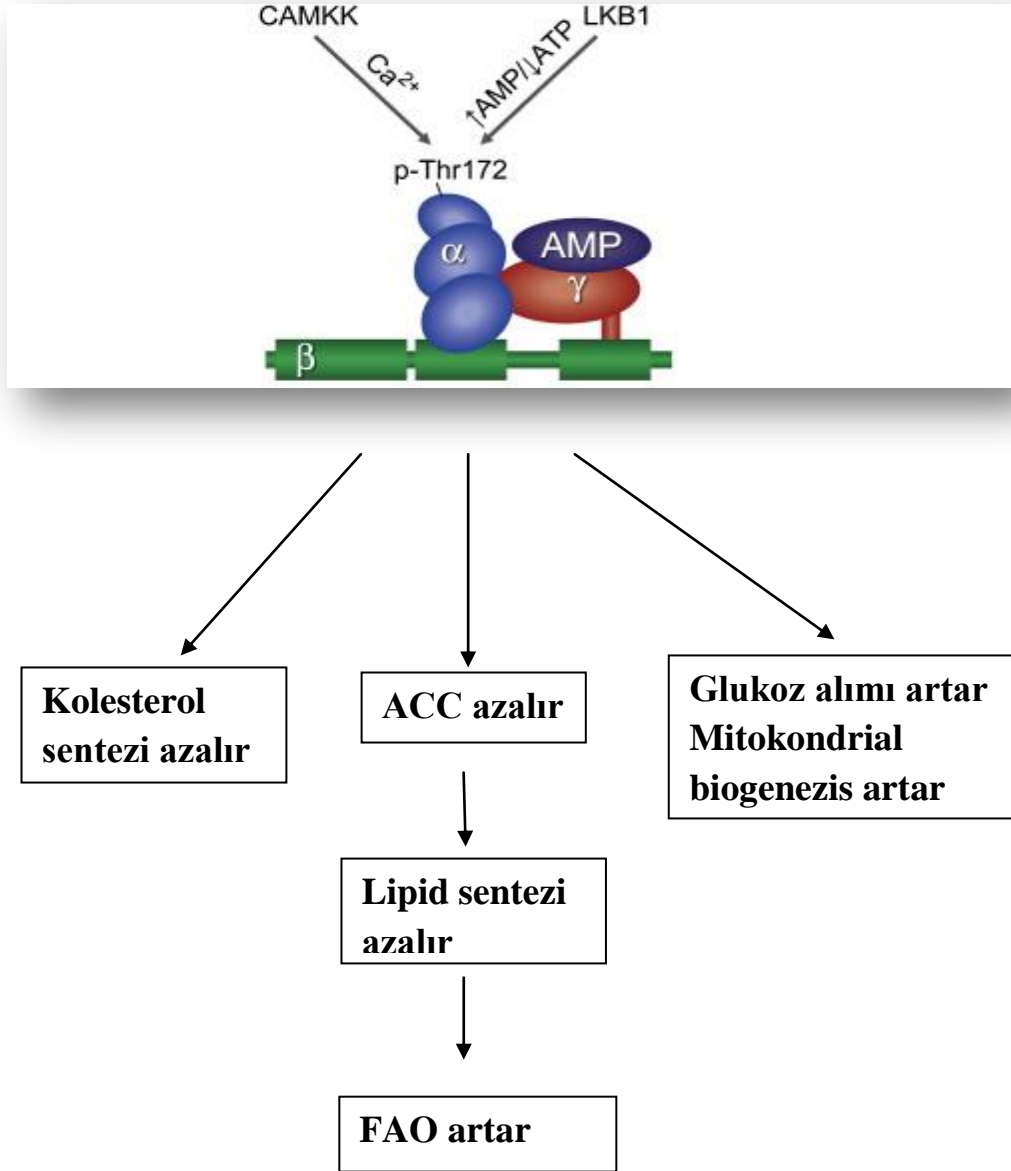
Heterotrimerik yapıdadır; alfa, beta, gama alt birimlerine sahiptir. ATP'nin kullanımına ya da üretilmesine bağlı olarak fosforilasyona uğrar (Şekil 2.9.2.1.2.).



Şekil 2.9.2.1.2. AMPK'nın yapısı [168].

### AMPK'nın Regülasyonu:

AMPK, AMP tarafından allosterik olarak regüle edilir. Allosterik etkinin derecesi AMPK kompleksindeki  $\gamma$  isoformunun var olmasına bağlıdır. AMPK'nın regülasyonun ilk basamağı; threonin biriminin (Thr172) fosforilasyonu tarafından aktive olmasıdır. PP1, PP2A [PPP (fosfoprotein fosfataz ailesi)] ve PP2C [PPM metal bağımlı protein fosfataz ailesi]'nin üyeleri Thr172'yi defosforile ettiği gösterilmiştir. AMP ile regülasyonda, LKB1 ve CAMKK kinazlar Thr172 üzerinden AMPK'yı fosforile eder. ADP ile regülasyonda ise ADP Thr172'yi defosforilasyonuna karşı korur fakat AMPK'ya allosterik etki etmez [169].

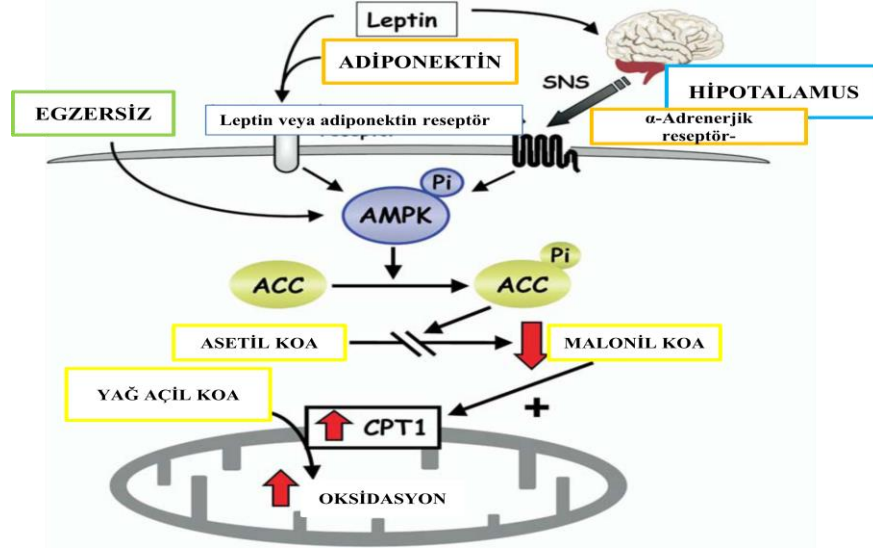


Şekil 2.9.2.1.3. AMPK'nın regülasyonu [169].

### AMPK'nın Etkileri:

**a) Hipotalamus ve AMPK etkisi:** AMPK aktivitesinin azalması ile besin alımının azalmasındaki olası mekanizma; leptin, insülin, glukoz ve alfa-lipoik asit (alfa-LA) hipotalamik AMPK aktivitesini azaltır. Bunun sonucu olarak da ACC aktivitesi artar. Böylelikle azalmış AMPK aktivitesi besin alımının azalmasına yol açar [170].

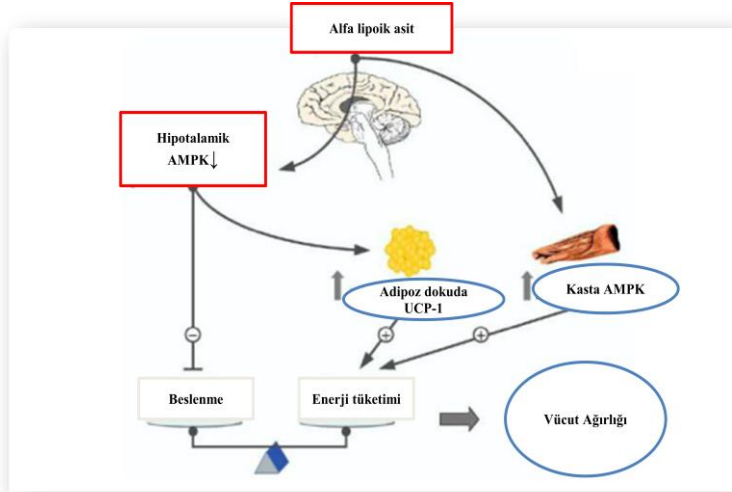
AMPK ayrıca ACC enzimini fosforilasyonla inaktive eder. Fosforlanmış ACC inaktif olunca, malonil-KoA düzeylerini azaltır. Azalan malonil-KoA uzun zincirli yağ açıl-KoA (LCAC)'nın, karnitin palmitoil transferaz-1 (CPT-1) aracılığı ile mitokondrial beta oksidasyonu artırır. Hipotalamusta malonil-KoA ve/veya LCAC düzeylerinin artması besin alımını azaltır. Hipotalamik AMPK besin alımının düzenlenmesinde rol oynar. Grelın ve glukoz, AMPK aktivitesini ve besin alımını artırır (Şekil 2.9.2.1.4.).



Şekil 2.9.2.1.4. AMPK'nın iskelet kasındaki yağ asidi oksidasyonu üzerindeki etkisi [167].

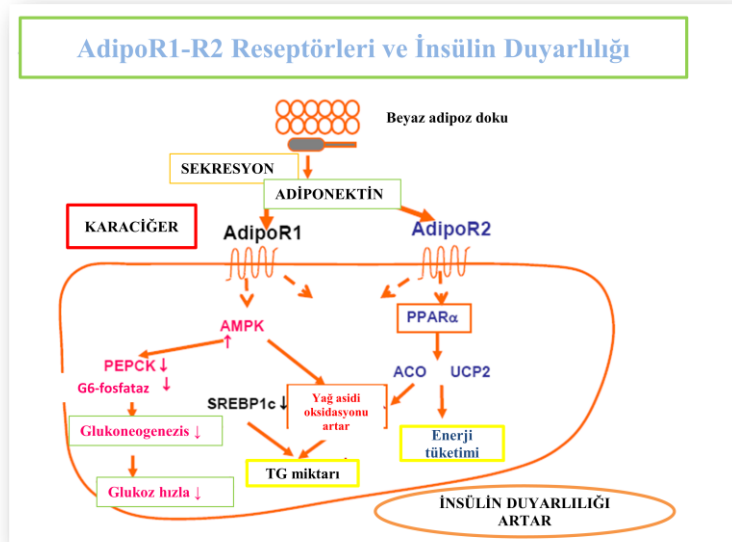
**b) İskelet kası ve AMPK etkisi:** Alfa-Lipoik Asid, hipotalamik AMPK'yı baskılayarak besin alımını azaltır ve dolayısıyla enerji harcanmasını artırır. Alfa-Lipoik Asid, yağ dokusunda uncoupling protein1 (UCP-1) ekspresyonunu artırarak ve iskelet kasında AMPK'yı aktive ederek enerji harcanmasını artırır (Şekil 2.9.2.1.5.) [171].





Şekil 2.9.2.1.5. İskelet kası ve AMPK etkisi [171].

c) **Adipoz doku ve AMPK etkisi:** Adiponektin sistemik enerji dengesinde çok önemli bir rol oynayan hücresel enerji durumunun evrimsel korunmuş sensörü olan AMPK yolağının, aktivasyonunu ve fosforilasyonunu uyarır. Adiponektin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak AMPK'yı aktive eden güçlü insülin duyarlılaştırıcı etkisi bulunan bir adipositokindir (Şekil 2.9.2.1.6.).

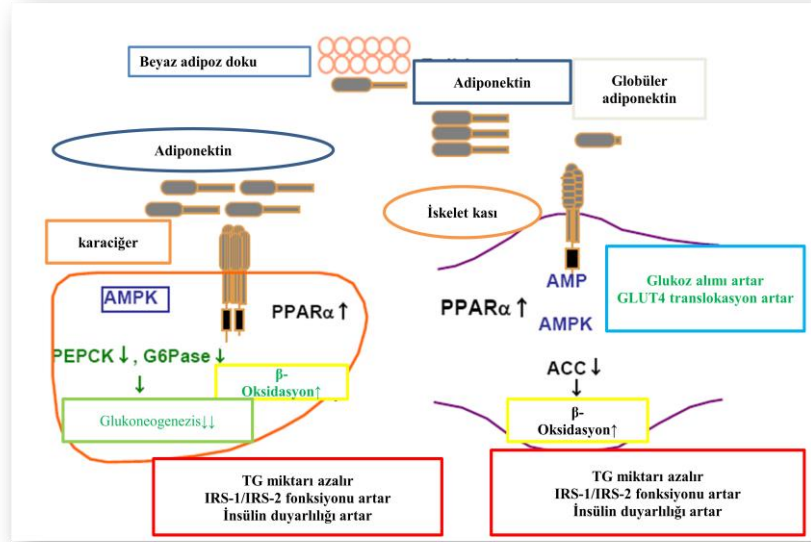


Şekil 2.9.2.1.6. AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri ve insülin duyarlılığı [143].

Adiponektin; AMPK'yı aktive eder, yağ asidi oksidasyonunu uyarır, insülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını artırır. Glukoz kullanımı veya yağ asidi oksidasyonu stimülasyonu, adiponektin tarafından AMPK'nın aktive olmasıyla gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada [172] adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektin'in; glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan

doğruya düzenlemek yerine AMPK'yı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır [168].

#### d) Karaciğer ve AMPK etkisi



Şekil 2.9.2.1.7. Karaciğerde AMPK ve adiponektinin etkileri [173].

Beyaz adipoz dokudan salınan uzun zincirli adiponektin, AMPK aktivasyonunu artırarak karaciğerde glukoneogenezisi düşürüp insülin direncini ve tip2 diyabeti düzeltmektedir.

AMPK'yı aktive etmek için çok sayıda farmakolojik bileşik geliştirilmiştir. AICAR (5-Aminoimidazol-4-karboksiamid-1-β-D-ribofuranosid) önemli bir AMPK aktivatörüdür. A-769662; AMPK'nın selektif küçük molekül aktivatörüdür, direkt bağlanır ve aktive eder. AMPK aktivatörleri, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) hücre proliferasyonunu ve DNA sentezini engellerler. AICAR'ın antiproliferatif etkisi, adenozin kinaz 5'-iyodotubersidin tarafından önlenir [173]. Metformin; oral hipoglisemik etken olarak bilinir ve AMPK'yı endotel hücrelerde aktive eder. Metformin mitokondrial respirasyondaki kompleks I'i inhibe eder ve bu da AMP/ATP oranının yükselmesine neden olur. Antidiyabetik ilaç olarak yaygınca kullanılan metformin; prostat kanser hücre büyümesini inhibe edip diyabetik hastalarda genel kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir [173]. İnsülin düşürücü ilaç olan metformin'in ve insülin duyarlılığı düzenleyici adiponektin'in ortak AMPK yolu ile prostat kanseri prognozunda obezitenin olumsuz etkilerini azalttığı düşünülmektedir.

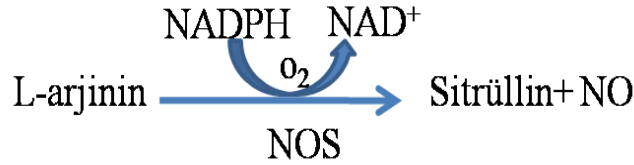


### 2.9.2.2. eNOS

Endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak tanımlanan NO oksitlenerek nitrit ( $\text{NO}_2$ ) ve nitrat ( $\text{NO}_3$ )'a dönüşebilir [179]. NO yarı ömrü çok kısa olan bir radikaldir [180]. Aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır [180, 181].

NO, endotel tarafından sürekli olarak sentezlenen suda eriyebilir bir gazdır. NO, eşlenmemiş elektron özelliği ile bir serbest radikaldir [179]. Oldukça toksik ve renksiz bir gaz olan nitrik oksit, yapı itibari ile serbest radikal olduğundan yarı ömrü çok kısadır (2-30 sn) [180]. NO, lipofobik özelliktedir ve oksijensiz ortamda oldukça stabildir. NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı biyoaktif hücre sekresyon ürünüdür [181].

