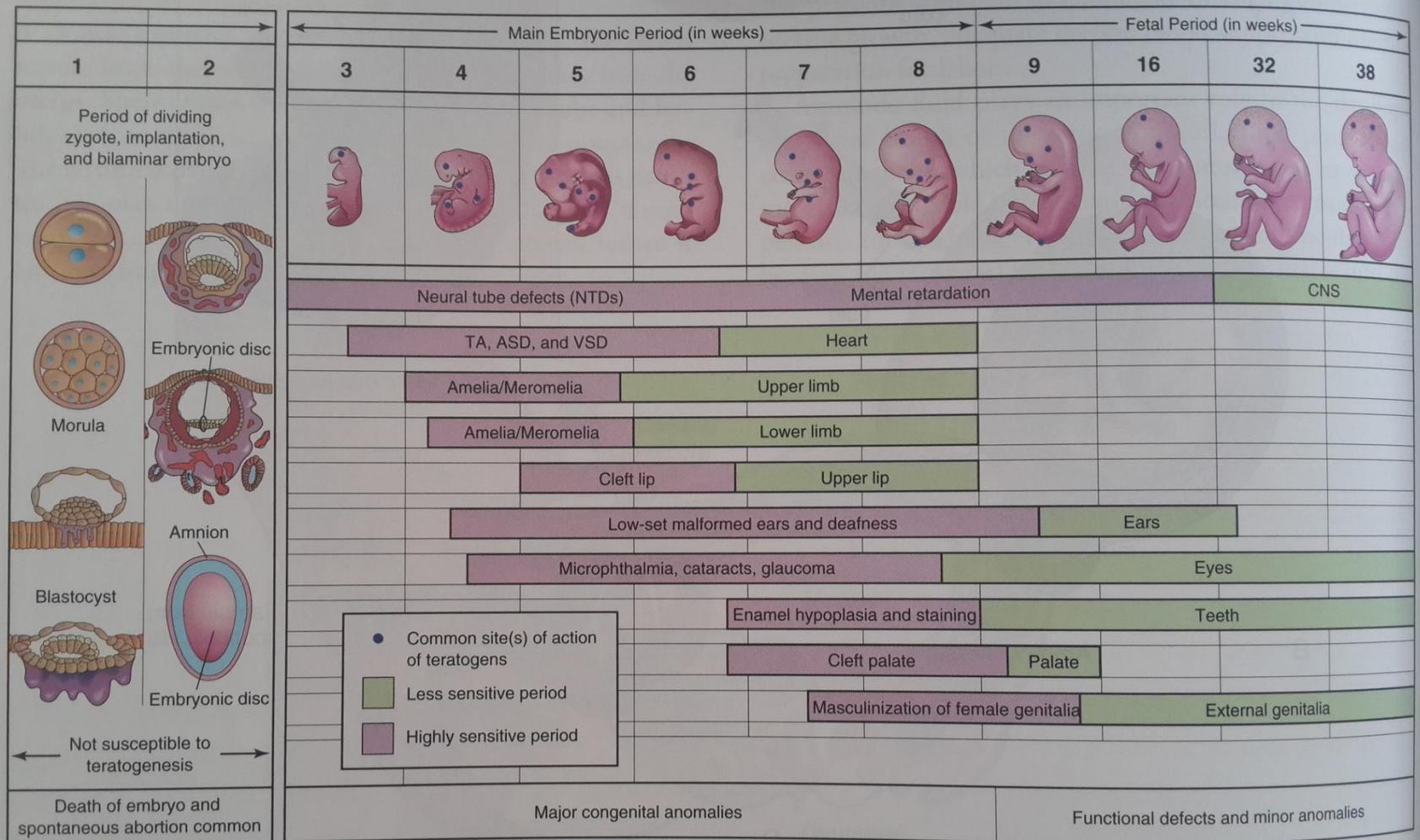


GEBELİK BİYOKİMYASI

Prof. Dr. Erdinç DEVRİM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
devrim@ankara.edu.tr



• **Figure 26-3** Critical periods in human development. The dark color denotes highly sensitive periods of development, when birth defects are most common, while the light color indicates stages that are less sensitive. (From Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

EMBRYOLOJİ

- İnsanlarda normal gebelik süresi son menstrüel döngünün ilk gününden itibaren 40 haftadır.
- Genel olarak bu süre 13'er haftadan oluşan 3 zaman dilimine ayrılır (trimester).
- Ovulasyon ortalama olarak menstrüel döngünün 14. gününde gerçekleşir.
- Döllenme genellikle fallopian tüpte gerçekleşir ve ovum zigot haline gelir.