**Nitrik oksit oluşumu,** Nitrik oksit, kalsiyum-kalmodulin bağımlı enzim olan nitrik oksit sentaz tarafından endotel hücreleri içinde L-arjinin amino asitinden devamlı olarak sentezlenir [182].



Bu reaksiyonu katalizleyen enzim nitrik oksit sentaz (NOS)' dır. NADPH, NOS için bir kosubstrattır. Yine flavin mononukleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD) ve tetrahidrobiopterin ise kofaktörlerdir [183].

NOS fiziko-kimyasal özelliklerine göre iki gruba ayrılır;

- 1) **Yapısal (konstitütif) nitrik oksit sentaz cNOS:** Bu izoformun ayırıcı özelliği, aktivitesinin iyonize olmuş kalsiyum ( $\text{iCa}^{++}$ )'ye bağımlı olmasıdır. Özellikle damar endotel hücreleri, ürogenital sistem dokuları, santral periferik sinir sistemi nöronları, adrenal korteks ve medulla hücreleri, trombositler ve barsak interstisyumunda bulunmaktadır. Hücre içi  $\text{iCa}^{++}$  arttıran her türlü etkileşimde, kalsiyumun kalmoduline bağlanmasıyla oluşan kompleks ( $\text{Ca}^{++}$ -kalmodulin), cNOS'un aktifleşmesini sağlar ve NO sentezlenir. cNOS izoformları iki kısımda incelenir; nNOS (nöronal) ve eNOS (endotelial)'dir.
  - a) **nNOS kaynaklı NO:** Esas olarak sinir sisteminde bulunmakla beraber diğer dokularda da tespit edilmiştir. Nöronal tip sitozoliktir [184].
  - b) **eNOS kaynaklı NO:** Düz kasların gevşemesini sağlayarak; kan basıncını, kan akış hızını ve dolayısıyla kalp kasılmasını regüle eder. Trombositlerin, adezyon ve agregasyonlarını inhibe eder [185].
- 2) **Uyarılabilir NOS (iNOS):** Bu izoformun aktivasyonu için ortamda  $\text{iCa}^{++}$  bulunması gerekmez.

eNOS endotelde sürekli olarak sentezlenir. Kültürde endotel hücresi ile yapılan deneylerde NOS sentezinin birçok faktör tarafından artırılıp, azaltıldığı gösterildi. eNOS sentezini arttıran faktörler shear stres, lizofosfatidilkolin (yağ asidlerinden birini kaybetmiş bir fosfolipid), siklik GMP analoglarıdır. Düzenli egzersiz yaptırılan köpeklerde eNOS düzeyi artmıştır. eNOS aktivitesini azaltan faktörler ise TNF- $\alpha$ , okside LDL ve hipoksidir. Bu durumlarda mRNA'nın posttranskripsiyonel ömrünün kısalması, eNOS sentezinin azalmasında önemli rol oynar. Ayrıca kaveolanın transmembran proteini olan kaveolin de eNOS'ı inhibe edebilir. Bu inhibisyon kalmodulin-Ca<sup>+2</sup> kompleksi tarafından tamamen ortadan kaldırılır. Aterosklerotik plak üzerindeki endotel hücrelerinde eNOS sentezinin azalmadığı gösterilmiştir [186].

Adiponektin, AdipoR1 ve ya AdipoR2 reseptörlerini uyararak AMPK aktivitesini artırır, böylece eNOS aktivitesinin de artmasına yol açar. AMPK ve eNOS arasında pozitif bir ilişki vardır.

Myatt ve arkadaşları eNOS'u inceleyerek IUGR ve preklamptik gebeliklerdeki plasental villusları incelemişlerdir. eNOS'un IUGR'de arttığını bulmuşlardır [187, 188].

## MATERYAL ve METODLAR

### 3.1. Materyaller

Bu çalışmada yapılan tüm deneyler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan sıçanlar, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilmiştir.

- Trizol, SuperScript™ III First-Strand Synthesis System, Platinum Taq DNA polymerase, Lizis tamponu, DNase I, Agaroz, 10 bp DNA standardı, DNase/RNase free distile su ve Jel yükleme tamponu Invitrogen'den
- Adiponektin Rat ELİSA kit'i Abcam'dan
- Glisin Sigma'dan
- Yağsız süt tozu, sekonder antikorlar Bio-Rad'dan
- Poliklonal Fosfo-eNOS antikor, Fosfo-AMPKa antikor Cell Signaling'den, AdipoR2 (N-16) antikor Santa Cruz'dan
- Monoklonal AMPK antikor, eNOS (49G3) antikor Cell Signaling'den, AdipoR1 antikor, Adiponektin antikor Abcam'dan
- Nitroselüloz membran, kemilüminesans reaktifi, CL-Xposure Film ve protein marker Thermo'dan
- Developer ve Fiksatif Illfor'dan sağlandı.
- Primerler MWG Biotech firması tarafından sentez edildi.

### 3.2. Denekler

Deneyde kullanılan erkek ve dişi sıçanlar Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden, Akdeniz Üniversitesi, Deney hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak (23.01.2012, karar no:06). temin edildi. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi 'Deney Hayvanları Ünitesi'nde yetiştirilen 6-8 haftalık, daha önce hiç deneye girmemiş ve ortalama ağırlıkları 250-300 g olan Rattus norvegicus ırkı 48 dişi ve 4 adet erkek ergin sıçan kullanıldı. Erkek sıçanlar deney sonrasında deney hayvanları ünitesine geri iade edildi. Denekler standart diyet ve musluk suyu ile beslenerek, iki dişiye bir erkek olacak şekilde kafeste bir gece bırakıldıktan sonra ertesi sabah deneklerin vajinalarından vajinal sıvılar alınıp lam'lara vajinal sıvı yaymaları (vajinal simir) yapıldı. Mikroskopta bakılan simir preparasyonları ile sperm taşıyan sıçanlar belirlendi ve bu hayvanların gebeliğin birinci gününde oldukları kabul edildi. Deney modelimizde, kontrol ve deney grubu (IUGR) mevcuttur. Deneklerle plasental gelişimin gerçekleştiği gebeliğin değişik günlerinde ( gebeliğin 14, 18 ve 20. günlerinde) çalışıldı. Deney modelimiz; kontrol (24 ♀) ve deney (24 IUGR ♀) grupları olmak üzere iki çalışma grubundan oluşturuldu. Toplam 48 dişi denek kullanıldı. Gebe dişiler gebeliklerinin 14, 16, 18 ve 20. günlerinde eter anestezisi altında kurban edildi.

### **3.3. IUGR Modelinin Oluşturulması**

Sıçanlarda deksametazonla IUGR oluşturulması için literatürde bildirilen Şekil ve miktarda deksametazon uygulandı (148-150). Gebeliğin 10. günde deksametazon (Dexamethasone acetate Sigma, Katalog No: D1881) enjeksiyonuna başlandı. 10. günde enjeksiyona başlanan gruplar 14, 16, 18 ve 20. günlerde sakrifiye edildiler. Enjeksiyonun yapıldığı ilk gün deney grubundan her hayvana 0,1mL'lik % 10'luk etanol içinde çözülen deksametazon asetat, kilogram başına 100 mikrogram olacak Şekilde boyun bölgesinden subkutan olarak enjekte edildi. 11-20. günlerde bu hayvanlara 200 mikrogram/kg olacak Şekilde deksametazon verilmeye devam edildi. Kontrol gruplarına aynı miktarlarda serum fizyolojik enjekte edildi.

### **3.4. Doku Temini ve Hazırlanması**

Gebeliklerinin 14, 16, 18 ve 20. günlerindeki kontrol ve IUGR oluşturulan sıçanlar eter anestezisi altında bayıltılıp diseke edildikten sonra, plasentaları ve embriyoları ayrı ayrı alındı ve ayrı ayrı ağırlıkları ölçüldü. Plasenta örnekleri, PCR ve Western Blot çalışmalarında kullanılmak üzere sıvı nitrojene alındı ve muhafaza edildi.

### **3.5. Western Blot Tekniği**

Western blot, kompleks bir karışım içerisindeki spesifik bir proteinin moleküler ağırlığına göre saptanması metodudur.

### **Kullanılan Solusyonlar**

#### **Lizis tamponu:**

50 mM Tris-HCl, pH7.4  
150 mM NaCl  
%0.3 Sodyumdeoksikolat  
1 mM EGTA  
1 mM PMSF  
1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>  
1 mM NaF  
1 µg/mL Aprotinin  
1 µg/mL Leupeptin  
1 µg/mL Pepstatin

#### **Yükleme tamponu:**

%20 (v/v) Gliserol  
%5 (w/v) SDS  
%0.15 (w/v) Bromfenol mavisi  
%3 2-Merkaptoetanol  
63 mM Tris-HCl, pH 6.8

**10 x Elektroforez tamponu:**

30.29 g Tris-HCl, pH 8.7  
150.14 g Glisin  
10 g SDS  
1 L'ye distile su ile tamamlandı.

**10 x Transfer tamponu:**

60 g Glisin  
24.22 g Tris-HCl  
1 mg/mL EDTA  
2 L'ye distile su ile tamamlandı. Kullanım için 100 mL 10 x transfer tamponu ve 100 mL metanol karıştırılıp 1 L'ye tamamlandı.

**Yıkama tamponu (TBS-T):**

60.55 g Tris  
87.66 g NaCl  
1L'ye distile su ile tamamlanarak (Tris-buffered saline with Tween)TBS çözeltisi tamamlandı. Bu çözeltiden 10mL alınıp üzerine 90mL distile su ve 1mL Tween 20 ekleyerek TBS-T çözeltisi oluşturuldu.

**Bloklama solusyonu:**

%5 (w/v) yağsız süt tozu yıkama solusyonu içerisinde çözüldü.

**Tablo 3.5.** Western blotta kullanılan ayırma jeli ve toplama jeli.

	%7.5 Ayırma Jeli	%12.5 Ayırma Jeli	%5 Ayırma Jeli
Steril su	2000 µL	1320 µL	2340 µL
Ayırma Solusyonu	1000 µL	1000 µL	1000 µL
Poliakrilamid	1000 µL	1650 µL	670 µL
TEMED	5 µL	5 µL	5 µL
% 10 APS	30 µL	30 µL	30 µL



	Toplama Jeli
Steril su	1155 µL
Toplama Solüsyonu	500 µL
Poliakrilamid	330 µL
TEMED	2.5 µL
%10 APS	15 µL

Doku temini esnasında kriyotüpler içine alınan ve sıvı nitrojende (-196°C) muhafaza edilen plasentalardan western blot deneyinde kullanılmak üzere lizatlar hazırlandı. Plasenta örnekleri, içerisinde sıvı nitrojen bulunan havanda dövülerek dokuların tamamen parçalanması sağlandı. Toz haline gelen plasentalar mikrosantrifüj tüplerine alınarak ağırlıkları tartıldı. 0,2 g doku başına 600 mikrolitre lizis tamponu ve 10 mikrolitre proteaz inhibitör kokteyli olacak şekilde hesaplama yapılarak tüplere lizis tamponu ve proteaz inhibitör kokteyli konuldu. Tüplerin içindeki dokular homojenize edildi ve 15.000 rpm'de 15 dakika +4°C'de santrifüj edildi. Süpernatantlar alınıp pelet kısmı atılarak lizatlar hazırlandı. Hazırlanan lizatlar -20°C'de muhafaza edildi.

Elde edilen süpernatantların protein konsantrasyonları, standart olarak sığır serum albumini (BSA) kullanılarak Lowry yöntemi ile ölçüldü. Eşit miktarlarda doku lizati yükleme tamponu (Laemli tamponu) ile karıştırılıp 95°C'de 10 dakika kaynatıldı ve çalışılacak proteininin molekül ağırlığına uygun konsantrasyondaki SDS-poliakrilamid jellere (Tablo 3.5.) yüklenip elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonrası jel, plakalardan uzaklaştırıldı ve transfer sistemine alınarak nitrosellüloz membrana transfer edildi. Transfer sonrası, membran bloklama solüsyonu (%5 lik yağsız süt tozu) içerisinde 1 saat oda ısısında bekletildi. Bloklama aşamasından sonra, Adiponektin (1:500 dilüsyon), AdipoR1 (1:1000 dilüsyon), AdipoR2 (1:1000 dilüsyon), fosfo-AMPK (1:1000 dilüsyon), AMPK (1:1000 dilüsyon), fosfo-eNOS (1:1000 dilüsyon), ve eNOS (1:1000 dilüsyon) antikoları ile gece boyu 4°C'de bekletildi. Primer antikor aşamasını takiben membran üç defa 20 dakika TBS-T ile oda ısısında yıkandı. Böylece ortamdaki zayıf bağlanan veya bağlanmamış antikolar uzaklaştırıldı. Yıkama aşamalarından sonra, bloklama solüsyonu içerisinde hazırlanan primer antikor türüne göre belirlenmiş sekonder antikor ile oda ısısında 2 saat inkübe edildi ve bu inkübasyonu takiben TBS-T ile üç defa 20 dakika yıkandı. Yıkama işleminden sonra, membran bir kemiluminesans reaktifi ile geliştirildi. Geliştirme işlemi takiben membran hiperfilme aktırılıp film, developer solüsyonu ile geliştirilip fiksatif solüsyonu ile fiksasyon işlemine tabi tutularak spesifik proteinler görüntüldü. Eşit protein konsantrasyonunun tespiti için nitrosellölüz membran strip işlemine tabi tutularak bu kez beta aktin antikoru ile muamele edildi.

### 3.6. Geri ("Revers") Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

RT-PCR, RNA'dan tamamlayıcı DNA (cDNA) sentezi (geri transkripsiyon) ve cDNA'nın da standart PCR yoluyla çoğaltılmasıdır. PCR reaksiyonu, spesifik bir DNA parçasının kopyalarının primerler tarafından yönlendirilerek, enzimatik olarak sentezlenmesi şeklinde tanımlanan in vitro bir yöntemdir.

#### **DNaz-muamelesi:**

RNA (3 µg) 1U RQ1 RNaz-içermeyen DNaz I ile 37°C'de 15 dakika muamele edildi ve cDNA sentezi için kullanıldı.

#### **cDNA sentezi:**

cDNA sentezi, İnvitrogen'in Superscript III First Strand Synthesis System kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

DNaz ile muamele edilmiş olan 2 µg RNA örneği, 1 µL 50 ng/µL random heksamer primerleri, 1µL 10mM dNTP karışımı ile karıştırıldı. Toplam hacim DEPC-ile muamele edilmiş su ile 10 µL'ye tamamlandı. Bu karışım 65°'de 5 dakika inkübe edildi. Süre sonunda RNA/primer karışımına, 10xRT tamponu, 25mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1M DTT, RNaseOUT (40 U/µL) ve Superscript III RT (200 U/µL)'den oluşan toplam 10 µL'lik cDNA sentez karışımı ilave edilip yavaşça karıştırıldı. Bu karışım, 25°C'de 10 dakika, 50°C'de 50 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 85°C'de 5 dakika inkübe edilerek sonlandırıldı. Son olarak da bu karışımın üzerine 1 µL RNase H ilave edildi ve 37°C'de 20 dakika inkübe edildi. Elde edilen cDNA'lar PCR için kullanılmaya kadar -20°C'de saklandı.

### **PCR**

#### **Reaksiyon karışımı:**

1 x PCR tamponu  
0.2 mM dNTP  
1.5 mM MgCl<sub>2</sub>  
10 µM Forward primer  
10 µM Reverse primer  
1 U Taq-polimeraz  
2.5 µL cDNA  
Steril distile su

#### **Primerler:**

Oligonükleotid primerler insan sıçan Adiponektin, AdipoR1, AdipoR2 ve Beta-aktin sekansı temel alınarak gen bankasından seçildi. İnternal kontrol olarak Beta-aktin kullanıldı. Kullanılan primerlerin sekansları, gen numaraları ve PCR sonucu açığa çıkan ürünün fragment büyüklüğü aşağıdaki tabloda belirtilmektedir (Tablo 3.6.).

**Tablo 3.6.** RT-PCR deneyi için kullanılan oligonükleotid primerler

Gen	Forward primer	Reverse primer	Ürün (bp)
<b>Adiponektin</b> (GI: 326633221)	5'-ATGGCAGAGATGGCACTCCT-3'	5'-GGTGAAGAGAACGGCCTTGT-3'	389
<b>AdipoR1</b> (GI: 46485455)	5'-CTACCTGCTACATGGCCACA-3'	5'-TGGAGAGGTAGATGAGCCGT-3'	398
<b>AdipoR2</b> (GI: 83816890)	5'-TGTATTCTTCTGTGCCTGG-3'	5'-TGAGAGACGATAATGGCTGC-3'	327
<b>Beta-aktin</b> (GI: 42475962)	5'-CATGAAGATCCTGACCGAGC-3'	5'-CAGACAGCACTGTGTTGGCA-3'	335

PCR reaksiyonu 50 µL'lik reaksiyon karışımında ve 'thermal cycler'da (Bio-Rad) her bir gen için özgül olarak hazırlanan PCR programında gerçekleştirildi.

#### **Agaroz Jel Elektroforezi:**

DNA moleküllerinin agaroz jel üzerinde ayrılmasını sağlayarak analiz edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Ultraviyole (UV) ışığı altında floresan etki gösteren etidyum bromür boyasının kullanımı ile DNA'nın jel üzerindeki yeri belirlenir.

#### **Kullanılan Solusyonlar**

##### **1 X Tris Asetat EDTA (TAE) tamponu**

40 mM Tris, pH 7.2

20 mM Na-asetat

1 mM EDTA

%1.5 Agaroz solüsyonu: 1.5g agaroz 100mL 1 X TAE içerisinde çözüldükten sonra, mikrodalgada kaynatıldı. Jel oda ısısında yaklaşık 50°C'ye kadar soğutulduktan sonra üzerine son konsantrasyonu 0.5µg/mL olacak şekilde etidyum bromür (10mg/mL) ilave edildi.

##### **Jel-yükleme tamponu**

%50 Gliserol

1 x TAE tamponu

%1 Bromfenol mavisi

Jele yüklemmeden önce örnekler jel-yükleme tamponu ile karıştırıldı. 5µL 100 bp DNA standartı bir kuyucuğa yüklendi. Elektroforez sonucu elde edilen DNA bantları Bio-Rad Gel-Doc XR cihazında UV ışığı altında görüntülendi.

#### **3.7. Serum Adiponektin Düzeyleri**

Kontrol ve deney gruplarından kan örnekleri alındıktan sonra serumlar ayrıldı ve bunlarda adiponektin düzeyi ölçüldü. Serum adiponektin düzeyini ölçmek için Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemine dayalı "Rat

Adiponektin kiti" kullanıldı. 12.5-200 ng/mL arasında 5 standart konsantrasyon aralığı kullanıldı ve rat adiponektin standart eğrisi oluşturuldu.

### **3.8. İstatistiksel Analizler**

Kontrol ve deney gruplarına ait plasenta ve embriyo ağırlıkları hassas terazi ile ölçüldükten sonra gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek için SigmaStat 3.5 programı kullanılarak Student t-testi uygulandı ve  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Western blot ve RT-PCR deneyleri sonucunda kontrol ve deney gruplarına ait bantların yoğunlukları Alpha Digi Doc 1000 (Alpha Innotech Corporation, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilere SigmaStat 3.5 programı kullanılarak Student t-testi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı belirlendi.  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serum adiponektin düzeyleri için istatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11,5, SPSS inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenler için Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

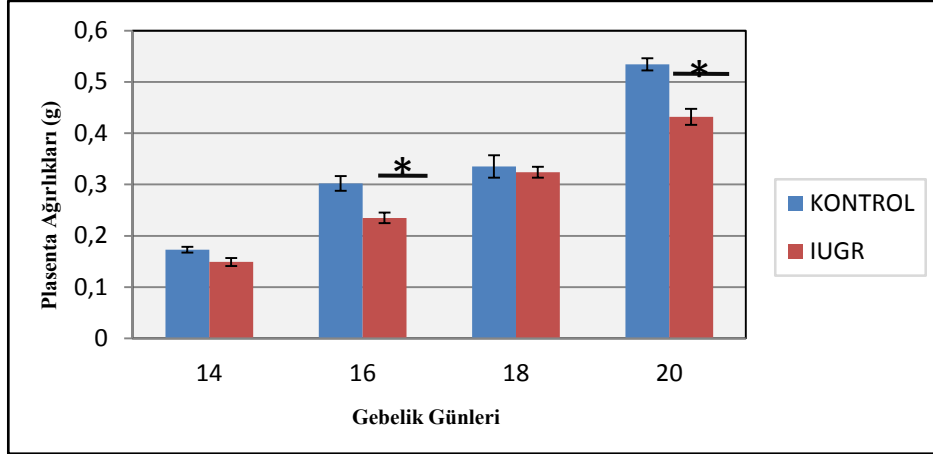
## BULGULAR

### 4.1. Plasenta Ağırlıkları

Kontrol ve IUGR gruplarına ait plasentaların ağırlıkları ölçüldü. Ölçümlerin sonucunda Deksametazon enjeksiyonu ile oluşturulan IUGR gruplarına ait plasentaların, gebeliğin tüm günlerinde kontrol gruplarına kıyasla daha küçük olduğu belirlendi. IUGR gruplarına ait plasentalarda gözlenen ağırlık azalışları 16. ve 20. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.1, Tablo 4.1.)

**Tablo 4.1.** 14-20. günler arası gruplara ait plasenta ağırlıkları (ortalama  $\pm$  SEM, p değerleri, n değerleri)

<b>Plasenta Ağırlıkları (g), Ortalama <math>\pm</math> SEM, p değeri, n değeri</b>		
<b>Gebelik Günleri</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>IUGR Grubu</b>
<b>14</b>	0,1730 $\pm$ 00583 (n=72)	0,1690 $\pm$ 00795 (p=0,674) (n=44)
<b>16</b>	0,302 $\pm$ 0,0142 (n=40)	0,235 $\pm$ 0,0103 (p $\leq$ 0,001)* (n=48)
<b>18</b>	0,335 $\pm$ 0,0218 (n=30)	0,324 $\pm$ 0,0107 (p= 0,637) (n=40)
<b>20</b>	0,534 $\pm$ 0,0118 (n=48)	0,432 $\pm$ 0,0155 (p $\leq$ 0,001)* (n=47)



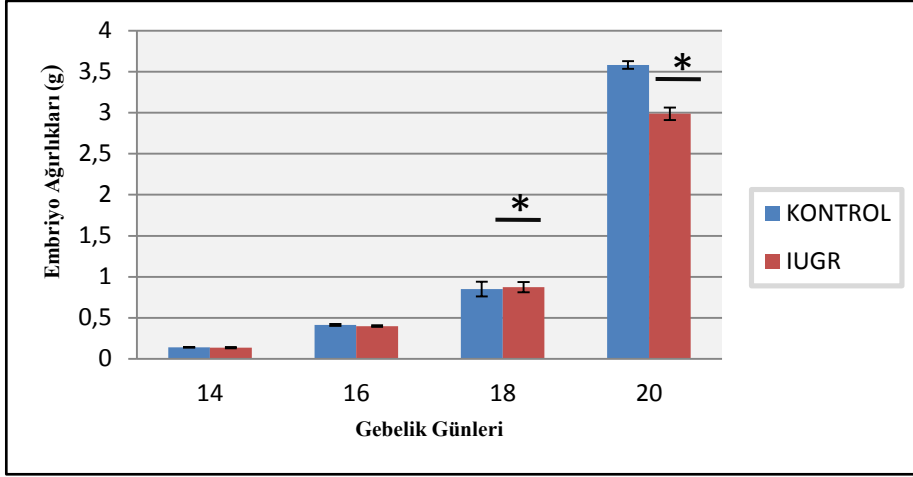
Şekil 4.1. Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait plasenta ağırlıkları (\*p<0,05)

#### 4.2. Embriyo Ağırlıkları

14. günden itibaren embriyoların ağırlıkları değerlendirildiğinde kontrol ve IUGR grupları arasında 14 ve 16. günlerde (sırasıyla p=0,584, p=0,372) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken gebeliğin 20. gününde (p≤0,001) IUGR grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu belirlendi (Şekil 4.2, Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. 14-20. günler arası gruplara ait embriyo ağırlıkları (ortalama ±SEM, p değerleri, n değerleri)

EmbriyoAğırlıkları (g), Ortalama ± SEM, p değeri, n değeri		
Gebelik Günleri	KontrolGrubu	IUGR Grubu
14	0,142 ± 0,00379 (n=72)	0,138 ± 0,0079 (p=0,584) (n=44)
16	0,415 ± 0,0131 (n=40)	0,4 ± 0,0105 (p= 0,372) (n=48)
18	0,852 ± 0,0894 (n=30)	0,874 ± 0,0632 (p≤0,001)* (n=40)
20	3,581 ± 0,0457 (n=48)	2,987 ± 0,0759 (p≤0,001)* (n=47)



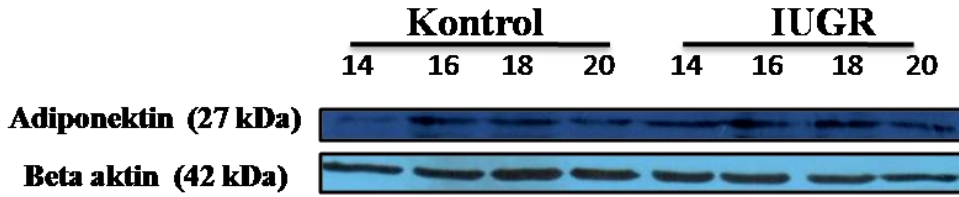
Şekil 4.2. Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait embriyo ağırlıkları (\* p<0,05)

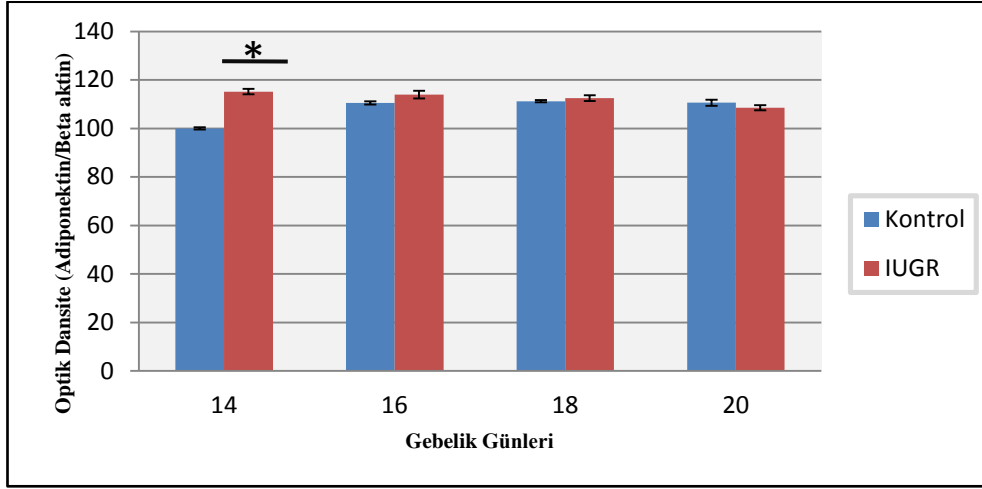
### 4.3. Western Blot Bulguları

#### 4.3.1. Adiponektin Ekspresyonu

IUGR gruplarına ait plasentalarda günler arasında farklı sonuçlar elde edildi. Gebeliğin 20. (p=0,231) gününde Adiponektin/Beta aktin ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla bir düşüş gözlenirken 14. (p≤0,001)\*, 16. (p=0,077) ve 18. (p=0,357) günlerde artış gözlemlendi. 16. gün ve 18. gün gruplar arasında çok belirgin bir fark yoktu (Şekil 4.3.1.). 14. gün kontrol ve IUGR grupları arasında anlamlı bir artış gözlemlendi. Kontrol ve IUGR gruplarına ait Adiponektin/Beta aktin protein miktarları Şekil 4.3.1.'de verilmiştir.

A

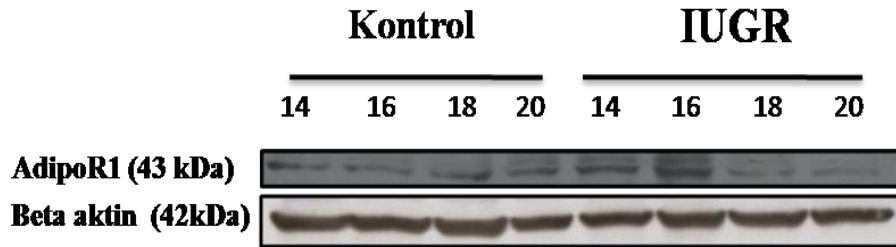


**B**

**Şekil 4.3.1.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait adiponektin protein ekspresyonları. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki adiponektin ve internal kontrol olarak beta-aktin proteinlerinin western blot sonucuna ait bantlar gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 5 tekrardan birini temsil etmektedir. B. Western blot sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=5$ ).

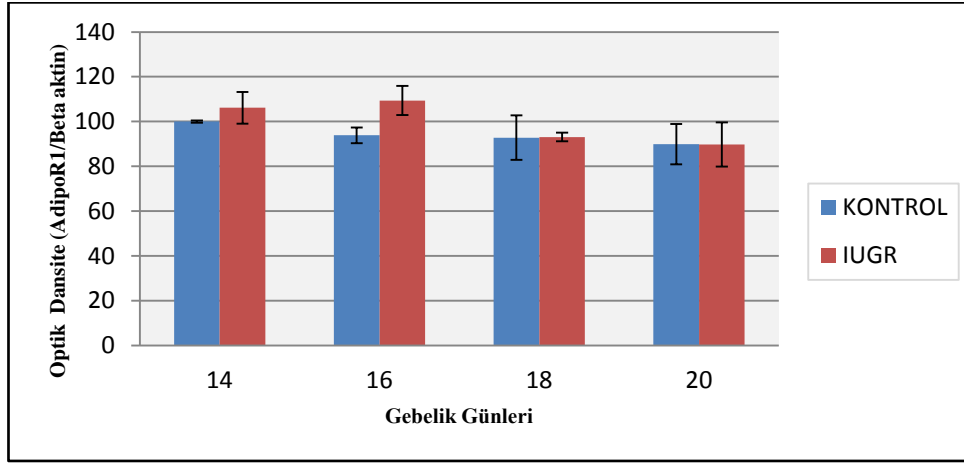
#### 4.3.2. AdipoR1 Ekspresyonu

AdipoR1 proteinin ekspresyonu incelendiğinde gebeliğin tüm günlerinde kontrol grubuna kıyasla IUGR (Şekil 4.3.2.) gruplarında artış olduğu gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. IUGR grubuna ait AdipoR1/Beta aktin ekspresyonu (Şekil 4.3.2.) değerlendirildiğinde en fazla artış 14. ( $p=0,406$ ) ve 16. ( $p=0,067$ ) günlerde gözlemlenmiştir. 18. ( $p=0,977$ ) ve 20. ( $p=0,990$ ) günlerdeki artışlar daha azdır. Kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR1/Beta aktin bant yoğunlukları (Şekil 4.3.2.)’de verilmiştir.