EMBRYOLOJİ

- Zigot bölünerek morula haline gelir.
- 50-60 kadar hücreye ulaştınca morula *yolk sac* denilen bir kavite oluşturur ve blastokist haline gelerek uterus duvarına implante olur (yuvalanır).
- Blastokistin dış duvarındaki hücreler, *trofoblastlar*, endometriuma gömülerek plasentayı oluşturacak olan koryonik villuslara dönüşürler.

EMBRYOLOJİ

- Bu dönemdeki gebelik ürününe embriyo denir.
- Amniyon kavitesi ve amniyon sıvısı oluşur.
- Plasenta tarafından beslenen ve amniyon sıvısı tarafından korunan embriyo hızlı bir bölünme, farklılaşma ve büyüme sürecine girer.
- Organogenez bu dönemde gerçekleşir.

FETÜS

- Gebeliğin 10. Haftasında embriyo çoğu majör yapılarına kavuşarak fetüs haline gelir.
- 13. haftada bir fetüs ortalama 13 gram ağırlığında ve 8 cm uzunluğundadır.

2. Trimester

- Hızlı fetal büyüme dönemidir.
- 13-26. haftalar arasındır.
- Bu dönemin sonunda bir fetüs ortalama 700 gram ağırlığında ve 30 cm uzunluğundadır.

3. Trimester

- 26-40. haftalar arasındır.
- Bu dönemde fetal organlar prenatal maturasyonlarını tamamlarlar.
- Büyüme hızı azalmıştır.
- 37-42. haftalar arası “term” olarak bilinir.
- *Termde* doğan bir yenidoğan yaklaşık 3200 gram ağırlığında ve 50 cm uzunluğundadır.

PLASENTA

- Plaseenta ve göbek kordonu fetüs ve anne arasındaki bağlantıyı sağlarlar.
- Plaseenta gebelik boyunca büyür.
- Bebeğin doğumunu takiben plaseenta da uterustan ayrılır.

PLASENTANIN GÖREVLERİ

- Anne ve fetüs sistemik dolaşımlarını birbirinden ayrı tutar.
- Fetüsü besler.
- Fetal atıkları uzaklaştırır.
- Gebeliğin sürmesi için yaşamsal olan hormonları üretir.
- Plasenta, büyük proteinler ve plazma proteinlerine bağlı hidrofobik bileşikler için etkili bir bariyerdir.

NORMAL PLASENTAL TRANSPORT

No Transport

Most proteins
Maternal IgM, IgA
Maternal and fetal erythrocytes

Limited Passive Transport

Unconjugated steroids
Steroid sulfates
Free fatty acids

Passive Transport

Molecules up to 5000 Da having lipid solubility
Oxygen
Carbon dioxide
Sodium and chloride
Urea
Ethanol