**A**



**B**

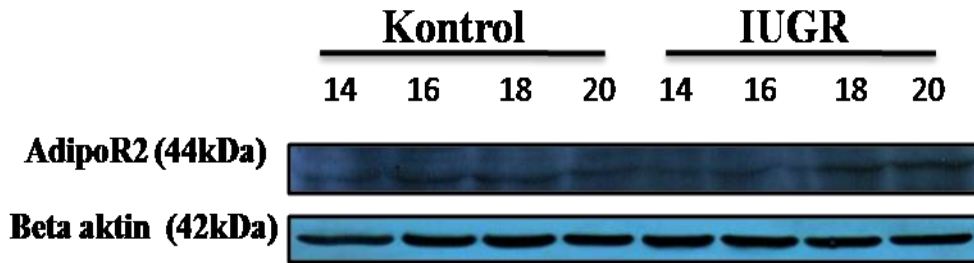


**Şekil 4.3.2.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR1 protein ekspresyonları. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki AdipoR1 ve internal kontrol olarak beta-aktin proteinlerinin western blot sonucuna ait bantlar gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 5 tekrardan birini temsil etmektedir. B. Western blot sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=5$ ).

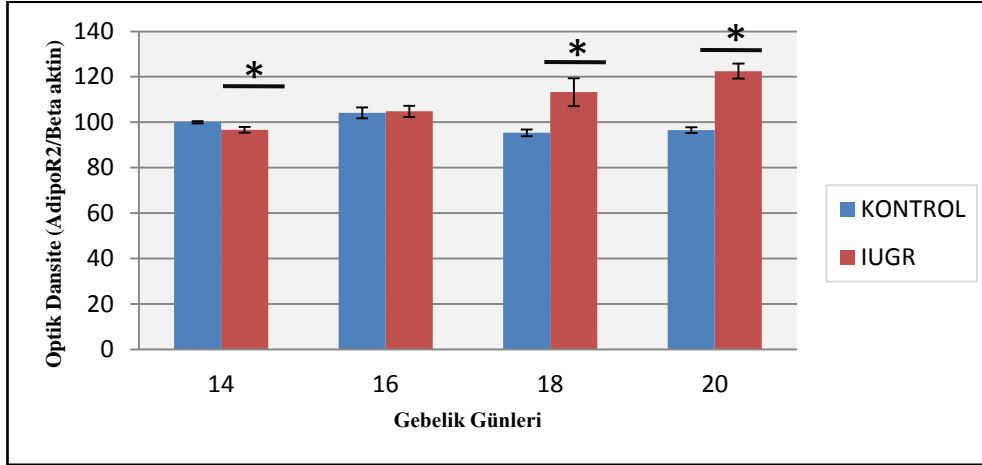
#### 4.3.3. AdipoR2 Ekspresyonu

IUGR gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte AdipoR2 ekspresyonunda artış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3.3.). 18. ve 20. günlerde, 16. güne nazaran daha fazla artış tespit edildi (Şekil 4.3.3.). Kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 ekspresyonu karşılaştırıldığında 16. ( $p=0,849$ ), 18. ( $p=0,023$ )\* ve 20. ( $p \leq 0,001$ )\* günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir artış olduğu belirlendi. Gebeliğin 14. ( $p=0,030$ )\* gününde IUGR grubunda AdipoR2 ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalış tespit edildi (Şekil 4.3.3.).

**A**



**B**

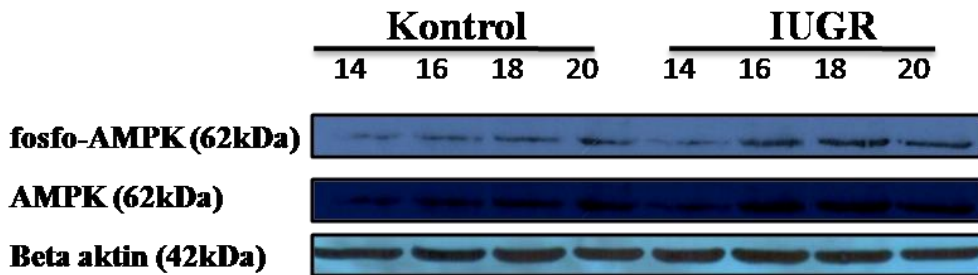


**Şekil 4.3.3.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 protein ekspresyonları. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki AdipoR2 ve internal kontrol olarak beta-aktin proteinlerinin western blot sonucuna ait bantlar gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 5 tekrardan birini temsil etmektedir. B. Western blot sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=5$ ).

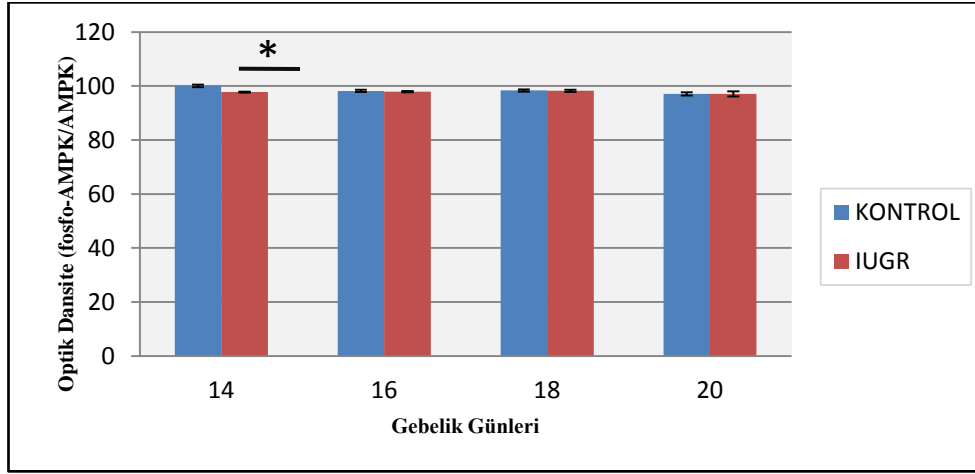
#### 4.3.4. AMPK'ın Fosforilasyonu

Kontrol ve IUGR grupları arasında farklılık olmadığı tespit edildi. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte fosfo-AMPK ve AMPK ekspresyonunda artış olduğu gözlemlendi. 16. ( $p=0,619$ ) ve 18. ( $p=0,748$ ) günlerde 14. ( $p \leq 0,001$ )\* ve 20. ( $p=0,974$ ) günlere göre artış belirlendi (Şekil 4.3.4.). Kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-AMPK/AMPK ekspresyonu karşılaştırıldığında 14, 16, 20. günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu belirlendi. Gebeliğin 14. gününde IUGR grubunda fosfo-AMPK/AMPK ekspresyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**A**



**B**

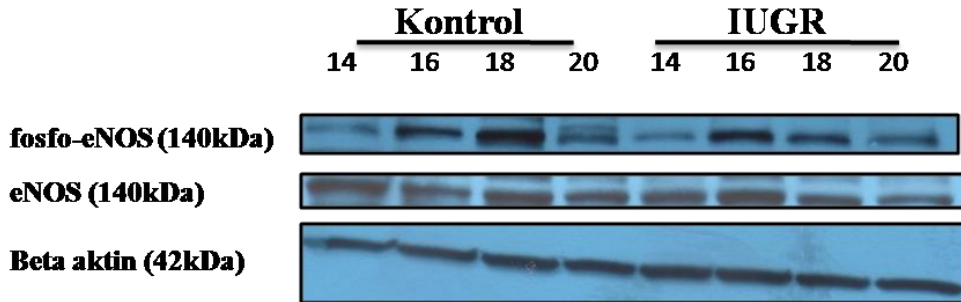


**Şekil 4.3.4.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-AMPK/AMPK protein ekspresyonları. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki fosfo-AMPK/AMPK ve internal kontrol olarak beta-aktin proteinlerinin western blot sonucuna ait bantlar gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 5 tekrardan birini temsil etmektedir. B. Western blot sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=5$ ).

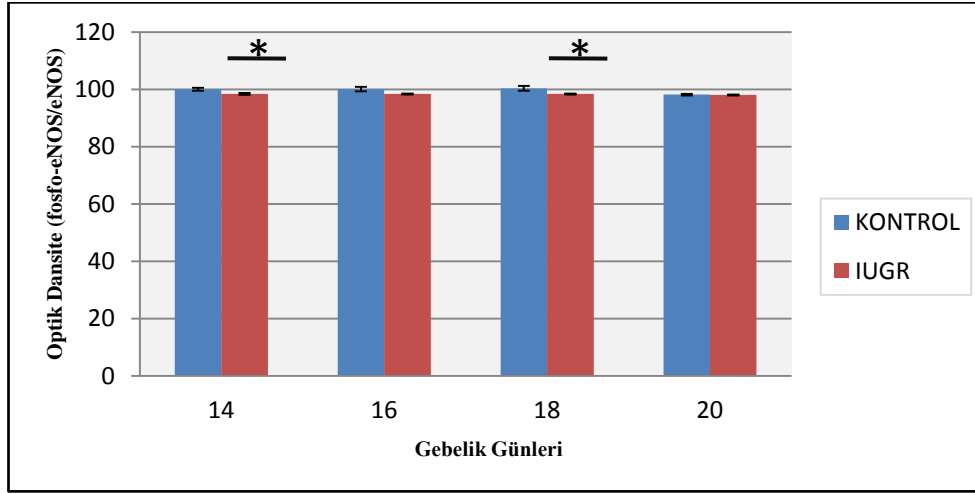
#### 4.3.5. eNOS Fosforilasyonu

Kontrol gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte fosfo-eNOS/eNOS ekspresyonunda çok fazla bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-eNOS/eNOS ekspresyonu karşılaştırıldığında 14. ( $p=0,002$ )\*, 16. ( $p=0,063$ ), 18. ( $p=0,050$ )\* ve 20. ( $p=0,774$ ) günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu tespit edildi. IUGR'da 14. ( $p=0,002$ )\* ve 18. ( $p=0,050$ )\* günlerde azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.3.5.).

**A**



**B**



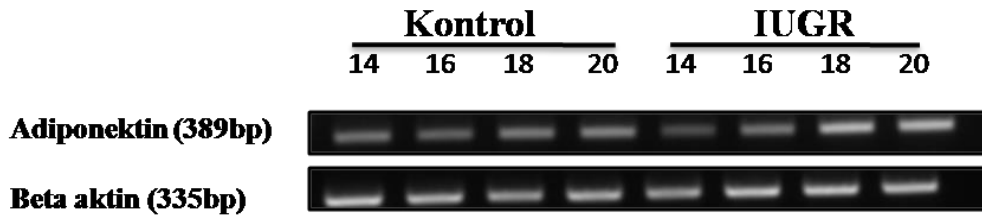
**Şekil 4.3.5.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait fosfo-eNOS/eNOS protein ekspresyonları. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki fosfo-eNOS/eNOS ve internal kontrol olarak beta-aktin proteinlerinin western blot sonucuna ait bantlar gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 5 tekrardan birini temsil etmektedir. B. Western blot sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=5$ ).

#### 4.4. PCR Bulguları

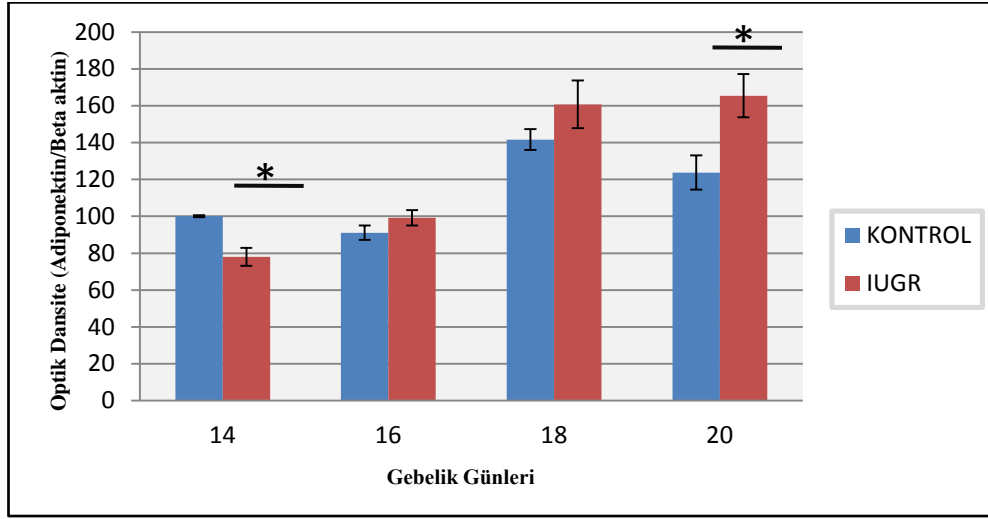
##### 4.4.1. Adiponektin Ekspresyonu

IUGR gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte adiponektin ekspresyonunda bir artış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4.1.). Kontrol ve IUGR gruplarına ait adiponektin ekspresyonu karşılaştırıldığında 16. ( $p=0,190$ ), 18. ( $p=0,212$ ) ve 20. ( $p=0,024$ )\* günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir artış olduğu tespit edildi. Gebeliğin 14. ( $p=0,002$ )\* gününde IUGR grubunda adiponektin ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla azalışı tespit edildi (Şekil 4.4.1.). IUGR grubunda tespit edilen bu farklar 14. ve 20. günlerde istatistiksel olarak anlamlıydı.

**A**



**B**

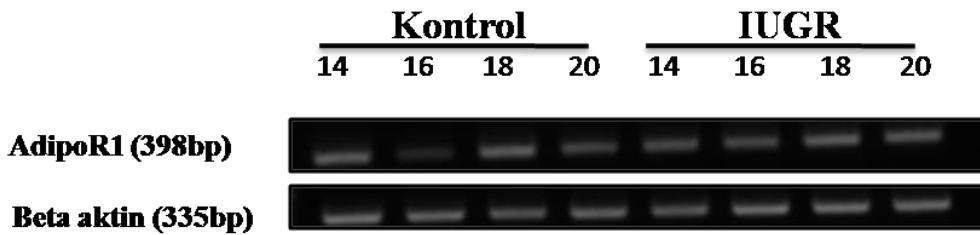


**Şekil 4.4.1.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait adiponektin mRNA düzeyleri. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki adiponektin ve internal kontrol olarak beta-aktin genlerinin RT-PCR analizi sonucunda elde edilen ürünlerin jel elektroforezinde (%1.5 agaroz jel) gözlenen bantları gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 3 tekrardan birini temsil etmektedir. B. RT-PCR sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=3$ ).

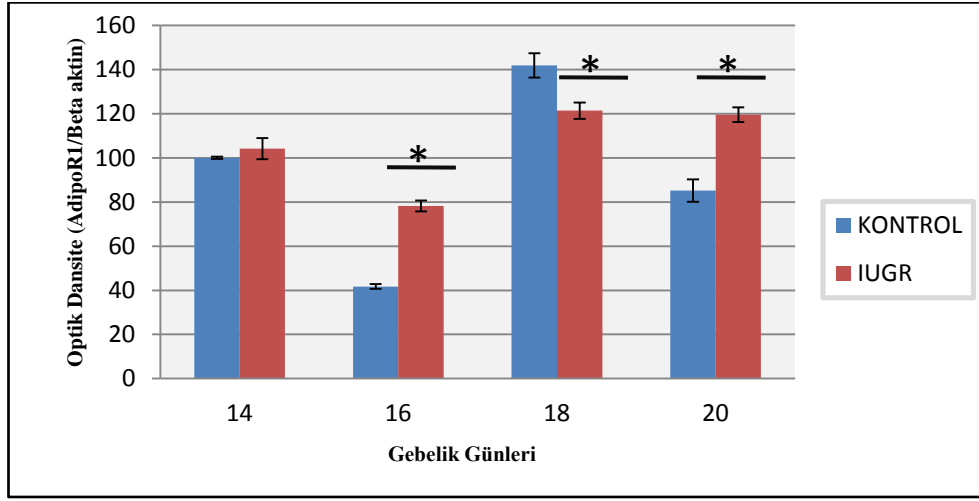
#### 4.4.2. AdipoR1 Ekspresyonu

AdipoR1 proteinin ekspresyonu incelendiğinde gebeliğin tüm günlerinde kontrol grubuna kıyasla IUGR (Şekil 4.4.2.) gruplarında 18. gün hariç artış olduğu gözlemlendi. Bu artış IUGR grubunda 16. ve 20. günlerde istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0,001$ ) iken 14. günde anlamlı değildi (Şekil 4.4.2.).