Active Transport Across Cell Membranes

Glucose
Many amino acids
Calcium

Receptor-Mediated Endocytosis

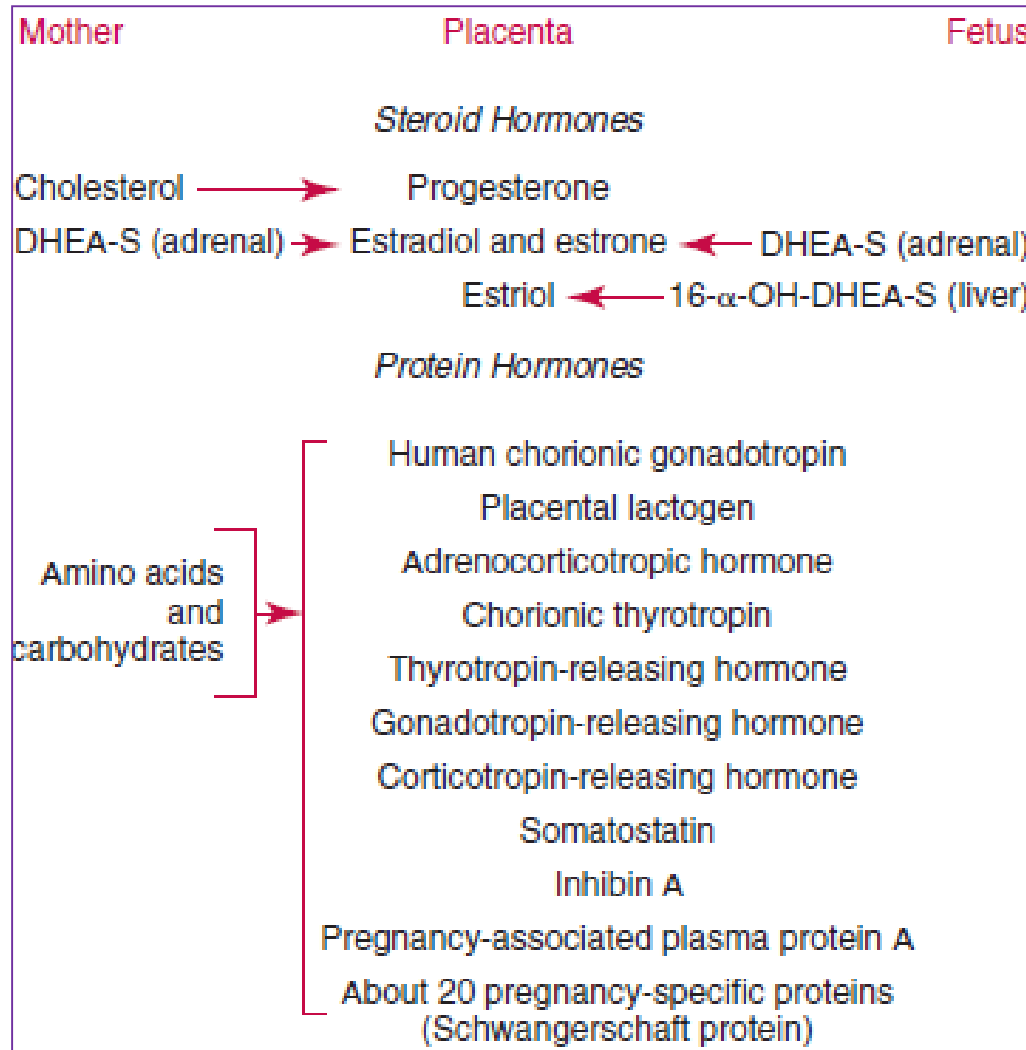
Maternal IgG
Low-density lipoprotein

*Tietz Textbook of Clinical Chemistry and
Molecular Diagnostics, Sixth Edition,
Rifai et al., Elsevier, 2018*

FETOPLASENTAL ÜNİTE

- Fetoplazental ünite, gebeliğin devamını sağlayan hormonları sentezlemekle sorumlu işlevsel birimdir.

Plasentada steroid ve protein yapılı hormonların üretimi



Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

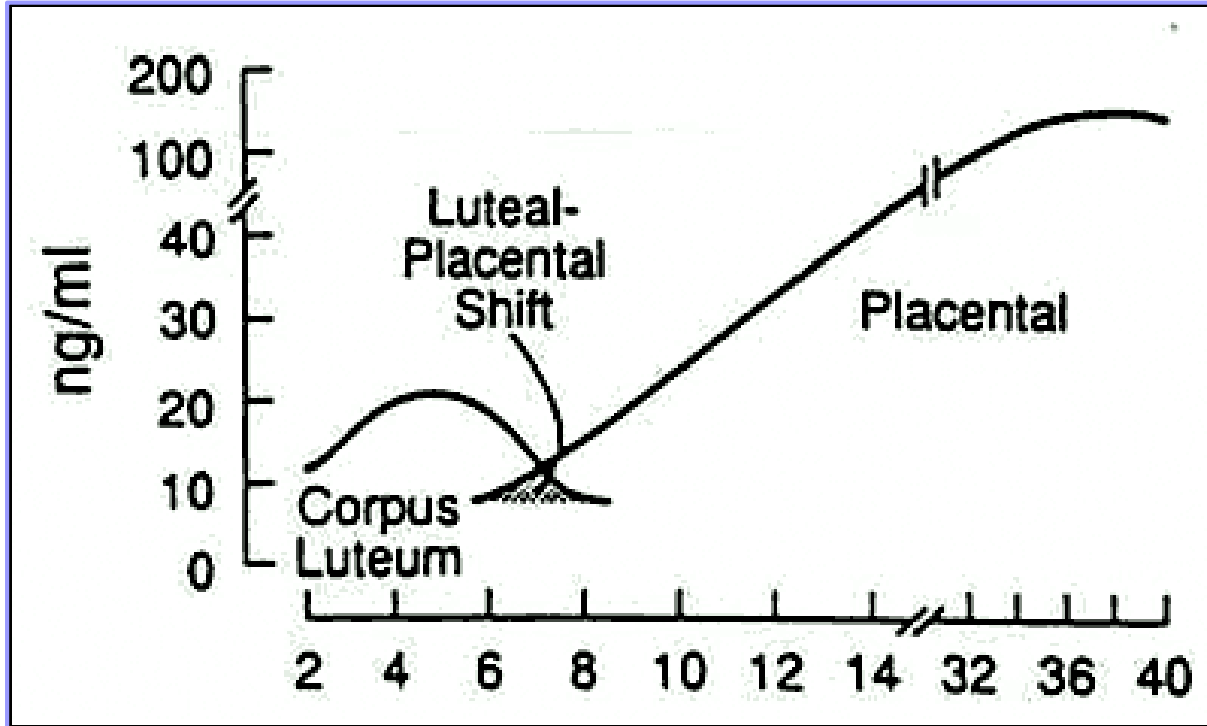
Plasental Steroidler

- Plazenta, steroid hormonlar olarak bilinen progesteron ve östrojenleri sentezler.
- Bu hormonların gebelik boyunca salınması **endometriyumun uygun gelişimini, uterusun büyümesini, yeterli kanlanmasını ve doğuma hazırlanmasını sağlar.**