**A**



**B**

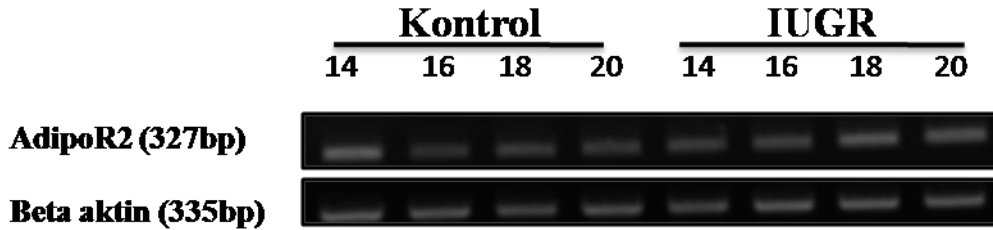


**Şekil 4.4.2.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR1 mRNA düzeyleri. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki AdipoR1 mRNA ve internal kontrol olarak beta-aktin genlerinin RT-PCR analizi sonucunda elde edilen ürünlerin jel elektroforezinde (%1.5 agaroz jel) gözlenen bantları gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 3 tekrardan birini temsil etmektedir. B. RT-PCR sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p<0.05$ ,  $n=3$ ).

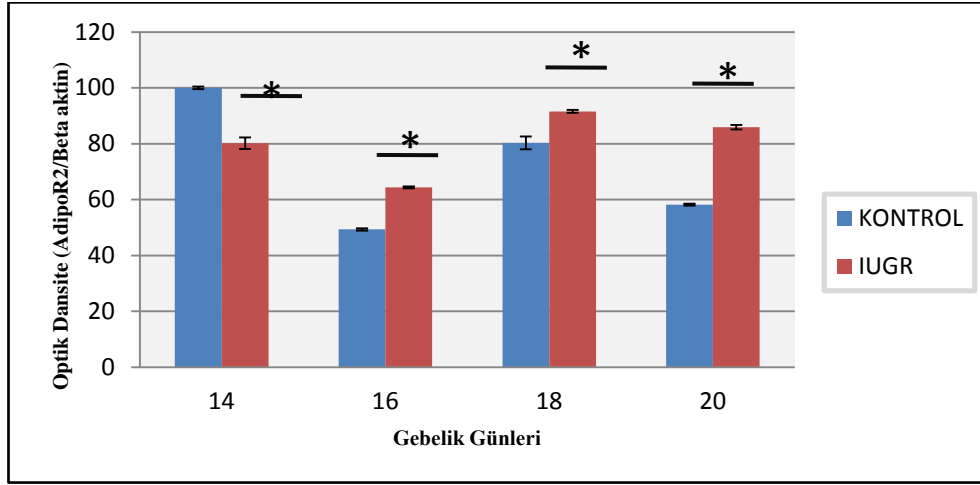
#### 4.4.3. AdipoR2 Ekspresyonu

Kontrol gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte AdipoR2 ekspresyonunda bir azalma olduğu tespit edildi. 18. ve 20. günlerde 16. güne nazaran bir miktar yükselme vardır (Şekil 4.4.3.). Kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 ekspresyonu karşılaştırıldığında 16. ( $p\leq 0,001$ )\*, 18. ( $p=0,001$ )\*, 20. ( $p\leq 0,001$ )\* günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış olduğu belirlendi. Gebeliğin 14 ( $p\leq 0,001$ )\* IUGR grubunda AdipoR2 ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalış tespit edildi (Şekil 4.4.3.).

**A**



**B**



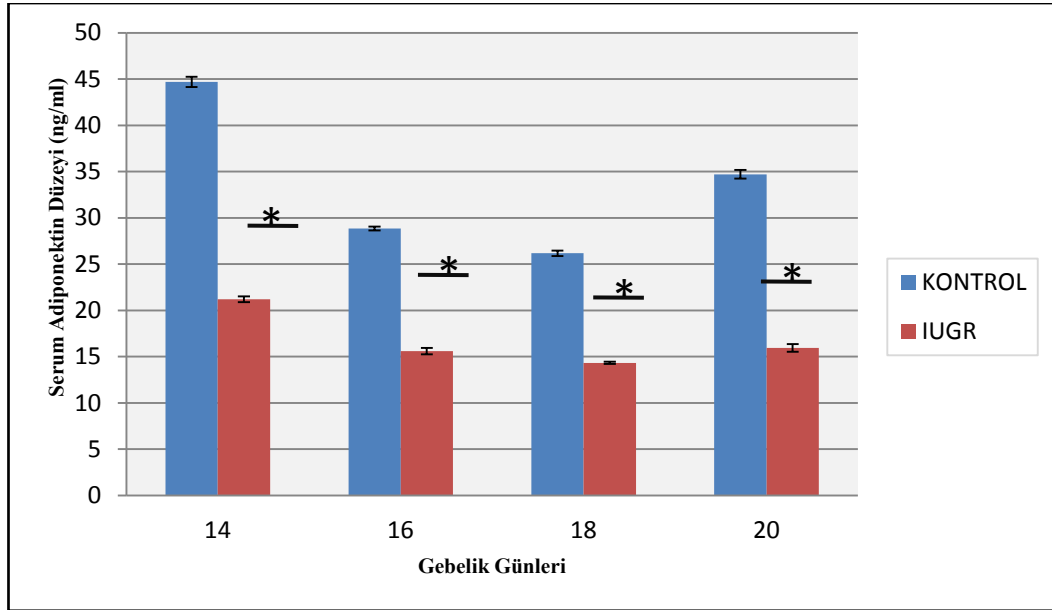
**Şekil 4.4.3.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 mRNA düzeyleri. A. Kontrol ve IUGR gruplarında 14-20. günlerdeki AdipoR2 ve internal kontrol olarak beta-aktin genlerinin RT-PCR analizi sonucunda elde edilen ürünlerin jel elektroforezinde (%1.5 agaroz jel) gözlenen bantları gösterilmektedir. Şekildeki sonuç en az 3 tekrardan birini temsil etmektedir. B. RT-PCR sonuçlarının bantlarına ait yoğunlukların taranması sonucu elde edilen veriler sütun grafik şekline dönüştürüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM. değerleridir. \*, Günlere göre kontrol ve IUGR grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ,  $n=3$ ).

#### **4.5. ELISA Bulguları**

Serum adiponektin düzeylerinde, kontrol ve IUGR gruplarında kendi aralarında çok büyük değişiklik tespit edildi. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte IUGR grupları arasında azalış olduğu gözlemlendi. Her iki grup arasındaki 14. ( $p \leq 0,001$ )\*, 16. ( $p \leq 0,001$ )\*, 18. ( $p \leq 0,001$ )\* ve 20. ( $p \leq 0,001$ )\* günlerde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (Şekil 4.5.). Kontrol ve IUGR gruplarına ait serum Adiponektin düzeylerindeki azalışlar karşılaştırıldığında, IUGR grubundaki 18. gündeki azalış en fazladır.

**Tablo 4.5.** 14-20. günler arası gruplara ait serum Adiponektin miktarları (ortalama  $\pm$  SEM, p değerleri)

Serum Adiponektin Düzeyi, Ortalama $\pm$ SEM, p değeri		
Gebelik Günleri	Kontrol Grubu	IUGR Grubu
14	44,683 $\pm$ 0,555	21,2 $\pm$ 0,304 (p $\leq$ 0,001)*
16	28,85 $\pm$ 0,206	15,6 $\pm$ 0,338 (p $\leq$ 0,001)*
18	26,167 $\pm$ 0,309	14,333 $\pm$ 0,123 (p $\leq$ 0,001)*
20	34,7 $\pm$ 0,465	15,95 $\pm$ 0,407 (p $\leq$ 0,001)*



**Şekil 4.5.** Gebeliğin 14-20. günleri arası kontrol ve IUGR gruplarına ait serum Adiponektin düzeyleri (\*p<0,05).



## TARTIŞMA

İnsan embriyo ve fetüs'ünün uterusdaki gelişimini sağlıklı tamamlayabilmesi için anne ve fetüse ait genetik ve çevresel etkenlerin eksiksiz bir uyum içinde olmaları gerekir. Anne ile fetüs arasındaki ilişkiyi sağlayan, gelişmekte olan fetüsün tüm gereksinimlerini karşılayacak şekilde düzenlenmiş bir yapı olan plasenta, besin maddeleri, oksijen, elektrolitler, büyüme faktörleri gibi insanın oluşumunda gerekli sayısız maddelerin anne ile fetüs arasındaki alışverişini ve yapımını düzenler. Fetüs'ün metabolik artıklarının anne kanına verilerek uzaklaştırılması da yine plasentanın işlevlerindedir. Plasenta bu işlevleri yerine getirerek fetüs'ün sağlığı için anahtar rol oynar [189].

Plasenta, büyüme hormonları ve büyümeyi düzenleyici hormonlar üreterek fetal büyümeyi düzenler. Örneğin; insan plasental laktojen hormonu plasentanın sinsisyotrofoblast hücreleri tarafından salgılanarak fetüste insülin benzeri büyüme faktörü üretimini uyarır ve fetal dokulara besin ulaşımını artırır, böylelikle fetal büyümeyi düzenler [190].

Maternal ve fetal yapılarıdaki gebeliğe bağlı düzenlenmeler trofoblast hücrelerinin endokrin fonksiyonu tarafından organize edilir. Trofoblast hücreleri farklılaştıkça hormonları, sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılama kapasitesi kazanırlar [191, 192].

Pek çok türde olduğu gibi sıçanlarda da fetüs ağırlığı plasenta ağırlığıyla orantılıdır. Maternal yanlış beslenmede ya da plasental kan akışındaki bir anormallikten dolayı plasenta boyutu küçük kalırsa fetüs de küçük kalır. Küçük kalmış ya da fonksiyon bozukluğu gösteren bir plasentanın sonunda küçük fetüsler doğar [3].

Plasentanın işlevlerini bir arada ya da ayrı ayrı olarak etkileyen fetal, maternal, çevresel ya da bilinmeyen etkenler fetal büyümeyi ve yeni doğanın doğum kilosunu etkiler [193]. Aynı zamanda plasentanın yetersiz gelişimi IUGR, preeklampsi ve diğer gebelik patolojilerine sebebiyet verir [7, 27, 194, 195].

IUGR, perinatal morbidite ve nöronal gelişimde aksaklıklar ile yetişkinlerde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili önemli bir klinik problemdir. Bu problemin çözümü için kesin tedaviler geliştirilemediği gibi altında yatan patofizyolojik mekanizmalar da henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir [7]. Fetüse, oksijen ve besin sağlayan maternal mekanizmaların normal olmaması intrauterin büyüme geriliğine neden olabilir [196].

Geçtiğimiz yıllarda pek çok bulgu, IUGR'ın fetüse yetersiz besin sağlanmasına karşı bir adaptasyon olduğu şeklindedir. Bu fetüslerin neredeyse tamamının plazma glukoz miktarları normale göre daha düşüktür [197, 198]. Maternal glukozun az olması fetal hipoglisemi, fetal adaptasyon gibi önemli pek çok sonuç doğurur. Fetal hipoglisemi başlangıçta maternal/fetal glukoz konsantrasyon gradiyentini kolaylaştırır ve böylece plasentadan fetüse glukoz geçişi sağlanır [199]. Ek olarak, hipoglisemi doku glukoz kullanımını sınırlarken aynı zamanda insülin salınımını da sınırlar. Bu, ilk olarak fetal glukoz üretiminin gerçekleşmesine yol açsa da sonraları hipoglisemi ile birleşerek artan protein yıkımına ve azalan protein yapımına sebep olur [200]. Fetal hipoglisemi maternal glukoz kaynağındaki bir düşüşe karşılık sağlanan besin miktarını artırmak ve fetal besin ihtiyacını azaltmak için çalışır. Bu koşullarda oluşan IUGR fetal hayatı idame ettirmek için başarılı bir adaptasyon olarak görülür [190].

İntrauterin dönemde fetüsün beslenmesini engelleyen bir durum karşısında, belirlenmiş genetik faktörler devreye girerek yaşamsal organların korunmasını sağlamak üzere periferik glukoz alımını önlemekte, glukozu yaşamsal organlara yönlendirmektedir. Ancak fetal büyümenin kritik dönemlerinde gerçekleşen bu yeniden programlanma kalıcı hale gelmekte, çevresel faktörlerin besin açısından aşırı zenginleşmesiyle de koruyucu olan bu mekanizma tersine işleyerek erişkin dönemde insülin direncine yol açmaktadır [201, 202].

Hem maternal hem de umbilikal ölçümler göstermiştir ki, IUGR görülen gebeliklerde, plasental değişim bariyerinin her iki yanındaki kan akımı azalmıştır. IUGR olan fetüslerde belirli amino asitlerde azalma olduğu gözlenmiştir. Amino asitler, glukoz ile birlikte fetal insülin salınımı için primer uyarandır. IUGR'da aynı zamanda serbest yağ asitlerinin transportu da azalmıştır [7, 203].

Hayvan modellerinde genetik etkenler kontrol edilebildiği için, gebelik esnasında, erken postnatal hayatta ya da ileriki evrelerde, çevresel etmenleri deneysel olarak çalışmak mümkündür. En sık kullanılan IUGR modelleri, kalori ve protein kısıtlaması, uteroplasental yetersizliğin indüklenmesi ve fetüsün aşırı maternal glukokortikoide maruz bırakılmasıdır [196].

Gebeliğin ortalarından sonlarına doğru fetüsün artan glukokortikoid seviyelerine maruz kalmasının IUGR'a yol açacağına dair veriler giderek artmaktadır [204, 205].

Gebeliklerinin ilerleyen dönemlerinde koyunlara Betametazon uygulanması IUGR'a neden olmuştur [206, 207]. Benzer şekilde gebeliğin ikinci yarısında sığanlara maternal deksametazon uygulaması fetal ağırlıkta % 23 azalma, plasental ağırlıkta % 51 azalma ile sonuçlanmıştır [3].

Bu çalışmada, gebeliğin 10. gününden 20. gününe kadar subkutan olarak uygulanan deksametazonun sığanlarda intrauterin büyüme geriliği oluşturduğunu gözlemledik. IUGR oluşan hayvanlarda plasenta ve embriyo ağırlıklarının kontrole

göre daha az olduğu tespit edildi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, 20. günde IUGR grubunun embriyo ağırlıkları kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Diğer taraftan IUGR gruplarına ait plasenta ağırlıklarında 16. ve 20. günlerde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Bu bulgularımız, aşırı maternal glukokortikoide maruz kalma sonucu fetal ve plasental ağırlıklarda azalma olduğunu belirten çalışmalarla uyumluluk göstermektedir [3, 4, 208-212]. Gebelik döneminde plasenta, embriyo ve fetüsün gelişmesinde, özellikle hücresele proliferasyon, hücresele maturasyon, diferansiyasyon, glukoz transportu ve glikojen sentez olaylarında hücre içi sinyal iletim molekülleri olan protein kinaz B (PKB, Akt) ve Ekstraselüler sinyal regüle edici enzim 1/2 (ERK1/2) proteinlerinin oldukça önemli olduğu ileri sürülmektedir [28].

Günümüzde sıçan IUGR modellerinde adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin plasenta dokularındaki ekspresyonları hala bilinmemektedir. Normal ve büyüme geriliği oluşturulmuş sıçan plasentalarında ve embriyolarında adiponektinin etkisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Bu sıçanların plasentalarında adiponektinin ve adiponektin reseptörleri aracılığı ile hücre içi sinyal iletim yollarından AMPK ve eNOS yollarının aktif olduğu ve bu proteinlerin aktivasyonu yada inaktivasyonu sonucunda plasental ve fetal gelişimde farklı roller üstlendikleri ileri sürülmektedir. Bu yüzden de bu çalışmada adiponektin ile plasental gelişim ilişkisi araştırıldı.