Progesteron

- Endometriumu implantasyona hazırlar.
- Gebeliğin sürdürülmesi için gereklidir, antiinflamatuvar ve immünsüpressif etki gösterir.
- Gebeliğin ilk 6-8 haftası boyunca progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur.
- 6-8 haftadan sonra progesteron üretimini plasenta üstlenir.
- Üretim için gerekli kolesterol anneden sağlanır.

Progesteron Üretimi



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/>

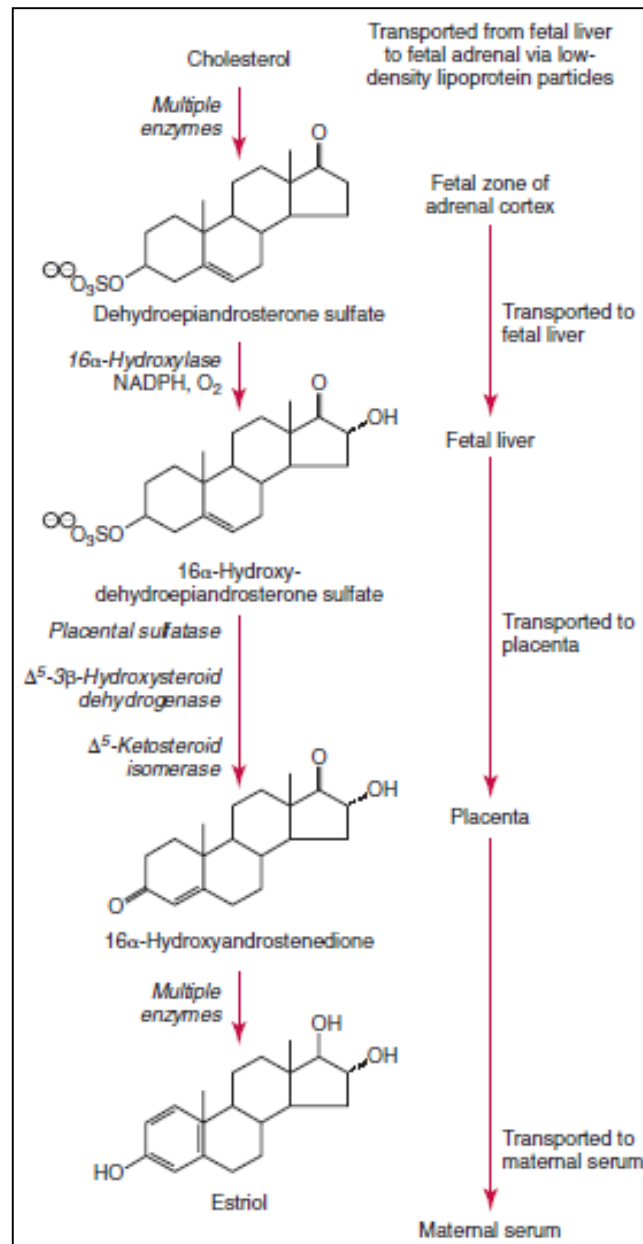
Östrojenler

- **Östron** (E_1), **östradiol** (E_2) ve **östriolün** (E_3) plazma değerleri gebelik boyunca giderek artar.
- Gebelikte en büyük miktarda üretilen tip östrioldür ve bir dönem fetoplasental işlevi yansıttığı düşünülmüştür.