Adiponektinin insan plasentası tarafından üretildiği ve sekresyonun gerçekleştirildiği bilinmektedir [213, 214]. Ayrıca adiponektin proteini, bazı çalışmalarda insüline duyarlı hormon olarak tanımlanmış ve birçok hücrede anti inflamatuvar, anti-anjiyogenik, anti-aterosklerotik ve antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmiştir [215-217]. Adiponektinin, reseptörleri olan AdipoR1 ve AdipoR2'ye bağlanması sonucu AMPK, Fosfatidilinositol-3-Kinaz (PI3K), P38/P42/P44 (mitojen aktivasyon protein kinaz) ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağının aktive olduğu birkaç çalışmada da gösterilmiştir [143, 148, 149]. Bizim çalışmamızda da adiponektin ve adiponektin reseptör2'nin, IUGR olan sıçan plasentalarında artmış olduğu tespit edilmiştir.

Western blot çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre adiponektin ekspresyonunda IUGR gruplarına ait plasentalarda 14, 16, 18 ve 20. günler arasında belirgin farklar vardı. Gebeliğin 14, 16 ve 18. günlerinde artış gözlenirken, 20. gününde adiponektin ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla bir düşüş gözlemlendi. Kontrol ve IUGR gruplarında 14. günler arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Kim ve arkadaşlarının fare embriyosunda yaptıkları çalışmada implantasyondan önce adiponektin ekspresyonunun az, AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonunun fazla olduğu bulunmuştur. Fakat adiponektin ekspresyonunun subkutan adipoz dokuda yüksek olduğu görülmüştür [218]. Bagley ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise dokosaheksanik asit (DHA) uygulanan dişi sıçanlarda, IUGR'ın adipoz dokuyu normalize ettiği bulunmuş ve adiponektin, AdipoR1, AdipoR2 ekspresyonlarının arttığı görülmüştür. [208]. Bu sonuçlara göre deksametazon ve dokosaheksanik asit'in aynı etki yaptığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda da IUGR olan dişi sıçanların plasentalarında adiponektin protein miktarının artışı tespit edildi.

Adiponektin miktarının artması ile IUGR olan sıçanlar üzerinde insülin duyarlılığının gelişeceği düşünülmektedir.

AdipoR1 ekspresyonu incelendiğinde ise gebeliğin 14 ve 16. günlerinde kontrol gruplarına kıyasla IUGR grubu plasentalarında artış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. AdipoR2 ekspresyonunda da IUGR grupları plasentalarında 16, 18 ve 20. günlerde yükselme olmuştur. Sadece IUGR grubunun 18 ve 20. günlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Gebeliğin 14. gününde kontrol ve IUGR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalış bulunmuştur. Bir çalışmada; DHA-IUGR sıçan subkutan adipoz dokusunda AdipoR1 protein miktarını artmış bulmuşlardır. Bu yüzden subkutan ve visceral adipoz dokunun insülin direncinin oluşmasında farklı roller aldığı düşünülebilir. AdipoR1 ve ya AdipoR2'nin artışı adipoz hücrelerindeki adiponektinin bağlanma kabiliyetini arttırdığı düşünülmektedir [208]. Tam tersi olarak obezitede, AdipoR1 ve AdipoR2'nin azaldığı tespit edilmiş ve insülin duyarlılığında azaldığı belirlenmiştir. Bu yüzden AdipoR1 ve AdipoR2'nin glukoz metabolizmasında ve insülin duyarlılığının regülasyonunda çok önemli rollere sahip olduğu söylenebilir [219]. İnsülin reseptörü (IR) ile yapılan bir çalışmada, IR miktarının IUGR ve kontrol gruplarında benzer olduğu saptanmış, fakat fosfo-IR ve IR1 miktarının IUGR gruplarında artmış olduğu bulunmuştur [220]. Adiponektinin artması ile AdipoR1'e bağlanmasının kuvvetlendiği ve IR1 miktarının da doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Adiponektin insülin duyarlılığı olan bir hormondur.

Adiponektin sinyalizasyonunu çalışmak için AMPK fosforilasyonunu incelediğimizde, gebeliğin tüm günlerinde kontrol grubuna kıyasla IUGR gruplarında artış olduğunu gözlemledik. Kontrol ve IUGR gruplarında AMPK fosforilasyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Gebeliğin 14. gününde kontrol grubu ile kıyaslandığında IUGR grubunda AMPK fosforilasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Sığır hepatositlerinde yapılan bir çalışmada yüksek doz adiponektin uygulandığında AdipoR1 ve AdipoR2'nin protein ve mRNA miktarlarının arttığı, AMPK fosforilasyonunda protein miktarının yükseldiği gösterilmiştir. Bu da adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2'ye bağlanarak trigliserid miktarını azaltması ve AMPK'nın fosforlanması ile ilişkilendirilebilir [221]. Ding ve arkadaşlarının çalışmasında AMPK fosforilasyonun globular adiponektin (gAd)'de azda olsa yükseldiğini bulmuşlardır. Tam uzunluktaki adiponektin (full-length adiponectin, fAd)'deki sekresyonun, AMPK fosforlanması ile artmış olabileceği düşünülmüştür [222]. Başka bir çalışmada fosfo-AMPK/AMPK protein miktarının kontrol grubuna göre IUGR grubunda artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hipotalamik AMPK'nın etkisi araştırılmıştır ve bu durumun oreksijenik (iştahı arttırıcı) etki ile uyumlu olduğu söylenebilir [223]. Oak ve arkadaşlarının çalışmasında AMPK ve fosfo-AMPK miktarları western blot yöntemiyle belirlenmiş ve IUGR grubunda arttığı görülmüştür [224]. Bu artışın glukoz taşıyıcı protein 4 (Glut4) translokasyonu ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Normalde de AMPK artışı ile Glut4'ün doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir [160]. Çalışmamızda kullandığımız deksametazon gibi Egawa ve arkadaşlarının çalışmasındaki forskolinin de AMPK aktivasyonunu indüklediği bulunmuştur [225].

Adiponektin sinyalizasyonunu çalışmak için eNOS fosforilasyonunu incelediğimizde, kontrol ve IUGR gruplarında eNOS fosforilasyonunda çok fazla bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Gebeliğin 14 ve 18. günlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında IUGR grubunda eNOS fosforilasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. Krause ve arkadaşlarının plasentada yapmış oldukları çalışmada western blot bulgularına göre eNOS protein miktarı IUGR grubunda arttığı, fosfo-eNOS/eNOS protein miktarının azaldığı görülmüştür. Bu artış ve azalışın arjinaz aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [226]. Bizim çalışmamızda da IUGR grubunun belirli günlerinde fosfo-eNOS/eNOS protein miktarında azalma tespit edilmiştir. Barbara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada IUGR plasentalarında eNOS ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonucu AMPK'nın miktarında artma ile ilişkilendirmişlerdir [227]. Koyun plasentasında yapılan bir çalışmada, eNOS protein ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir [228]. Myatt ve arkadaşları ise eNOS'un IUGR'lı bireylerde arttığını göstermişlerdir [229]. eNOS fosforilasyonu ile ilgili birçok farklı yapılmış çalışma vardır.

Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi günlere göre kıyaslandığında kontrol ve IUGR grupları arasında azalış göstermektedir. Jing Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum adiponektin ve resistin düzeyi IUGR'lı grupta yüksek çıkmıştır. Bunu da yenidoğanların ağırlıklarıyla negatif bir korelasyon olduğuna bağlamışlardır [230]. IUGR ve IUGR-DHA dışı sıçanlarda uygulanan bir çalışmada, serum adiponektin düzeyi IUGR'lı gruptaki dişilerde daha düşük bulunmuştur [208]. Yine başka bir çalışmada gebelik yaşına göre küçük (SGA) çocuklarda serum adiponektin düzeyinin yüksek çıkmasını, çocukların yaşları ile ters korelasyon olduğu ilişkisine bağlamışlardır [231]. Antonini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGA'lı çocuklarda adiponektin düzeyi düşüktür [232]. Serum adiponektin miktarı hakkında birbiriyle çelişen çalışmalar vardır. Başka bir çalışmada da maternal adiponektin plazma konsantrasyonunun IUGR'da azaldığı gösterilmiştir [233]. Deksamatazon uygulanan sıçanlarda fetal kapiller damar yoğunluğunun azaldığı ve bunun maternal kan yoğunluğunun artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [234]. Başka bir çalışmada da leptin ve adiponektin konsantrasyonlarının preeklampsi ve IUGR grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Bu artışın preeklampside oksidatif stresin ve inflamasyonun rollerini desteklediğini ileri sürmüşlerdir [235]. Fakat hala IUGR'da ile leptin ve adiponektin konsantrasyonları ile ilgili çalışmalar sabit veriler vermemektedir.

RT-PCR bulgularımızda; IUGR gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte adiponektin mRNA miktarında bir artış olduğu gözlemlendi. 18 ve 20. günlerde en fazla artış tespit edildi. Gebeliğin 14. gününde IUGR grubunda, adiponektin mRNA miktarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma tespit edildi. IUGR grubunda tespit edilen bu farklar 14. ve 20. günlerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan bir çalışmada da deksamatazon uygulanan sıçanlarda adiponektin mRNA miktarı beyaz adipoz dokuda kontrol gruplarına göre yüksek çıkmıştır. IUGR sıçanlarda maternal leptin düzeyi artmış gözükmemektedir. Ayrıca glukoz 6 fosfataz (G6Pase) ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PEPCK) protein ve gen düzeyleri kontrol grubuna göre IUGR sıçanlarda artmıştır. Karaciğerde adiponektinin AMPK'yı aktive ederek G6Pase ve PEPCK'yi inhibe ettiği bilinir [236]. DHA-IUGR ile yapılan çalışmada da

subkutan adipoz dokuda adiponektin mRNA miktarının yüksek çıktığı gösterilmiştir [208].

AdipoR1 mRNA miktarı incelendiğinde; gebeliğin tüm günlerinde kontrol grubuna kıyasla IUGR gruplarında 18. gün hariç artış olduğu gözlemlendi. Bu artış IUGR grubunda 16 ve 20. günlerde istatistiksel olarak anlamlı iken 14. günde anlamlı değildi. Jouko'nun yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamızla paralel veriler bulmuşlardır. Preeklampsisi olan annelerin plasentalarında AdipoR1 mRNA miktarını kontrol gruptaki plasentalardan yüksek bulmuşlardır ve apoptozis oranının preeklampitik grupta yüksek olduğunu göstermişlerdir. Böylece plasental apoptozisin adiponektin ve AdipoR1 tarafından indüklendiğini ileri sürmüşlerdir. Plasental adipositokinlerin ve reseptörlerin plasental anjiyogenezde önemli rol aldığı düşünülmektedir [237]. Bagley ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada IUGR'lı gruba göre IUGR-DHA grubundaki dişi sıçanlarda AdipoR1 mRNA'nın arttığı gösterilmiştir [208]. Çalışmamızda, kontrol gruplarında gebeliğin ilerlemesiyle birlikte AdipoR2 ekspresyonunda bir azalma olduğu tespit edildi. 18 ve 20. günlerde 16. güne nazaran bir miktar yükselme olmuştur. Kontrol ve IUGR gruplarına ait AdipoR2 ekspresyonu karşılaştırıldığında 16, 18 ve 20. günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış olduğu belirlendi. Gebeliğin 14. gününde IUGR grubunda AdipoR2 ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Bagley'in yaptıkları çalışmada erkek IUGR sıçanlarda kahverengi adipoz dokuda AdipoR2 mRNA miktarının arttığı gözlemlenmiştir. Dişi sıçanlarda AdipoR2 mRNA miktarı değişim görülmezken DHA-IUGR dişi sıçanlarda kahverengi adipoz dokuda arttığı bulunmuştur [208]. Böylece IUGR'ın erkek sıçanlar üzerinde beyaz adipoz dokuda daha etkili olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; IUGR, perinatal mortalite ve morbidite riski açısından önemli bir obstetrik problemdir. IUGR'lı fetüste intrauterin ölüm, nörolojik bozukluklar, konjenital malformasyonlar, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, trombositopeni ve enfeksiyon riski fazladır. Günümüzde, doğum dışında, IUGR'nin progresif sürecini durduracak veya geri döndürecek etkin bir tedavi yoktur. IUGR, gebelik sürecinde hayati organların korunması amacıyla oluşan dolaşımın yeniden düzenlenmesiyle ve bir süre sonra da hipoperfüzyona bağlı olarak fetal organ hasarıyla sonuçlanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar incelediğinde sıçan plasentasında adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin ekspresyonlarına dair bilgilerin oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalar PPAR yolu üzerinde ve diyabetik sıçan modellerinde yoğunlaşmaktadır. Sıçanlarda, IUGR gelişim sürecinde adiponektin ve adiponektin reseptörleri proteinlerinin rollerini gösteren çalışmalar mevcut değildir. Bunun yanı sıra IUGR sıçan plasentalarında bu proteinlerinin aktivasyonuna dair veriler oldukça azdır. Dolayısıyla bizim çalışmamız, sıçan plasentasında adiponektin ve adiponektin reseptörleri proteinlerinin normal gelişim sürecindeki miktarları ve aynı zamanda aşırı maternal deksametazona maruziyette bu proteinlerde meydana gelen değişimleri göstermesi açısından önemlidir. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, aşırı maternal deksametazona maruz kalma, sıçan plasentasında adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin ekspresyonlarında artışa neden olmuştur. Bu sonuçlar göz önüne alındığında IUGR grubu plasentalarda görülen ağırlık azalmalarının, adiponektin ve adiponektin reseptörleri aracılığı ile AMPK ve eNOS yolları ile ilişkili olduğu

söylenbilir. Çalışmamızın, IUGR gibi gebelik patalojilerinin önlenmesi amacıyla adiponektinin plasental gelişim üzerindeki etki mekanizması ile ilişkili olarak yapılacak olan daha ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada gebeliğin 14, 16, 18 ve 20. günlerindeki kontrol ve IUGR sıçan plasentalarında Adiponektin, AdipoR1, AdipoR2, AMPK, eNOS'un protein miktarları Western Blot tekniği ile Adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 mRNA düzeyleri RT-PCR tekniği ile ve Adiponektin serum düzeyleri ise ELISA yöntemi ile belirlendi ve aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. IUGR grubunda plasenta ağırlıklarının kontrol grubundan daha düşük olduğu,
2. Embriyo ağırlıklarının 20. günde kontrol grubundan daha düşük olduğu,
3. Western blot sonuçlarına göre;
  - Adiponektin ekspresyonunda 14. günde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla artış olduğu,
  - AdipoR1 ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmediği,
  - AdipoR2 ekspresyonunda 18 ve 20. günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla artış olduğu,
  - AMPK fosforilasyonunda 14. günde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu,
  - eNOS fosforilasyonunda 14 ve 18. günlerde IUGR grubu plasentalarda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu,
4. RT-PCR sonuçlarına göre; kontrol grubuna kıyasla IUGR grubunda adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 mRNA düzeylerinde artış olduğu
5. Maternal serum adiponektin düzeylerinde ise, IUGR grubunda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu sonuçlarına varıldı.