Östrojenler

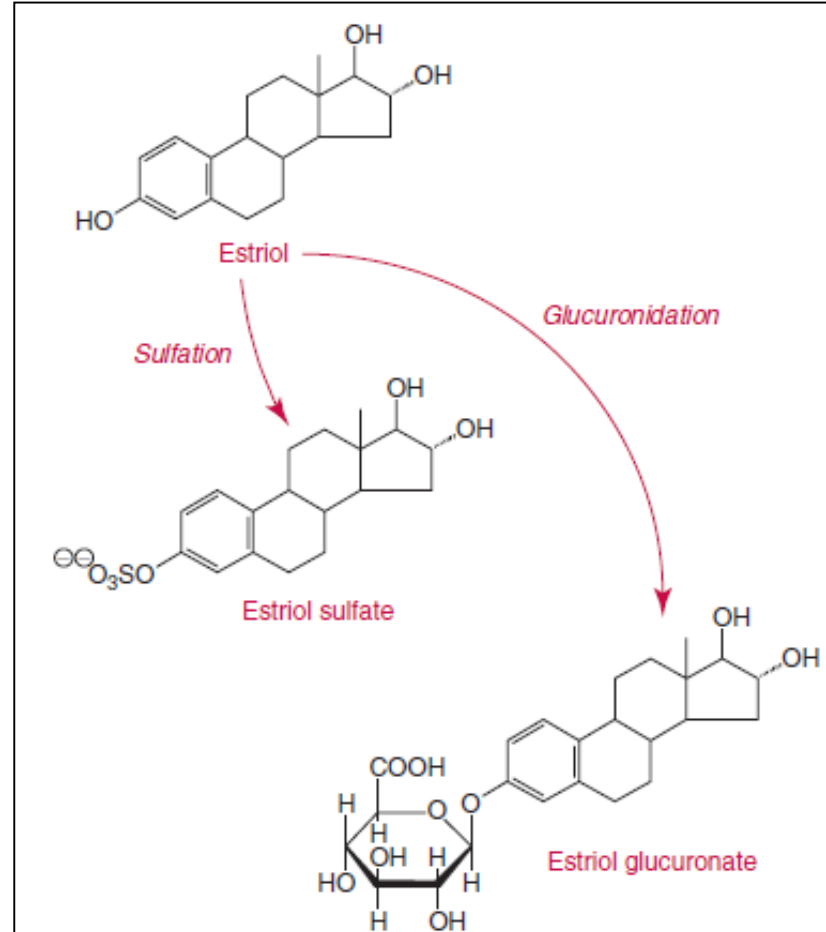
- Plasantada 17α -hidroksilaz/ $17,20$ -liyaz enzimi (p450c17) yoktur.
- Bu nedenle, plasantada tüm östrojenler 19 karbonlu ara ürünlerden sentezlenirler.
- Fetal böbreküstü bezleri, C19 androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretir.
- Bunlar fetal karaciğerde 16α -hidroksi türevlerine çevrilir.

- DHEA ve DHEAS'ın 16 α -hidroksi türevleri plasenta tarafından östriole çevrilir.
- Östriol de plasentadan anne kanına geçer ve anne karaciğerinde konjuge edilip anne idrarıyla atılır.



Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

Östriolün maternal karaciğerdeki konjugasyonu



Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

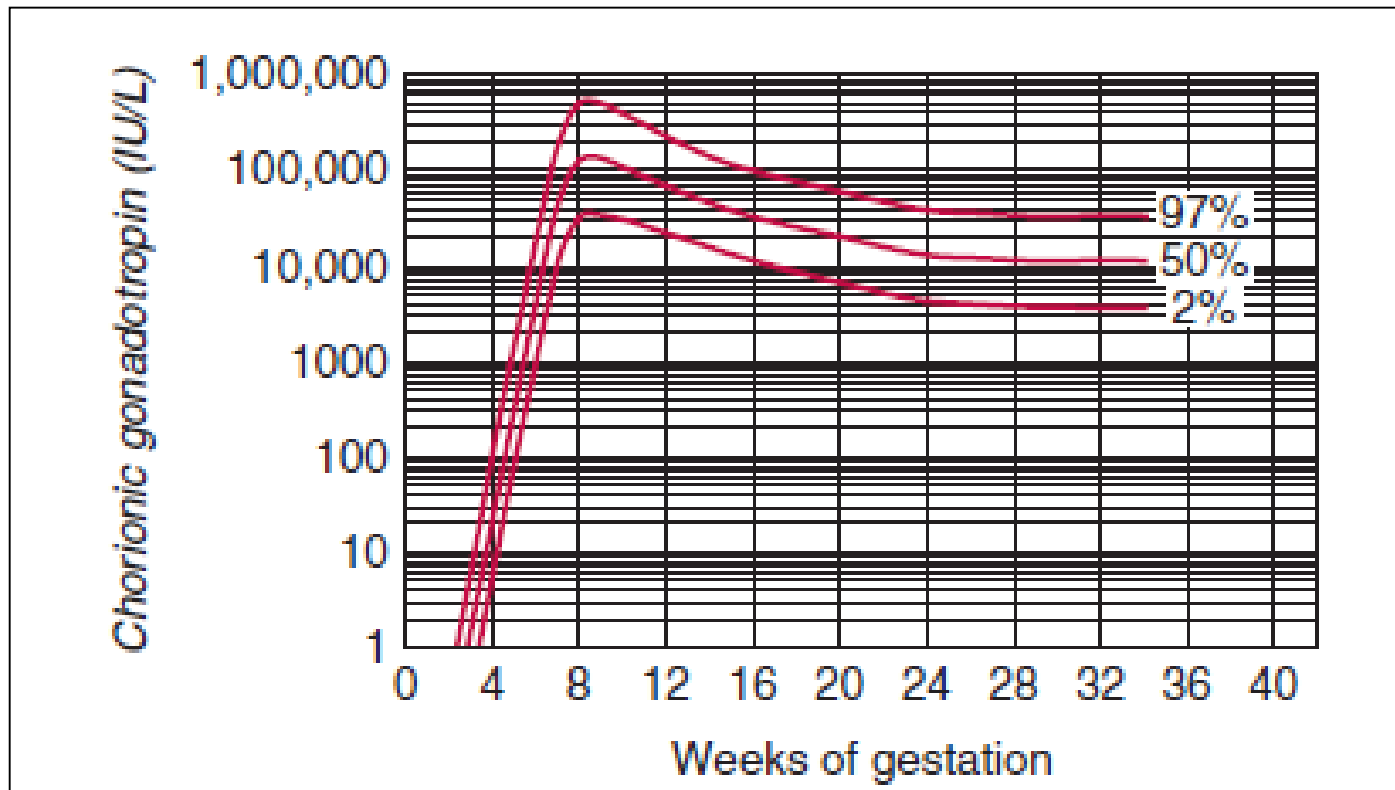
Koryonik Gonadotropin

- hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*).
- Glikoprotein yapısındadır.
- α ve β alt ünitelerinden oluşan heterodimerik bir hormondur.
- Placentada sinsityotrofoblast hücrelerinde sentezlenir.
- Birincil görevi, plasenta gebeliği sürdürmeye yetecek düzeyde progesteron üretmeye başlayıncaya dek, korpus luteumu desteklemektir.

Koryonik Gonadotropin

- β -hCG implantasyonu izleyen ilk birkaç gün içinde kanda saptanabilir (**gebelik testi** olarak bilinir).
- β -hCG ilk trimesterin sonuna doğru kanda doruk düzeyine ulaşır daha sonra giderek düşer.
- Kendine özgü bir reseptörü yoktur.
- Anne overlerinde korpus luteum hücrelerindeki LH reseptörlerine bağlanarak etki eder.
- Hücre içi cAMP düzeylerini artırarak progesteron üretimini uyarır ve böylece gebeliğin sürmesini sağlar.

Koryonik Gonadotropin



Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

Human Plasental Laktojen (PL)

- 191 amino asitten oluşan tek bir polipeptit zincirinden meydana gelir.
- Molekül içi 2 tane disülfid köprüsü vardır.
- MK=22279
- Yapı olarak GH ve prolaktine çok benzer.
- Laktojenik, metabolik, somatotropik, luteotropik, eritropoietik ve aldosteron uyarıcı etkileri vardır.

Human Plasental Laktojen (PL)

- Doğrudan veya prolaktinle birlikte meme bezlerini laktasyona hazırlar.
- Çoğu metabolik etkisi GH benzeridir.
- Pankreatik beta hücrelerinin sayısını artırır.
- Glukoz kullanımını azaltır.
- Lipolizi artırır.
- Pozitif azot dengesi oluşturur.

DİMERİK İNHİBİN A (DIA)

- Disülfid bağlarıyla bağlanmış α ve β alt ünitelerinden oluşan dimerik protein yapılı bir hormondur.
- Plasenta büyük miktarda inhibin A üreterek FSH'ı tümüyle baskılar.
- Ortalama olarak gebeliğin 17. haftasında minimum düzeyine iner (175 ng/L).

OKSİTOSİN

- Oksitosin **hipotalamusta paraventriküler nükleusta sentezlenir ve arka hipofizden salınır.**
- Oksitosin salınmasının temel uyararı **emzirmedir.**
- Emzirme sonucundaki süt akışı duktal düz kasların miyoepitelyal hücrelerinin uyarılması sonucu gerçekleşir.
- Östrojen etkisi altındaki uterusu myometriyumun kasılmasını uyarır.

AMNİYOTİK SIVI

- Fetüsün rahat hareket edebileceği bir ortam yaratır.
- Fetüsü olası yaralanmalara karşı korur.
- Ortamın sıcaklığını sabitler.
- Amniyotik sıvı miktarı gebeliğin 34. haftasına kadar artarken, 34-40 hafta arasında hafifçe azalır ve ardından hızla düşer.