## KAYNAKLAR

1. Desoye, G.S., E., The Human Placenta in Diabetic Pregnancy. *Diabetes Reviews*, 1996.4(1): p. 70-89.
2. Genbacev, O., M.T. McMaster, and S.J. Fisher, A repertoire of cell cycle regulators whose expression is coordinated with human cytotrophoblast differentiation. *Am J Pathol*, 2000. 157(4): p. 1337-51.
3. Ain, R., L.N. Canham, and M.J. Soares, Dexamethasone-induced intrauterine growth restriction impacts the placental prolactin family, insulin-like growth factor-II and the Akt signaling pathway. *J Endocrinol*, 2005. 185(2): p. 253-63.
4. Waddell, B.J., et al., Apoptosis in rat placenta is zone-dependent and stimulated by glucocorticoids. *Biol Reprod*, 2000. 63(6): p. 1913-7.
5. Watson, E.D. and J.C. Cross, Development of structures and transport functions in the mouse placenta. *Physiology (Bethesda)*, 2005. 20: p. 180-93.
6. Forbes, K. and M. Westwood, The IGF axis and placental function. a mini review. *Horm Res*, 2008. 69(3): p. 129-37.
7. Jansson, T. and T.L. Powell, IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta*, 2006. 27: p. S91-7.
8. Michael, A.E. and A.T. Papageorghiou, Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Hum Reprod Update*, 2008. 14(5): p. 497-517.
9. R, D., İnsan gelişimi ve implantasyon biyolojisi Türkiye, Ankara: Palme Yayıncılık; . 1995.
10. Moore KM, P.T., Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi.6. İngilizce Baskıdan Çeviri .İstanbul Nobel TIP Kitabevi. s:47-59, 129-164, 230-233, 2002.
11. TW., S., Langman Medikal Embriyoloji 9.ingilizce baskıdan çeviri Ankara Palme Yayıncılık 2005.
12. Red-Horse, K., et al., Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*, 2004. 114(6): p. 744-54.
13. Lunghi, L., et al., Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*, 2007. 5: p. 6.
14. Enders, A.C., Trophoblast-uterine interactions in the first days of implantation: models for the study of implantation events in the human. *Semin Reprod Med*, 2000. 18(3): p. 255-63.
15. Tabibzadeh, S. and A. Babaknia, The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod*, 1995. 10(6): p. 1579-602.

16. Sharkey, A.M. and S.K. Smith, The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003. 17(2): p. 289-307.
17. Norwitz, E.R., D.J. Schust, and S.J. Fisher, Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*, 2001. 345(19): p. 1400-8.
18. Strowitzki, T., et al., The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(5): p. 617-30.
19. Hess, A.P., et al., Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biol Reprod*, 2007. 76(1): p. 102-17.
20. Kurt Benirschke, P.K., Rebecca N. Baergen, *Pathology of The Human placenta*. Fifth Edition ed. New York: Springer. 2006.
21. Baergen, R.N., *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer. 2005.
22. Tarrade, A., et al., Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab Invest*, 2001. 81(9): p. 1199-211.
23. Chan, S., et al., Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*, 2002. 138(2): p. 109-16.
24. Anin, S.A., G. Vince, and S. Quenby, Trophoblast invasion. *Hum Fertil (Camb)*, 2004. 7(3): p. 169-74.
25. Spencer, T.E., et al., Progesterone and placental hormone actions on the uterus: Insights from domestic animals. *Biol Reprod*, 2004. 71(1): p. 2-10.
26. Desoye, G. and E. Shafir, *Placental Metabolism and Its Regulation in Health and Diabetes*. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994. 15(6): p. 505-682.
27. Romo, A., R. Carceller, and J. Tobajas, Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2009. 6(3): p. 332-6.
28. Ozmen, A., et al., The expression of Akt and ERK1/2 proteins decreased in dexamethasone-induced intrauterine growth restricted rat placental development. *J Mol Histol*, 2011. 42(3): p. 237-49.
29. Rossant, J. and J.C. Cross, Placental development: lessons from mouse mutants. *Nat Rev Genet*, 2001. 2(7): p. 538-48.
30. Wooding, F.B., et al., Membrane dynamics during migration of placental cells through trophoctodermal tight junctions in sheep and goats. *Cell Tissue Res*, 1994. 276(2): p. 387-97.
31. Cross, J.C., et al., Genes, development and evolution of the placenta. *Placenta*, 2003. 24(2-3): p. 123-130.
32. Ader, R. and L.J. Grotta, Rhythmicity in the maternal behaviour of *Rattus norvegicus*. *Anim Behav*, 1970. 18(1): p. 144-50.
33. Grotta, L.J. and R. Ader, Effects of litter size on emotionality, adrenocortical reactivity, and susceptibility to gastric erosions in the rat. *Psychol Rep*, 1969. 24(2): p. 547-9.
34. Enders, A.C., S. Schlafke, and A.O. Welsh, Trophoblastic and uterine luminal epithelial surfaces at the time of blastocyst adhesion in the rat. *Am J Anat*, 1980. 159(1): p. 59-72.
35. Hebel RS, S.M., *Anatomy and Embryology of The Laboratory Ra*. BioMed Verlag ; 1986.p. 231-252.

36. Pijnenborg, R. and L. Vercruyssen, Mathias Duval on placental development in mice and rats. *Placenta*, 2006. 27(2-3): p. 109-18.
37. Jollie, W.P. and S.S. Craig, The fine structure of placental junctional zone cells during prolonged pregnancy in rats. *Acta Anat (Basel)*, 1979. 105(4): p. 386-400.
38. Ma, G.T., et al., Nodal regulates trophoblast differentiation and placental development. *Dev Biol*, 2001. 236(1): p. 124-35.
39. Davies, J. and S.R. Glasser, Histological and fine structural observations on the placenta of the rat. *Acta Anat (Basel)*, 1968. 69(4): p. 542-608.
40. Padykula, H.A. and D. Richardson, A correlated histochemical and biochemical study of glycogen storage in the rat placenta. *Am J Anat*, 1963. 112: p. 215-41.
41. Blandau, R.J., Embryo-endometrial interrelationship in the rat and guinea pig. *Anat Rec*, 1949. 104(3): p. 331-59.
42. Hikim, A.P., et al., Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology*, 1995. 136(6): p. 2770-5.
43. B., E., Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde apoptozis. *Akciğer Arşivi* 4:165-74, 2003.
44. Jollie, W.P., Fine Structural Changes in the Junctional Zone of the Rat Placenta with Increasing Gestational Age. *J Ultrastruct Res*, 1965. 12: p. 420-38.
45. Achen, M.G., et al., Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor are co-expressed during early embryonic development. *Growth Factors*, 1997. 15(1): p. 69-80.
46. Teesalu, T., et al., Expression of matrix metalloproteinases during murine chorioallantoic placenta maturation. *Dev Dyn*, 1999. 214(3): p. 248-58.
47. Coan, P.M., et al., Origin and characteristics of glycogen cells in the developing murine placenta. *Dev Dyn*, 2006. 235(12): p. 3280-94.
48. Georgiades, P., et al., Roles for genomic imprinting and the zygotic genome in placental development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(8): p. 4522-7.
49. Simmons, D.G., A.L. Fortier, and J.C. Cross, Diverse subtypes and developmental origins of trophoblast giant cells in the mouse placenta. *Dev Biol*, 2007. 304(2): p. 567-78.
50. Cross, J.C., Z. Werb, and S.J. Fisher, Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science*, 1994. 266(5190): p. 1508-18.
51. Linzer, D.I. and S.J. Fisher, The placenta and the prolactin family of hormones: regulation of the physiology of pregnancy. *Mol Endocrinol*, 1999. 13(6): p. 837-40.
52. Georgiades, P., A.C. Ferguson-Smith, and G.J. Burton, Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placentae. *Placenta*, 2002. 23(1): p. 3-19.
53. AM., C., Placental Circulation. In *Comparative Placentation*. Academic Press: London, 2000. p.108-60.
54. D., S., Anatomy of the Placental Barrier. In *Comparative Placentation*. Academic Press: London, 2000. p.25-57.

55. Redline, R.W., et al., Differential expression of insulin-like growth factor-II in specific regions of the late (post day 9.5) murine placenta. *Mol Reprod Dev*, 1993. 36(2): p. 121-9.
56. Cross, J.C., Genetic insights into trophoblast differentiation and placental morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2000. 11(2): p. 105-13.
57. Al-Lamki, R.S., J.N. Skepper, and G.J. Burton, Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Reprod*, 1999. 14(2): p. 496-504.
58. Nakayama, H., I.C. Scott, and J.C. Cross, The transition to endoreduplication in trophoblast giant cells is regulated by the mSNA zinc finger transcription factor. *Dev Biol*, 1998. 199(1): p. 150-63.
59. Wooding FBP, Placentation. Fourth Edition ed. In *Marshall's Physiology Reproductin*. New York: Chapman and Hall, 1994. p.25-30.
60. Fisher, S.J. and C.H. Damsky, Human cytotrophoblast invasion. *Semin Cell Biol*, 1993. 4(3): p. 183-8.
61. Aktas, B., et al., Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2011. 60(4): p. 544-9.
62. Mandruzzato, G., et al., Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*, 2008. 36(4): p. 277-81.
63. McCormick, M.C., The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, 1985. 312(2): p. 82-90.
64. Bahado-Singh, R.O., et al., Ultrasonographically adjusted midtrimester risk of trisomy 21 and significant chromosomal defects in advanced maternal age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 175(6): p. 1563-8.
65. Kramer, M.S., Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 1987. 65(5): p. 663-737.
66. Piper, J.M., et al., Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol*, 1996. 87(2): p. 169-74.
67. Can G, Ince Z, Neyzi O, Ertugrul T (eds), *Yenidoğan ve Hastalıkları: pediatri cilt1 (3.baskı) Nobel Istanbul*, 2002. s.296-444.
68. Ergaz, Z., M. Avgil, and A. Ornoy, Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*, 2005. 20(3): p. 301-22.
69. Geremia, C. and S. Cianfarani, Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta*, 2006. 364(1-2): p. 113-23.
70. Martinez A, S.R., Abnormalities of fetal growth In: *Taeusch Hw, Ballard RA (eds) Avery's Disease of the Newborn. (8nd ed.) Philadelphia*, 2005. p. 32-42..
71. Briana, D.D. and A. Malamitsi-Puchner, Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(3): p. 337-47.
72. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*, 2003. 69(1): p. 1-7.

73. Mandl, M., et al., Differential glucocorticoid effects on proliferation and invasion of human trophoblast cell lines. *Reproduction*, 2006. 132(1): p. 159-67.
74. Macara, L., et al., Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta*, 1996. 17(1): p. 37-48.
75. Biswas, S., S.K. Ghosh, and S. Chhabra, Surface area of chorionic villi of placentas: an index of intrauterine growth restriction of fetuses. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008. 34(4): p. 487-93.
76. Mayhew, T.M., et al., The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances. *Placenta*, 2007. 28(2-3): p. 233-8.
77. Wu, G., et al., Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr*, 2004. 134(9): p. 2169-72.
78. Danforth, D.N., Jr., N. Russell, and C.M. McBride, Hormonal status of patients with primary malignant melanoma: a review of 313 cases. *South Med J*, 1982. 75(6): p. 661-4.
79. Bauer, M.K., et al., Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol*, 1998. 140(1-2): p. 115-20.
80. Seckl, J.R., Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*, 2001. 185(1-2): p. 61-71.
81. Sugden, M.C. and M.L. Langdown, Possible involvement of PKC isoforms in signalling placental apoptosis in intrauterine growth retardation. *Mol Cell Endocrinol*, 2001. 185(1-2): p. 119-26.
82. Fulop, V., et al., c-myc, c-erbB-2, c-fms and bcl-2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med*, 1998. 43(2): p. 101-10.
83. Yui, J., et al., Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta*, 1994. 15(8): p. 819-35.
84. Pridjian, G., et al., Presymptomatic late-infantile metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplantation. *J Pediatr*, 1994. 125(5 Pt 1): p. 755-8.
85. Smith, S.C., P.N. Baker, and E.M. Symonds, Placental apoptosis in normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997. 177(1): p. 57-65.
86. Sakuragi, N., et al., [Apoptosis in human trophoblastic cells identified by in situ nick end. Labeling of fragmented DNA]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1994. 46(6): p. 533-4.
87. Barker, D.J., The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990. *J R Coll Physicians Lond*, 1991. 25(2): p. 129-33.
88. Barker, D.J., et al., Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*, 1990. 301(6746): p. 259-62.
89. Gimble, J.M., Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003. 3(5): p. 705-13.
90. Görar, S., Çulha, C., Demir, Y.D., Serter, R., Aral, Y., "Visfatin: Obezite ve Metabolik Sendrom ile ilişkisi". *Turk Jem*, 2010. 14: 35-38.

91. Berköz, M., Yalın, S. , Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. Mersin Üniv Sağlık Bilim Dergisi, 2008. 1:s. 1-9.
92. Virginia G, K.K.B., Wisinski M S. , Variants of the Adiponectin (ADIPOQ) and Adiponectin Receptor 1 (ADIPOR1) Genes and Colorectal Cancer Risk JAMA. 2008;300(13):p. 1523-1531
93. Fukuhara, A., et al., Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005. 307(5708): p. 426-30.
94. Garofalo C, S.E., Leptin and Cancer. J Cell Physiol; 2005 207:p. 12-22.,.
95. Kleinz, M.J. and A.P. Davenport, Emerging roles of apelin in biology and medicine. Pharmacol Ther, 2005. 107(2): p. 198-211.
96. Heinonen, M.V., et al., Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. 19(9): p. 626-33.
97. Steppan, C.M. and M.A. Lazar, Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends Endocrinol Metab, 2002. 13(1): p. 18-23.
98. Meier, U. and A.M. Gressner, Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem, 2004. 50(9): p. 1511-25.
99. Olavi, U., "Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander?". European Journal of Endocrinology, 2002. 147: p. 571-574.,.
100. Banerjee, R.R., et al., Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science, 2004. 303(5661): p. 1195-8.
101. Xu, A., et al., Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. Clin Chem, 2006. 52(3): p. 405-13.
102. Kojima, M., et al., Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 1999. 402(6762): p. 656-60.
103. Ren, A.J., et al., Obestatin, obesity and diabetes. Peptides, 2009. 30(2): p. 439-44.
104. Sönmez, B., Plazma Adiponektin Düzeyi ve Diğer İnsülin Rezistansı Parametreleri İle Mide Kanseri Arasındaki İlişki 2008.
105. Guerre-Millo, M., Adipose tissue and adipokines: for better or worse. Diabetes Metab, 2004. 30(1): p. 13-9.
106. Harte, A., et al., Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. Circulation, 2005. 111(15): p. 1954-61.
107. Altunkaynak, B.Z., Özbek, E. , "Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?". Dicle Tıp Dergisi, 2005. 32:p. 211-217.
108. Abbas AK, L.A., Poher JS, , Cellular and Molecular İmmunology Second Edition Philadelphia: W.B. SaunderS Company 1994.
109. Callard RE, G.A., The Cytokine Factsbook, Academic Press. SAN DİEGO, 1994.
110. Elgert.K.D, Immunology: understanding the immune. System new york wiley 1996.
111. Male D., C.A., Owen, M. Trowsdale , human Immunology, J. Champion ST. Louis, C.V. Mosby,. 1996.

112. Seymour, G.J., The interaction of dental education and regional health care delivery systems. *Aust Dent J*, 1995. 40(4): p. 250-1.
113. Anderson , W.H., Davidson , T.m Broide, D.H.:. Mast Cell TNF mRNA expression in nasal mucosa demonstrated by in situ hybridization : a comparison of mast cell detection methods. *J immunol. Methods* 1995. 189 :p. 145-155,.
114. Pettipher, E.R., Salter, E.D., , Resident Joint Tissues, Rather Than Infiltrating Neutrophils and Monocytes. are The Predominant Sources of TNF $\alpha$  IN Zymosan-Induced Arthritis Cytokine 1996. 8: p. 130-133.
115. Sigal, L.H., Ron, Y., Immunology and Inflammation. Basic Mechanisms and Clinical Consequences, Newyork, MC. Graw-Hill, 1994.
116. Revillard, J.P., Immunologie., 2nd ed. De Boeck- Larcier S.A., 1995.
117. Seymour, G.J.S., N.W., Walsh, L.J.,, An Introduction for The Health Sciences. Immunology Newyork, M. Graw-Hill, 1995.
118. A.Sevgi, G.M.F., GB.Funda Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, Cilt:6, Sayı:17 2011.
119. Bjorbaek, C. and B.B. Kahn, Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*, 2004. 59: p. 305-31.
120. Caprio, S., et al., Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol*, 1996. 271(3 Pt 1): p. E626-30.
121. Jaquet, D., et al., Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(4): p. 1243-6.
122. Marialena Kyriakakou, A.M.-P., Helen Militsi<sup>1</sup>, Theodora Boutsikou, Alexandra Margeli<sup>1</sup>,Demetrios Hassiakos, Christina Kanaka-Gantenbein<sup>2</sup>, Ioannis Papassotiriou<sup>1</sup> and George Mastorakos Neonatal. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growthrestricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates,and their mothers. Greece, *European Journal of Endocrinology Clinical Study*, 2008.
123. Lepercq, J., et al., Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. 181(3): p. 621-5.
124. Jaquet, D., et al., High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(6): p. 1949-53.
125. Blum, W.F., et al., Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(9): p. 2904-10.
126. Boguszewski, M., et al., Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. The Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *Eur J Endocrinol*, 1997. 137(4): p. 387-95.
127. Geary, M., et al., Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(10): p. 1054-60.

128. Leperca J, C.M., Iahiov N, Timsit J, Girara J, Auwerx J, Haugei-d Mouzon SC:, Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*; 1998. 47: p. 847-850.
129. Matsuda, J., et al., Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(5): p. 1642-4.
130. Hassink, S.G., et al., Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics*, 1997. 100(1): p. E1.
131. Schubring, C., et al., Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(5): p. 1480-3.
132. Harigaya, A., et al., Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(10): p. 3281-4.
133. Berg, A.H., et al., The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 947-53.
134. Pajvani, U.B., et al., Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 2003. 278(11): p. 9073-85.
135. Waki, H., et al., Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*, 2003. 278(41): p. 40352-63.
136. Li, F.Y., et al., Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011. 203(1): p. 167-80.
137. Olavi U, E.R., Peter J, Lars S, Claude B. , Mutations in the Adiponectin Gene in Lean and Obese Subjects From the Swedish Obese Subjects Cohort, *Metabolism*, 2003. 52 (7): 881-884..
138. Marie-France Hivert., Alisa K. Manning., Common Variants in the Adiponectin Gene (ADIPOQ) Associated With Plasma Adiponectin Levels, Type 2 Diabetes, and Diabetes-Related Quantitative Traits., *The Framingham Offspring Study Diabetes 2008*. 57: p. 3353–3359.
139. Scherer, P.E., et al., A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995. 270(45): p. 26746-9.
140. Nakano, Y., et al., Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*, 1996. 120(4): p. 803-12.
141. Olavi U, E.R., Peter J, Lars S, Claude B., Mutations in the Adiponectin Gene in Lean and Obese Subjects From the Swedish Obese Subjects Cohort, *Metabolism* 2003. 52 (7): p. 881-884.
142. Viengchareun, S., et al., Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett*, 2002. 532(3): p. 345-50.
143. Yamauchi, T., et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-9.
144. K Takashi , Y., Adiponectin and Adiponectin Receptors, *Endocrine Reviews*.2005. 26(3):p.439–4514.
145. Olavi, U., “Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *European Journal of Endocrinology*, 2002.147: p. 571-574.
146. Beltowski, J., Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*, 2003. 9(2): p. 55-61.



147. Palomer, X., A. Perez, and F. Blanco-Vaca, [Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease]. *Med Clin (Barc)*, 2005. 124(10): p. 388-95.
148. Luo, X.H., et al., Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2005. 309(1): p. 99-109.
149. Miyazaki, T., et al., Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. 333(1): p. 79-87.
150. Doğan, A.L., Sinyal İletimi Mekanizmaları ve Kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004. 35: s. 34-42.
151. Binetruy, B., et al., Concise review: regulation of embryonic stem cell lineage commitment by mitogen-activated protein kinases. *Stem Cells*, 2007. 25(5): p. 1090-5.
152. Dickinson, R.J. and S.M. Keyse, Diverse physiological functions for dual-specificity MAP kinase phosphatases. *J Cell Sci*, 2006. 119(Pt 22): p. 4607-15.
153. Luttrell, L.M., 'Location, location, location': activation and targeting of MAP kinases by G protein-coupled receptors. *J Mol Endocrinol*, 2003. 30(2): p. 117-26.
154. Kolch, W., Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J*, 2000. 351(2): p. 289-305.
155. Pollheimer, J. and M. Knofler, Signalling pathways regulating the invasive differentiation of human trophoblasts: a review. *Placenta*, 2005. 26: p. S21-30.
156. James, S., J. Moralez, and M. Nagamani, Increased secretion of amylin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2010. 94(1): p. 211-5.
157. Takashi Kadowaki, a.T.Y., Adiponectin Receptor Signaling: A New Layer to the Current Model, Department of Diabetes and Metabolic Diseases. Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan 2011.
158. Holland, W.L., et al., Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*, 2011. 17(1): p. 55-63.
159. Boyer, P.D., et al., Oxidative phosphorylation and photophosphorylation. *Annu Rev Biochem*, 1977. 46: p. 955-66.
160. Hardie, D.G., D. Carling, and S.J. Gamblin, AMP-activated protein kinase: also regulated by ADP? *Trends Biochem Sci*, 2011. 36(9): p. 470-7.
161. Kahn, B.B., et al., AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 2005. 1(1): p. 15-25.
162. Lage, R., et al., AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol Med*, 2008. 14(12): p. 539-49.
163. Shackelford, D.B. and R.J. Shaw, The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*, 2009. 9(8): p. 563-75.
164. Viollet, B., et al., AMPK inhibition in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010. 45(4): p. 276-95.

165. Zhang, B.B., G. Zhou, and C. Li, AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab*, 2009. 9(5): p. 407-16.
166. David, M., et al., Protein kinase C (PKC) activity regulates functional effects of Kvbeta1.3 subunit on KV1.5 channels: identification of a cardiac Kv1.5 channelosome. *J Biol Chem*, 2012. 287(25): p. 21416-28.
167. Barbara B. Kahn, \* Thierry Alquier, David Carling and D. Grahame Hardie, AMP-activated protein kinase: Ancient energy Review gauge provides clues to modern understanding of metabolism Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215., *Cell Metabolism* : JANUARY 2005.
168. Andreelli, B.V.a.F., AMP-Activated Protein Kinase and Metabolic Control
169. Carling, D., The AMP-activated protein kinase cascade a unifying system for energy. MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London, W12 0NN, UK 2004.
170. Beşikçi, D.A.O., Yenidoğan Tavflan Kalbinde Yağ Asidi Oksidasyonunun Gelişimi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.
171. Kamohara, S., et al., Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997. 389(6649): p. 374-7.
172. Yamauchi, T., et al., Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002. 8(11): p. 1288-1295.
173. Kubota, S., et al., Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(12): p. 9142-8.
174. Esfahanian, N., et al., Effect of metformin on the proliferation, migration, and MMP-2 and -9 expression of human umbilical vein endothelial cells. *Mol Med Rep*, 2012. 5(4): p. 1068-74.
175. Kim, W.H.L.a.S.G., AMPK-Dependent Metabolic Regulation by PPAR Agonists College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, , Republic of Korea April 2010:p. 151-742
176. Kelly J. Peyton, X.-m.L., Yajie Yu, Benjamin Yates, and William Durante Department of Medical Pharmacology and Physiology, University of Missouri, Columbia, Missouri March 26, 2012.
177. Folkman, J., Angiogenesis. *Annu Rev Med*, 2006. 57: p. 1-18.
178. Sluimer, J.C. and M.J. Daemen, Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis. *J Pathol*, 2009. 218(1): p. 7-29.
179. Brede DS, H.P., Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Sayder SH., Cloned and Expressed Nitric Oxide Synthases Structurally Resemble Cytochrome P-450 Reduktase *Natur* ; 1991 351:p. 714-718.
180. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991. 43(2): p. 109-42.
181. Lancaster, J.R., Jr., Diffusion of free nitric oxide. *Methods Enzymol*, 1996. 268: p. 31-50.
182. Palmer, R.M., D.S. Ashton, and S. Moncada, Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988. 333(6174): p. 664-6.
183. C, N., nitrik okside as a secretary product of mamallia cells. *FASEB J*.1992; 6:p. 3051-3064.

184. JS, B., Pathological İmplication of Nİtric Oxide, Super Oxide and Perooxynitrite Formation. *Biochem Soc Trans* 1993.21: p. 330-334.
185. Loscalzo, J. and G. Welch, Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995. 38(2): p. 87-104.
186. Kıрма, D.D.C., Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. T.C Sağlık Bakanlığı Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-2004.
187. Eis AL, B.D., Pollock JS, Myatt L. , Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast populations and expression during syncytiotrophoblast formation in vitro. *Placenta* 1995. 16:p. 113e126.
188. Myatt L, E.A., Brockman DE, Greer IA, Lyall F, Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Hum Reprod* ; 1997. 12:p. 167e172.
189. James, J.L., P.R. Stone, and L.W. Chamley, Cytotrophoblast differentiation in the first trimester of pregnancy: evidence for separate progenitors of extravillous trophoblasts and syncytiotrophoblast. *Reproduction*, 2005. 130(1): p. 95-103.
190. Hay, W.W., Jr., et al., Workshop summary: fetal growth: its regulation and disorders. *Pediatrics*, 1997. 99(4): p. 585-91.
191. Soares, M. Linzer D. Rodent prolactin family and pregnancy. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers. 2001. p.139-167. .
192. Soares, M.J., The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. *Reprod Biol Endocrinol*, 2004. 2: p. 51.
193. Battistelli, M., et al., Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases. *Microsc Res Tech*, 2004. 65(3): p. 150-8.
194. Brosens, J.J., R. Pijnenborg, and I.A. Brosens, The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002. 187(5): p. 1416-23.
195. Khong, T.Y., et al., Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986. 93(10): p. 1049-59.
196. Martin-Gronert, M.S. and S.E. Ozanne, Experimental IUGR and later diabetes. *J Intern Med*, 2007. 261(5): p. 437-52.
197. Marconi, A.M., et al., An evaluation of fetal glucogenesis in intrauterine growth-retarded pregnancies. *Metabolism*, 1993. 42(7): p. 860-4.
198. Thureen, P.J., et al., Placental glucose transport in heat-induced fetal growth retardation. *Am J Physiol*, 1992. 263(3 Pt 2): p. R578-85.
199. Molina, R.D., et al., Gestational maturation of placental glucose transfer capacity in sheep. *Am J Physiol*, 1991. 261(3 Pt 2): p. R697-704.
200. Carver, T.D., et al., Leucine metabolism in chronically hypoglycemic hypoinsulinemic growth-restricted fetal sheep. *Am J Physiol*, 1997. 272(1 Pt 1): p. E107-17.

201. Hales, C.N. and D.J. Barker, Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992. 35(7): p. 595-601.
202. Hoffman PL, C.W., Robinson EM, et al, Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 82:p. 402-406.
203. Cetin, I. and G. Alvino, Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*, 2009. 30: p. S77-82.
204. Bloom, S.L., et al., Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(4): p. 485-90.
205. Martins, J.P., J.C. Monteiro, and A.D. Paixao, Renal function in adult rats subjected to prenatal dexamethasone. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003. 30(1-2): p. 32-7.
206. Newnham, J.P., et al., Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *J Matern Fetal Med*, 1999. 8(3): p. 81-7.
207. Braun, T., et al., Maternal betamethasone administration reduces binucleate cell number and placental lactogen in sheep. *J Endocrinol*, 2007. 194(2): p. 337-47.
208. Bagley, H.N., et al., Maternal docosahexaenoic acid increases adiponectin and normalizes IUGR-induced changes in rat adipose deposition. *J Obes*, 2013. 2013: p. 312153.
209. Benediktsson, R., et al., Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*, 1993. 341(8841): p. 339-41.
210. Sugden, M.C., et al., Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and materno-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinaemia in the early-growth-retarded adult offspring. *Eur J Endocrinol*, 2001. 145(4): p. 529-39.
211. ER, H., Normal ve deksametazon verilen sıçan plasentasında hücre siklusu proteinlerinden Siklin-E, PCNA ve p27'nin dağılımı. in *Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı., Akdeniz Üniversitesi: Antalya.*, 2007.
212. McDonald, T.J., et al., Betamethasone in the last week of pregnancy causes fetal growth retardation but not adult hypertension in rats. *J Soc Gynecol Investig*, 2003. 10(8): p. 469-73.
213. Chen, J., et al., Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*, 2006. 49(6): p. 1292-302.
214. Caminos, J.E., et al., Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): p. 4276-86.
215. Yamauchi, T., et al., Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003. 3(4): p. 243-54.
216. Tilg, H. and A.R. Moschen, Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(10): p. 772-83.
217. Fu, Y., et al., Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*, 2005. 46(7): p. 1369-79.

218. Kim, S.T., et al., Adiponectin and adiponectin receptors in the mouse preimplantation embryo and uterus. *Hum Reprod*, 2011. 26(1): p. 82-95.
219. Perrini, S., et al., Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia*, 2008. 51(1): p. 155-64.
220. Street, M.E., et al., Impairment of insulin receptor signal transduction in placentas of intra-uterine growth-restricted newborns and its relationship with fetal growth. *Eur J Endocrinol*, 2011. 164(1): p. 45-52.
221. Chen, H., et al., Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013. 138: p. 445-54.
222. Ding, C., et al., Adiponectin increases secretion of rat submandibular gland via adiponectin receptors-mediated AMPK signaling. *PLoS One*, 2013. 8(5): p. e63878.
223. Fukami, T., et al., Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states. *Reprod Sci*, 2012. 19(4): p. 423-30.
224. Oak, S., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist improves skeletal muscle insulin signaling in the pregestational intrauterine growth-restricted rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. 297(2): p. E514-24.
225. Egawa, M., et al., Long-term forskolin stimulation induces AMPK activation and thereby enhances tight junction formation in human placental trophoblast BeWo cells. *Placenta*, 2008. 29(12): p. 1003-8.
226. Krause, B.J., et al., Endothelial eNOS/arginase imbalance contributes to vascular dysfunction in IUGR umbilical and placental vessels. *Placenta*, 2013. 34(1): p. 20-8.
227. Schiessl, B., et al., Expression of estrogen receptor-alpha, estrogen receptor-beta and placental endothelial and inducible NO synthase in intrauterine growth-restricted and normal placentals. *Arch Med Res*, 2006. 37(8): p. 967-75.
228. Galan, H.L., Cotyledon and binucleate cell nitric oxide synthase expression in an ovine model of fetal growth restriction. Division of Perinatal Medicine in the Departments of Obstetrics and Gynecology, 2001.
229. Schiessl, B., et al., Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors alpha and beta in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Histochem Cytochem*, 2005. 53(12): p. 1441-9.
230. Wang, J., et al., Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010. 50(5): p. 432-8.
231. Lopez-Bermejo, A., et al., Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61(3): p. 339-46.
232. Antonini, S.R., A commentary on Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. *J Hum Genet*, 2012. 57(3): p. 157-8.

233. Fasshauer, M., et al., Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 66(3): p. 434-9.
234. Lin, F., et al., A synthetic analog of lipoxin A4 partially alleviates dexamethasone-induced fetal growth restriction in rats. *Placenta*, 2013. 34(10): p. 941-8.
235. Wang, C.N., et al., Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3): p. 1431-41.
236. Somm, E., et al., Early metabolic defects in dexamethasone-exposed and undernourished intrauterine growth restricted rats. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e50131.
237. Jarvenpaa, J., et al., Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR. *J Perinat Med*, 2009. 37(3): p. 257-62.

## ÖZGEÇMİŞ

Ayşegül ERDOĞAN, 17.01.1984'de Ankara'da doğdu. İlkokulu Antalya Barbaros İlkokulu'nda, ortaokulu Antalya Kolejin'de, liseyi Aldemir Atilla Konak Anadolu Lisesi'nde ve lisans öğrenimini de 2009 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladı. 2011 yılında Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir. Yabancı dili İngilizcedir.