TABLE 69.1 Composition of Amniotic Fluid (Mean Values)

Component	GESTATIONAL AGE (WK)		
	15	25	40
Sodium, mmol/L	136	138	126
Potassium, mmol/L	3.9	4.0	4.3
Chloride, mmol/L	111	109	103
Bicarbonate, mmol/L	16	18	16
Urea nitrogen, mg/dL (mmol urea/L)	11 (3.9)	11 (3.9)	18 (6.4)
Creatinine, mg/dL (μ mol/L)	0.8 (71)	0.9 (80)	2.2 (194)
Glucose, mg/dL (mmol/L)	47 (2.6)	39 (2.2)	32 (1.8)
Uric acid, mg/dL (mmol/L)	4.0 (0.24)	5.7 (0.34)	10.4 (0.61)
Total protein, g/dL (g/L)	0.5 (5)	0.8 (8)	0.3 (3)
Bilirubin, mg/dL (μ mol/L)	0.13 (2.2)	0.14 (2.4)	0.04 (0.7)
Osmolality, mOsm/kg H ₂ O	272	272	255

Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

GEBELİKTE ANNE SAĞLIĞININ LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

First Prenatal Visit:

- Complete blood count (CBC)
- Rh(D) typing and antibody screen
- Pap smear
- Urinalysis
- Urine culture
- Rubella immunity
- Varicella immunity
- Hepatitis B screening
- HIV antibody test
- STI testing
 - Syphilis
 - Chlamydia

Women at Increased Risk May Also Receive Testing for the Following:

- Genetic testing for inherited disease
- Cystic fibrosis carrier testing
- Hemoglobinopathies
- Gonorrhea
- Tuberculosis
- Toxoplasma
- Hepatitis C

Additional Testing Later in Pregnancy:

- Detection of fetal anomalies
 - Maternal serum screening (first and second trimester)
 - Cell free fetal DNA screening (at 10 week's gestation or later)
- Oral glucose tolerance testing (between 24–28 weeks' gestation)
- Group B Strep cultures (between 35–37 weeks' gestation)

Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

GEBELİKTE KAN BİYOKİMYASI
GEBE OLMAYAN NORMAL KONTROLLER = 100

Analyte	TIME OF GESTATION		
	12 wk	32 wk	Term
Sodium	97	98	97
Potassium	95	95	100
Bicarbonate	85	85	81
Chloride	98	100	99
Urea nitrogen	77	63	77
Creatinine	71	74	81
Fasting glucose	98	94	94
Bilirubin, unconjugated	56	67	78
Albumin	93	78	78
Protein	92	83	83
Uric acid	68	92	120
Calcium	98	94	97
Free ionized calcium	99	101	102
Parathyroid hormone, intact	—	—	140
1,25-Dihydroxyvitamin D	—	—	400
Phosphate	108	97	96
Magnesium	92	87	87
Alkaline phosphatase	90	203	347
Creatine kinase	87	86	135
α_1 -Antitrypsin	129	174	191
Transferrin	105	160	170

Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

GEBELİKTE KAN BİYOKİMYASI
GEBE OLMAYAN NORMAL KONTROLLER = 100

Cholesterol	100	144	156
HDL-cholesterol	121	119	130
LDL-cholesterol	80	118	146
Fasting triglycerides	141	300	349
Iron	112	94	94
Iron-binding capacity	95	139	144
Transferrin saturation	136	68	64
Zinc protoporphyrin	107	109	144
Ferritin	81	33	59
Thyroxine	103	107	100
Triiodothyronine	100	121	121
Free thyroxine	98	72	74
Thyroxine-binding globulin	114	155	182
Thyroid-stimulating hormone	111	122	139
Cortisol	111	301	309
Aldosterone	—	—	1500
Prolactin	—	—	800
Hemoglobin	95	90	96
Hematocrit	94	91	97
Leukocyte count	144	167	240
Prothrombin time	99	97	97
Activated partial thromboplastin time	95	91	93
Platelet count	98	96	100
Fibrinogen	119	154	165

Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition, Rifai et al., Elsevier, 2018

GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Fizyolojik anemi
- Nötrofil
- Hafif trombositopeni
- Artmış prokoagulan faktörler
- Azalmış fibrinoliz

GEBELİKTE İNSÜLİN DİRENCİ

- İnsülin düzeyleri hem açlık hem de tokluk dönemlerinde yüksektir.
- Maternal insülin direncinin GH, CRH, PL ve progesteronun plasental üretimlerinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Açlık kan glukoz düzeyleri normalden % 10-20 kadar düşüktür. Çünkü;
 - Doku glikojen depoları artmıştır.
 - Periferik dokularda glukoz kullanımı artmıştır.
 - Karaciğerde glukoz üretimi azalmıştır.
 - Fetüs glukozu tüketmektedir.

GEBELİKTE GLUKOZ TARAMASI

TABLO 1.2: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri^(*)

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2019

GEBELİKTE GLUKOZ TARAMASI (iki aşamalı yaklaşım)

- Gebeliğin 24 – 28. haftaları arasında yapılır.
- 50 g glukoz oral yoldan verilir (açlık gerekmez).
- 1 saat sonunda venöz kanda glukoz ölçülür.
- > 180 mg/dL ise **gestasyonel diyabet** tanısı konur.
- $140 - 180$ mg/dL arasında ise **oral glukoz tolerans testi (OGTT)** yapılır.

GEBELİKTE GLUKOZ TARAMASI

(İki aşamalı yaklaşım)

OGTT

- Açlık kanı alınır.
- 100 g glukoz ağız yoluyla verilir.
- Açlık, 1., 2. ve 3. saatlerde kan glukozu ölçülür.
- Normal değerler:
 - Açlık < 95 mg/dL
 - 1. saat < 180 mg/dL
 - 2. saat < 155 mg/dl
 - 3. saat < 140 mg/dl

En az iki değer normal sınırını aşması gestasyonel diyabet tanısı koydurur.

GEBELİKTE GLUKOZ TARAMASI

(Tek aşamalı yaklaşım)

- Gebeliğin 24 – 28. haftaları arasında yapılır.
- Açlık kanı alınır.
- 75 g glukoz ağız yoluyla verilir.
- Açlık, 1 ve 2. saatlerde kan glukozu ölçülür.
- Normal değerler:
 - Açlık < 92 mg/dL
 - 1. saat < 180 mg/dL
 - 2. saat < 153 mg/dL

Herhangi bir değer normal sınırını aşması gestasyonel diyabet tanısı koydurur.

BİYOKİMYASAL PRENATAL TARAMA TESTLERİ

- İkili test (β -hCG + PAPP-A) (11-14 hafta)
- Üçlü test (β -hCG + AFP + uE₃) (16-18 hafta)
- Dörtlü test (Üçlü test + DIA) (16-18 hafta)

Prenatal Tarama Testleri

Taranan Anomaliler

- Nöral tüp defektleri (NTD)
- Down sendromu (trizomi 21)
- Trizomi 18 – Trizomi 13

Tarama testlerinde istenen bilgiler

- Gebenin gerçek doğum tarihi
- İletişim bilgileri
- Irkı
- Kan grubu
- Vücut ağırlığı
- Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri (*DM, sigara, IVF, Down sendromu, NTD*)
- İstenilen tarama testi (*İkili/Dörtlü*)
- USG tarihi
- İkili test için NT değeri ve nazal kemik varlığı
- İstenilen teste göre USG ile belirlenen CRL veya BPD değeri
- Fetüs sayısı

Dörtlü Testin Deęerlendirilmesi

AFP	uE_3	β-hCG	İnhibin A	Olası anomali
Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Down sendromu
Düşük	Düşük	Düşük	Deęerlendirilmez	Trizomi 18
Yüksek	Deęerlendirilmez	Deęerlendirilmez	Deęerlendirilmez	Nöral tüp defektleri

Fetal Akciğer Maturasyonu

- **Lesitin/Sfingomyelin (L/S) Oranı:** Akciğer maturasyon tayininde önemli bir testtir. Amniyotik sıvıda L/S oranı >2 ise yenidoğanda RDS olmayacağı yönünde değerlendirilir.
- **Akciğer Profili:** Amniyotik sıvının fosfatidil gliserol (PG) ve fosfatidil inositol varlığı bakımından değerlendirilmesidir. PG 32. gebelik haftasına kadar görülmez. 37-40. haftalar arasında ise miktarı hızlıca artar. Pulmoner maturasyonun tamamlandığını gösteren en son belirteçtir. Yenidoğanda PG yokluğunda matur L/S değerine rağmen RDS gelişebilmektedir.
- **Amniyotik sıvıda lameller cisimcik sayımı**
 - **Surfaktan** 22-24. gebelik haftasında tip II pnömositlerce sentez edilir ve **lameller cisimcik** şeklinde alveollerde depolanır. Surfaktanın primer görevi alveolar duvarın yüzey gerilimini azaltmaktır. Surfaktan yapımını **glukokortikoidler, tiroksin, prolaktin, östrojen, alfa adrenerjik stimülasyon ve aminofilin uyarırken, insülin ve eroin inhibe eder.**

KAYNAKLAR

- *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Sixth Edition. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Saunders, 2008; 802-824.*
- *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. Elsevier, 2018, 1655-1696.*
- *İnsan Biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (ed.). 2002; 491-501.*
- <http://www.endotext.org/chapter/endocrinology-of-pregnancy-2/>
- *Maternal adaptations to pregnancy: Endocrine and metabolic changes* www.uptodate.com